

P.- 22.842.-

Case 1

REHECIA I.



17 SEP. 1962

277911

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de THE AUSTRALIAN NATIONAL UNIVERSITY, entidad
australiana, establecida en Acton, Canberra, Australia,
por:

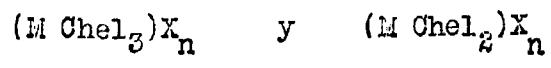
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPLE-
JOS METALICOS".-

La presente invención se refiere a nuevos comple-
jos metálicos de ligandos orgánicos en que los ligandos
consisten en dos o tres moléculas de ciertos derivados
sustituídos de 1,10-fenantrolina o bien de 2,2'-bipiridi-
5 na, siendo cada una de dichas moléculas la misma y sien-
do por lo tanto los complejos homogéneos. En la presen-
te memoria descriptiva el término 'complejos metálicos'
ha de significar los compuestos estables resultantes de
la capacidad de metales o iones metálicos de combinarse
10 con números definidos de moléculas neutras, iones neu-



tros o grupos neutros (ver: Kirk Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", tomo IV, página 379, publicada en 1949 por Interscience), mientras que el término 'ligando' o 'grupo ligando' ha de significar grupos
 5 funcionales o coordinadores que tienen uno o más pares de electrones disponibles para la formación de ligaduras coordinadas (ver Kirk Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", tomo IV, página 382, publicada en 1949 por Interscience). La numeración de la 1,10-fenantrolina a continuación en la presente está de acuerdo
 10 con el anillo nº 1954, página 264, de "The Ring Index", por A.M. Patterson y L.T. Capell, Monograph Series, publicado en 1940 por la Rheinhold Publishing Corporation, mientras que la numeración de la 2,2'-bipiridina a continuación en la presente es la convencionalmente aceptada.
 15 da.

Los nuevos complejos metálicos de la invención son sumamente valiosos como agentes terapéuticos para animales y vegetales y son representados por las fórmulas estructurales:
 20



en las cuales M representa un metal elegido de entre cinco (II). manganoso (manganeso (II)), cobaltoso (cobalto (II)),
 25 cobáltico (cobalto (III)), cúprico (cobre (II)), níqueloso (níquel (II)), rutenoso (rutenio (II)), osmoso (osmio (II)), platinoso (platino (II)), paladoso (paladio (II)), ródico (rodio (III)), e iridoso (iridio (III)); en las cuales Chel representa un ligando provisto por una base
 30 elegida de entre 1,10-fenantrolina sustituida y 2,2'-bipiridina

2773 1 1



piridina sustituida, teniendo la 1,10-fenantrolina sus-
tituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre
alquilo fenilo, tolilo y xililo en una a seis de las po-
siciones 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, y 8r, y teniendo la 2,2'-bi-
5 piridina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo, fenilo, tolilo y xililo en una a cuatro de las posiciones 4-, 5-, 4'-, 5'-, siendo en el caso de la 1,10-fenantrolina la sustitución en una a seis de las posiciones especificadas con el grupo
10 alquilo y en una a dos de las posiciones especificadas con los grupos fenilo, tolílo y xililo, totalizando estos mono-sustituyentes y di-sustituyentes y tetra-sustituyentes alquílicos desde 4 hasta 14 átomos de carbono y cuando la di-sustitución involucra las posiciones
15 3-, 4- y 7-, 8- cualquiera de los pares de átomos de carbono pueden formar parte de sistemas de anillo cicloalcano de 5 miembros y 6 miembros, totalizando estos tri-sustituyentes alquílicos desde 3 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos penta-sustituyentes alquílicos desde 5 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos
20 hexa-sustituyentes alquílicos desde 6 hasta 14 átomos de carbono, y totalizando estos mono- y di-sustituyentes fenílicos, tolílicos y xilílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono, y siendo en el caso de la 2,2'-bi-
25 piridina la sustitución en una a cuatro de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y mono-sustitución y di-sustitución en las posiciones 5- y 5'- con los grupos fenilo, tolilo y xililo, totalizando estos sustituyentes alquílicos desde 4 hasta 10 átomos de carbono, y totalizando los sustituyentes fenílicos, tolíli-

277911

17



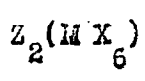
ocs y xilfílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono; y en que X representa el anión de ácidos inorgánicos y orgánicos; y en que n representa un número entero determinado por el estado de oxidación del metal.

5 Los complejos metálicos con arreglo a la invención pueden ser preparados mediante el procedimiento que comprende hacer reaccionar juntas en un medio líquido apropiado y en condiciones que produzcan el complejo deseado, una sal de un metal identificado por M
10 en la precedente fórmula, con una base elegida de entre 1,10-fenantrolina sustituida y 2,2'-bipiridina sustituida según especificada, y, de desearlo así, aislar el complejo deseado. En la preparación de los complejos derivados a partir de cinc (II), manganeso (manganeso (II)), cobaltoso (cobalto (II)), cúprico (cobre (II)), níqueloso (níquel (II)), ródico (rodio (III)), e iridoso (iridio (III)), los cuales complejos se identifican como Tipo A, una solución acuosa de una sal de cualquiera de estos metales se hace reaccionar con una
15 solución de la base especificada en un solvente mezclable con agua, y de desearlo, se aísla el complejo deseado. En la preparación de los complejos derivados a partir de cobáltico (cobalto (III)), los cuales complejos se identifican como Tipo B, una solución acuosa de una
20 sal de cobalto se hace reaccionar con una solución de la base especificada en un solvente mezclable con agua, formándose así el complejo cobaltoso (cobalto (II)), dicho complejo cobaltoso (cobalto (II)), se oxida en solución formándose así el complejo cobáltico (cobalto
25 (III)), y, de desearse así, el complejo deseado se ais-

277911



la. En la preparación de los complejos derivados a partir de rutenoso (rutenio (II)) u osmoso (osmio (II)), los cuales complejos se identifican como Tipo C, se hace reaccionar juntas en condiciones reductoras, una solución de la base especificada en un solvente mezclable con agua, con una solución acuosa de una sal de la fórmula:



en la cual Z representa un miembro del grupo elegido de entre metales alcalinos, metales alcalinotérreos y amonio; M representa el metal arriba especificado pero en el estado de valencia de III y IV; y X representa un miembro del grupo elegido de entre halógeno, mezclas de halógeno y hidroxilo, y mezclas de halógeno y agua, en las cuales mezclas hay por lo menos cuatro átomos de halógeno, formándose así el complejo deseado; y el complejo deseado se aísla.

Así, en general, el método para los complejos del Tipo A comprende disolver la sal metálica en un medio apropiado y mezclar esto con la base también disuelta en un medio apropiado, siendo la mezcla llevada a una solución homogénea y el producto cristalizado y separado mediante procedimientos convencionales. El solvente preferido para la sal metálica es agua, pero se pueden usar mezclas con solventes mezclables con agua. Para la base se prefiere etanol, pero se pueden usar otros solventes mezclables con agua, o sus mezclas con agua, o etanol acuoso. Normalmente se usa calor para producir y completar la reacción después de la mezcla. La solu-

277911



173

ción de reacción puede ser concentrada por evaporación o destilación, para aislar el producto deseado. Esto se puede realizar hasta que la solución de reacción se reduzca a poco volumen o llegue a ser sustancialmente seca. Se pueden emplear otros métodos normales, tales como la adición de un solvente o una sal para facilitar la precipitación. Por lo general, es deseable la recristalización del producto. El método usado para los complejos del Tipo B es el mismo que para el Tipo A, excepto que el complejo cobaltoso (cobalto (II)) se forma primero en solución y luego se oxida para obtener la forma cobáltica (cobalto (III)). La manera más conveniente de realizar esta oxidación es introducir gas cloro en el medio acuoso que contiene el complejo cobaltoso (cobalto (II)), dejando un tiempo suficiente para el completamiento de la oxidación. La aislación del producto deseado sigue como en el Tipo A. El método para los complejos del Tipo C comprende disolver una apropiada sal soluble de rutenio u osmio según arriba especificada pero en los estados de valencia de III y IV en un medio apropiado, combinar la solución con la base, también disuelta en un medio apropiado, agregar un agente reductor, y aislar el producto mediante procedimientos usuales. Un ejemplo de tal sal apropiada es la que se prepara disolviendo tricloruro de rutenio en una solución de cloruro de potasio. Los solventes preferidos para la sal metálica y la base son los mismos que en los complejos del Tipo A y del Tipo B. Es conveniente realizar la reacción en presencia de ácido clorhídrico para impedir el reemplazo del cloro por agua en el complejo. El agente reductor más convenien-

5

10

15

20

25

30

277911



te es hipofosfito de sodio, pero se pueden usar agentes reductores alternativos, tales como dióxido de azufre o formalín. Se ha encontrado también que es conveniente usar solventes anhidros tales como glicol etilénico y glicerol, que actúan también como agentes reductores en las condiciones de la reacción; sin embargo, para estos tipos de agentes reductores se requieren temperaturas más elevadas. Por lo común, lo mejor es realizar la reacción a temperaturas elevadas y durante un tiempo suficiente para permitir el completamiento de la reacción, que generalmente insume varias horas. El curso de la reacción puede ser observado por el cambio de color de la solución. La aislación del producto deseado se realiza como en los complejos del Tipo A y del Tipo B.

Los complejos metálicos con arreglo a la invención son sumamente valiosos para el tratamiento de enfermedades de animales y vegetales causadas por una gran variedad de organismos. En particular, los complejos son sumamente valiosos para el tratamiento de varias infecciones trópicas en seres humanos, para el tratamiento de la mastitis bovina, para el tratamiento de condiciones creadas por hongos en plantas, y como antihelmínticos. Estos complejos son de valor especial por ser activos contra una gran variedad de microorganismos, es decir organismos gram-positivos, organismos gram-negativos, organismos resistentes a ácidos, hongos patógenos, levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) y virus (influenza). Además, organismos como el *Staphylococcus pyogenes* no desarrollan ninguna resistencia significativa a los complejos,

27504

17 SEP 1961

que son igualmente activos contra organismos que han desarrollado resistencia contra cualquier tipo de antibiótico en uso corriente; esto se aplica particularmente al *Staphylococcus pyogenes*. Además, los complejos son estables (las soluciones no son destruidas por metabolismo bacteriano o del huésped, ni por medios físicos, por ejemplo el tratamiento en autoclave bajo una presión de 6,8 kg durante 20 minutos para esterilización), ni son irritantes a concentraciones muy elevadas (soluciones al 1 hasta al 2%) para superficies epidérmicas, superficies mucosas (vagina, intestino, vejiga) y tejidos subcutáneos (músculos, huesos). Complejos de colorido natural pueden ser usados sin peligro cuando así se requiera.

Los complejos han sido usados clínicamente para controlar infecciones causadas por microorganismos gram-positivos y gram-negativos y hongos patógenos, inclusive infecciones dermatológicas (dermatomycosis, forúnculos y foliculitis, acné vulgaris, dermatitis pustular, eczema infeccioso), infecciones quirúrgicas (héridas tópicas y úlceras), infecciones ginecológicas (*Trichomonas vaginalis*), *Candida albicans*, y una serie de organismos no específicos asociados con infecciones crónicas de la cerviz, condiciones óticas y nasales (mastoiditis, otitis externa, furunculosis nasal), condiciones oftálmicas infecciosas (conjuntivitis aguda y crónica), y prevención de la infección neo-natal (prevención de la infección de recién nacidos por estafilococos). Las infecciones de heridas por *Staphylococcus pyogenes* particularmente, son controladas fácilmente con remoción del esfacelo y con



promoción del tejido sano de granulación. Ciertos de los complejos son activos para resolver la infección en furúnculos incipientes, indicando que tales sustancias penetran hasta una lesión cerrada de este tipo.

5 En el uso de los presentes complejos como agentes terapéuticos para aplicaciones tópicas en enfermedades infecciosas, los complejos entran necesariamente en contacto con las células del huésped. Un factor importante de su eficacia para el control de la infección es la sensibilidad diferencial a los complejos
10 entre el agente de infección y las células del huésped en el sitio de la infección. Según se indica en la Tabla III más adelante, la sensibilidad de microorganismos gram-positivos infecciosos tales como *Staphylococcus pyogenes* a los complejos es muy elevada (entre 1,5
15 a 12,5 mg/ml.). Microorganismos gram-negativos tales como *Escherichia coli*, si bien son menos sensibles (aproximadamente 100 mg/ml) que los cocci gram-positivos, son todavía sensibles a las concentraciones del complejo usadas tópicamente (solución al 1%). La presencia de fluido
20 histológico de plasma y exudados infecciosos no perjudica la acción de los complejos en una medida apreciable. A las concentraciones del complejo que son eficaces contra microorganismos no hay ninguna acción tóxica sobre
25 los tejidos del huésped en respuesta a una aplicación prolongada del complejo, ni ningún otro efecto adverso sobre la regeneración del tejido epitelial.

 En el tratamiento de mastitis bovina los presentes complejos son clínicamente eficaces para resolver
30 infecciones agudas y crónicas causadas por *Streptococcus*



175

pyogenes (Grupo B) o *Staphylococcus pyogenes*, que eran re-
fractarias a los antibióticos en uso corriente para tal
fin. Ninguna resistencia significativa es desarrollada por
los estreptococos y estafilococos a estos complejos, ni
5 in vitro ni in vivo. Formar variantes de estos organis-
mos pueden ser reproducidas, las que por lo general exhiben
una virulencia marcadamente disminuída. Parece tam-
bién que los presentes complejos tienen acceso a lesio-
nes crónicas encapsuladas que pueden actuar como focos de
10 infección. Los ensayos realizados sugieren que los com-
plejos no son irritantes para las vacas, los terneros o
los consumidores de leche a concentraciones terapéutica-
mente eficaces, y no se observa una sensibilización de la
vaca o del bebedor de leche, como sucede cuando se usa
15 bencilpenicilina sódica para tratar esta enfermedad. Una
ventaja práctica de los presentes complejos es que algu-
nos complejos de colorido natural usados para la terapia
de la mastitis coloran la leche e indican así que la mis-
ma proviene de una vaca bajo tratamiento contra mastitis;
20 esto es útil para controlar la venta de leche infectada.

En el tratamiento de enfermedades de plantas causa-
das por microorganismos, en particular hongos y nematodos,
se han realizado ensayos con respecto a los hongos *Venturia*
inaequalis y *Phytophthora infestans*, y con respecto a
25 las nematodos *Panagrellus redivivis* y *Meloidogone* incog-
nita. *venturia inaequalis* causa la 'mancha negra' en man-
zanas; *Phytophthora infestans* causa el 'añublo tardío' de
tomates y papas; y las nematodos causan infecciones de
las raíces de las plantas. Se ha obtenido un control ex-
30 celente de estos organismos, con varios de los presentes

277911



complejos que se han ensayado.

Se cree que los complejos metálicos de la presente invención ejercen su acción terapéutica por su capacidad de aferrarse en sitios biológicos esenciales (enzimas y proteínas) por fuerzas electrostáticas y/o de Van der Waals. Cuando el sitio receptor activo se encuentra en la superficie de la célula biológica, basta la adsorción directa del complejo metálico, con tal que sea ligado de manera suficientemente firme; pero cuando el sitio activo está ubicado dentro de la célula biológica, la penetración del complejo metálico es esencial para la eficacia terapéutica. Tanto la penetración como la ligazón de los complejos es mejorada por la sustitución seleccionada de los ligandos primarios, 1,10-fenantrolina o 2,2'-bipiridina, que funcionan como agentes formadores del complejo o agentes ligantes del metal. Así, mientras complejos metálicos de los ligandos primarios 1,10-fenantrolina y 2,2'-bipiridina tienen una potencia de penetración relativamente inferior y una capacidad relativamente inferior de aferrarse en sitios dentro o fuera de las células, las propiedades de penetración y adsorción fuerte aumentan marcadamente con la sustitución seleccionada, según especificada en la presente. Los sustituyentes seleccionados exhiben una mayor preferencia para la fase lípida (grasa) de la membrana de las células, y en razón de factores tales como el tamaño de la molécula, confieren, se cree, a la molécula compleja una superficie suficientemente grande para la ligazón o adsorción de Van der Waal. Otros sustituyentes tienen efectos desfavorables sobre la capacidad de penetración,



sin contribuir notablemente el área superficial del complejo. El complejo metálico en su totalidad, y no vestigios o bien del metal o bien del ligando disociado, es el agente biológico eficaz principal.

5 Se cree que la función del átomo metálico es doble: conferir una carga positiva al complejo como totalidad, y ligar entre sí dos o tres moléculas relativamente grandes del ligando (fenantrolina o biperidina sustituida), resultando en una molécula de tamaño fuertemente aumentado. Se cree que la carga positiva del complejo debida
10 a su contenido de iones metálicos está distribuida sobre la gran área superficial del complejo, que actúa así como una pseudoesfera muy grande, cargada positivamente. En tal sentido se cree que un efecto de la sustitución
15 seleccionada en las bases primarias consiste en llevar la carga positiva hacia afuera desde la esfera propiamente dicha a las colas o puntos de la carga, mejorando la carga positiva también la ligazón o fijación en un lugar que tiene una carga negativa. Ha quedado demostrado
20 que el átomo metálico en el catión del complejo y el estado de oxidación de los átomos metálicos, son críticos. Estados de oxidación mayores o menores, de los átomos metálicos, que los arriba especificados no son útiles por cuanto el complejo es inestable con respecto a la oxidación o reducción en la composición terapéutica de la materia a la cual los complejos son aplicados en su uso, o
25 en el lugar biológicamente activo, y en razón de la oxidación o reducción las propiedades del complejo cambian fundamentalmente. Estados de oxidación mayores o menores,
30 de los átomos metálicos, que los arriba especificados son

277011



también carentes de estabilidad de la unidad de complejo en su totalidad, que se disocia más o menos rápidamente, por lo general con pérdida de las propiedades biológicas que son características del catión de complejo intacto.

Los metales que coordinan tres de los ligandos 1,10-fenantrolina o 2,2'-bipiridina sustituida se prefieren por su mayor tamaño de molécula y su mayor penetración en el lugar biológico. La siguiente tabla indica el número de coordinación de cada metal usado en la presente, e indica la estabilidad del complejo resultante:

TABLA I

<u>metal</u>	<u>número de coordinación</u>	<u>estabilidad</u>
cinc (II)	4 o 6	el tercer ligando puede disociarse en agua
manganoso (manganeso (II))	4 o 6	el tercer ligando puede disociarse en agua
20 cobaltoso (cobalto (II))	4 o 6	el tercer ligando puede disociarse en agua
cobáltico (cobalto (III))	6	los complejos son igualmente estables con dos o tres ligandos
cúprico (cobre (II))	4 o 6	triscomplejos estables pueden ser aislados solamente en forma insoluble. Bis complejos de cobre son planos.
25 níqueloso (níquel (II))	6	complejos estables
rutenoso (rutenio (II))	6	complejos estables
osmoso (osmio (II))	6	complejos estables
30 platinoso (platino (II))	4	los complejos son planos como cobre y estables

277911



metal	número de coordinación	estabilidad
paladoso (paladio (II))	4	los complejos son planos como cobre y estables
5 ródico (rodio (III))	6	complejos estables
iridoso (iridio (III))	6	complejos estables

La disociación de un ligando secuestrado a partir de complejos que tienen tres ligandos se puede tolerar con tal que el fragmento de complejo tenga firmemente fijados al menos dos de las moléculas de ligando. Así, los cationes de complejo $[M(\text{Chel})_3]^{2+}$ en que M es el átomo de cinc, manganeso, cobalto cobaltoso (II), y cobre, pueden disociarse parcialmente en la composición de materia de uso biológico, pero el fragmento de complejo $[M(\text{Chel})_2]^{2+}$ es todavía biológicamente potente, y en parte puede ser preparado directamente y usado en la forma $[M(\text{Chel})_2]^{2+}$.

Tal como ya se dijera, la sustitución del ligando primario 1,10-fenantrolina con el grupo alquilo puede producirse en cualquiera o más de las seis posiciones 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-, con sustituyentes similares o diferentes totalizando un máximo de 14 átomos de carbono, dependiendo el límite inferior de átomos de carbono del número de posiciones donde hay sustituyentes. En el caso de mono-, di- y tetra-sustitución el número de átomos de carbono va de 4 a 14; en el caso de tri-sustitución, de 3 a 14 átomos de carbono; en el caso de penta-sustitución, de 5 a 14 átomos de carbono; y en el caso de hexa-sustitución, de 6 a 14 átomos de carbono. Cuando la di-sustitución involucra átomos de carbono adyacentes 3,4- y 7,8-, cualquier

277911



par de átomos de carbono puede formar parte de sistemas de anillo cicloalcano de 5 o 6 miembros. Se favorece la multi-sustitución con grupos alquilo, prefiriéndose los derivados tri- y tetra-sustituídos, en cuyo caso la cadena de cada grupo alquilo debe ser corta, es decir de 1 a 5 átomos de carbono. Se ha encontrado que las sustituciones 3,4,7-trimetilo; 3,4,7,8-tetrametilo; y 3,5,6,8-tetrametilo contribuyen todas ellas a la fuerte actividad para combatir infecciones bacterianas en seres humanos. Los complejos metálicos más estables tienen una sustitución simétrica y se prefieren; por ejemplo, la sustitución 3,4,7,8-tetrametilo es preferible a la sustitución 3,4,5,6-tetrametilo. Utilizando fenilo, toliilo y xililo para la sustitución del ligando primario, el grupo 1,10-fenantrolina, la sustitución se produce en una o dos de las posiciones 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-, siendo sustituidos dos de estos grupos similares o diferentes, y prefiriéndose la sustitución simétrica; en este caso el total de átomos de carbono de los sustituyentes es de 6 a 16.

Tal como ya se dijera, la sustitución del ligando primario, 2,2'-bipiridina, con grupos alquilo puede producirse en por lo menos una de las posiciones 4-, 5-, 4'-, 5'- con sustituyentes similares o diferentes totalizando desde 4 hasta 10 átomos de carbono. Se prefiere la sustitución simétrica, por ejemplo 4,4'- o 5,5'-; tal como en 4,4'-dietilo. Un ejemplo de tetra-sustitución es 4,4'-dimetil-5,5'-dietilo. Utilizando grupos fenilo, toliilo y xililo para la sustitución del ligando primario 2,2'-bipiridina, la sustitución se produce en las posicio-



nes 5- o 5'- o en ambas estas posiciones, totalizando los sustituyentes desde 6 hasta 16 átomos de carbono. La sustitución mixta de grupos alquilo, fenilo, toli-
 5 lo y xililo dentro de los límites del número máximo de átomos de carbono de los sustituyentes totales, arriba especificado, puede ser efectuada en cualquiera de los ligandos primarios 1,10-fenantrolina o 2,2'-bipi-
 ridina.

El anión de los presentes complejos, representado
 10 por el símbolo X en las fórmulas que arriba en la presente definen los complejos, puede ser derivado a partir de cualquier ácido inorgánico u orgánico apropiado. Por ejemplo, el anión puede ser cloruro, sulfato o nitrato, o tartrato, benzoato o estearato.

15 Ejemplos específicos de complejos con arreglo a la presente invención se consignan en la siguiente tabla y son precedidos por un número de clave a los fines de la exposición que más adelante se hará.

20 Tabla II

<u>nº de clave</u>	<u>sustancia</u>
1	sulfato de tris(4:7-dietil-1:10-fenantrolina) níquel (II)
25	2 cloruro de tris(4:7-dietil-1:10-fenantrolina)rutenio (II)
	3 sulfato de tris(5:6-dietil-1:10-fenantrolina) níquel (II)
	4 cloruro de tris(5:6-dietil-1:10-fenantrolina) rutenio (II)
30	5 sulfato de tris(5:6-dietil-1:10-fenantrolina) cobre (II)



<u>nº de clave</u>	<u>sustancia</u>
6	sulfato de tris(5:6-dietil-1:10-fenantrolina) cobalto (II)
7	sulfato de tris(5:6-dietil-1:10-fenantrolina) manganeso (II)
8	sulfato de tris(5:6-dietil-1:10-fenantrolina) cinc(II)
9	sulfato de tris(3:5:6:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) níquel (II)
10	cloruro de tris(3:5:6:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) rutenio (II)
11	sulfato de tris(3:5:6:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) cobre (II)
12	sulfato de tris(3:5:6:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) manganeso (II)
13	sulfato de tris(3:5:6:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) cinc (II)
14	sulfato de tris(3:4:7:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) níquel (II)
15	cloruro de tris(3:4:7:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) rutenio (II)
16	sulfato de tris(3:4:5:6-tetrametil-1:10-fenantrolina) níquel (II)
17	cloruro de tris(3:4:5:6-tetrametil-1:10-fenantrolina) rutenio (II)
18	sulfato de tris(3:4:5:6:7:8-hexametil-1:10-fenantrolina) níquel (II)
19	cloruro de tris(3:4:5:6:7:8-hexametil-1:10-fenantrolina) rutenio (II)
20	sulfato de tris(5-fenil-1:10-fenantrolina) níquel (II)
21	cloruro de tris(5-fenil-1:10-fenantrolina) rutenio (II)
22	cloruro de tris(4,4'-dietil-2,2'-bipiridina) rutenio (II)
23	cloruro de tris(4,4'-dimetil-5,5'-dietil-2,2'-bipiridina) rutenio (II)
24	sulfato de tris(3:8-dietil-5:6-dimetil-1:10-fenantrolina) níquel (II)
25	sulfato de tris(3:8-dibutil-5:6-dimetil-1:10-fenantrolina) níquel (II).

277911

179



Los complejos con arreglo a la invención pueden ser preparados de la manera ilustrada en los siguientes ejemplos prácticos. Los materiales iniciales, es decir, las sales metálicas y las bases sustituidas, o bien son conocidos o bien pueden ser preparados mediante procedimientos normales.

Ejemplo 1

Sulfato de tris(3,5,6,8-tetrametil-1,10-fenantrolina) manganeso (II):

Una solución acuosa conteniendo 7-hidrato de sulfato de manganeso (II), (2,74 g) en 150 ml de agua se agrega a una solución de 7,62 g de monohidrato de 3,5,6,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, disuelta en 100 ml de etanol al 25%. La mezcla se calienta con agitación en baño María hasta la total disolución de la base. Se puede agregar más alcohol de cuando en cuando para reemplazar el alcohol perdido por evaporación. Después de 15 minutos, el alcohol se deja escapar por ebullición y la solución, de color naranja-amarillo intenso, se filtra. Finalmente, la solución se evapora a sequedad. El resultante polvo cristalino amarillo puede ser recristalizado a partir de un poco de agua caliente, y se seca al aire o en horno. El cloruro puede ser obtenido de la misma manera, usando 1,96 g de 4-hidrato de cloruro de manganeso (II). Estas sustancias tienen las fórmulas $(Mn(C_{16}H_{16}N_2)_3)SO_4 \cdot aq$ o $(Mn(C_{16}H_{16}N_2)_3)Cl_2 \cdot aq$. El grado de hidratación (aq.) depende de la intensidad del secado.

27791



Ejemplo 2

Cloruro de tris(4,7-difenil-1,10-fenantrolina) cobalto (III):

De la manera descrita en el ejemplo 1, 2,5 g de 6-hi-
 drato de cloruro de cobalto (II) se hacen reaccionar con
 5 10,5 g de mono-hidrato de 4,7-difenil-1,10-fenantrolina.
 Después de filtrar y separar la totalidad del alcohol, la
 solución de color naranja se satura con gas cloro y se
 deja descansar durante 30 minutos. La solución se evapora
 10 a una temperatura de 60°C a lo sumo, en corriente de aire
 hasta que la mayor parte de la sustancia se cristaliza co-
 mo polvo amarillo. Después de lavar con un poco de agua
 helada y éter, el compuesto se seca a 100°C en presencia
 de pentóxido fosforoso. El compuesto tiene la fórmula
 15 $(Co(C_{24}H_{16}N_2)_3)Cl_3$.

Ejemplo 3

Acetato de bis(4,4'-dimetil-5,5'-dietil-2,2'-bipiridina) cobre (II):

De la manera descrita en el Ejemplo 1, 1,99 g de 1-
 hidrato de acetato de cobre (II) se deja reaccionar con
 5,20 g de 4,4'-dimetil-5,5'-dietil-2,2'-bipiridina. El re-
 siduo azul obtenido por evaporación de la mezcla de reac-
 ción a sequedad se recrystaliza a partir de metanol por
 25 adición de éter. El compuesto tiene la fórmula $(Cu(C_{16}H_{20}N_2)_2)$
 $(CH_3COO)_2$.

Ejemplo 4

Yoduro de tris(3,5,6,8-tetrametil-1,10-fenantrolina) níquel (II):

30

277911

17 SEP 1952
CINCO DTS

Una solución de 2,49 g de ó-hidrato de cloruro de níquel en 200 ml de etanol acuoso al 50% se calienta a 60°C y 7,62 g de monohidrato de 3,5,6,8-tetrametil-1,10-fenantrolina se agregan gradualmente con agitación. Al completarse la disolución, el alcohol se separa por ebullición y se agrega agua para llevar el volumen a 200 ml aproximadamente. La solución de color rojo intenso se filtra, se calienta a 60-70°C, y se agrega gradualmente yoduro de sodio para efectuar la precipitación del yoduro cristalino. Se agrega un peso total de 10 g de yoduro de sodio. La mezcla se enfría en hielo, se filtra, y el sólido se lava con agua helada. Después de recristalizar a partir de agua caliente y secar, el material sólido cristalino de color rosa parduzco tiene la composición

(Ni(C₁₆H₁₆N₂)₃I₂H₂O).

Ejemplo 5

Hidrato de sulfato de tris(3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina) níquel (II) :

Sulfato de níquel (II), 6 1/2 H₂O (1 mol; 27,185 g) se disolvió en 200 ml de agua y se agregó lentamente y con vigorosa agitación a una solución de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (3 mol; 76,297 g) en 700 ml de etanol. La solución se filtró y se evaporó hasta sequedad en corriente de aire sobre baño de vapor. El producto de color marrón claro se redisolvió en 500 ml de agua a 70°C y se agitó con tierra de diatomeas (50 g) y se filtró por un papel Whatman nº 542. La solución se evaporó nuevamente y el producto se secó en horno a 90°C. La fórmula es (Ni(C₁₆H₁₆N₂)₃)SO₄aq.

277911

17 SEP 1960

Ejemplo 6

Perclorato tris(3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina) cúprico.

5 Una solución de 2,49 g de pentahidrato de sulfato cúprico en 150 ml de agua se trata con una solución de 8,0 g de monohidrato de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina en 150 ml de etanol. La mezcla se calienta hasta lograr un color azul uniforme, agregando más alcohol

10 de cuando en cuando para reemplazar las pérdidas por evaporación. El alcohol se elimina por evaporación hasta que el complejo empiece a separarse, y luego se agregan 5 g de perclorato sódico disueltos en un poco de agua . El precipitado cristalino azul se recoge, se lava

15 con un poco de agua helada y se seca al aire. Tiene la fórmula $(CuC_{16}H_{16}N_2)_3 (ClO_4)_2 \cdot H_2O$.

Para la preparación de los complejos de rutenio y osmio la sal usada como material inicial puede ser una sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo o amónica,

20 tal como la sal potásica o amónica del pentacloro-hidroxirutenato (IV) ion $K_2(RuCl_5OH)$ o $(NH_4)_2(RuCl_5OH)$, triclorturo de rutenio, pentacloroaquirutenato potásico (III), $K_2RuCl_5H_2O$, o sales de los aniones hexacloroosmato (IV) o hexabromoosmato (IV). Estas sales y las bases sustituidas están disponibles o pueden ser preparadas mediante métodos normales. Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de estos complejos:

25

Ejemplo 7

30 Nitrato de tris(4,4'-dimetil-5,5'-dietil-2,2'-bipiridina)

17 SEP 1957

rutenio (II) :

Una solución de 3,75 g de pentacloro-aquo-rutenato potásico (III) en 200 ml de agua conteniendo 2 ml de ácido clorhídrico 1N se trata con 7,8 g de 4,4'-di-
 5 metil-5,5'-dietil-2,2'-bipiridina en 100 ml de alcohol. La mezcla se calienta en un baño de agua hirviente y se agita durante dos minutos, y luego se agrega con agitación 5 ml de una solución de hipofosfito de sodio al 20%. La mezcla se calienta durante 3 horas o más sobre
 10 el baño de agua hirviente hasta que su color se torna naranja-rojo. De cuando en cuando se agrega alcohol para reemplazar el alcohol perdido por evaporación, durante la primera hora. Luego, la solución se evapora hasta sequedad, se disuelve en 200 ml de agua caliente, se fil-
 15 tra y se agregan 20 g de nitrato de amonio. El compuesto cristalino rojo que se separa al enfriarse se filtra y se lava con agua helada. Se lo recristaliza en agua caliente. El compuesto tiene la fórmula $(Ru(C_{16}H_{20}N_2)_3)(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$.

20

Ejemplo 8

Monohidrato de tris(4,4'-dietil-2,2'-bipiridina)osmio(II)-yoduro.

Una mezcla de 2,1 g de hexabromoosmato de amonio y
 25 35 ml de glicerol anhidro se calienta a 120°C hasta completar la disolución y obtener una solución de color rojo intenso. La mezcla se enfría a menos de 100°C y se agregan 1,90 g de 4,4'-dietil-2,2'-bipiridina. La mezcla se agita y se calienta a 180-200°C durante 30 minutos,
 30 cambiando entonces el color a pardo-verde, oscuro. La mez

277911



cla se enfría, se diluye con 100 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calienta a 80°C. Después de filtrar se agregan gradualmente 5 g de yoduro de sodio sólido para causar la cristalización de la sustancia de color verde oscuro. La mezcla se enfría en hielo, el sólido se recoge y se lava con agua helada. El compuesto se separa en forma de cristales de color verde oscuro, casi negro, por recristalización en un poco de agua caliente. Tiene la fórmula $(Os(C_{14}H_{16}N_2)_3I_2 \cdot H_2O)$.

10 Para la preparación de los complejos de platino y de paladio se puede usar como sal (material inicial) una solución o bien de tetracloroplatinato potásico o bien de tetracloropaladato potásico; alternativamente se puede usar cloruro platinoso o cloruro paladoso, pero es menor conveniente por su menor solubilidad en agua. Para 15 la preparación de los complejos de rodio (III) e iridio (III), se puede usar como material inicial (sal) tricloruro de rodio o iridio, o cloro-complejos tales como hexaclororodato sódico (III) o hexacloroiridato (III).

20 Los resultados de ensayos bacteriostáticos y fungistáticos efectuados con los complejos consignados en la precedente tabla II se consignan a continuación en la tabla III. Esta última tabla indica cada complejo codificado (número de clave del complejo ensayado, en la columna 1) con relación a una serie de microorganismos que 25 más adelante se enumeran, con respecto a la concentración inhibitoria expresada en microgramos/mililitro en el medio especificado más adelante.

277911

17 SEP 1954

TABELA III

n ^o de cl.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	12,5	50	25								
2	12,5	25	25	100							
3	6,25	12,5	25			500	1000	1000	500	500	1000
4	12,5	12,5	12,5	100		1000	1000	1000	1000	1000	1000
5	6,25	12,5	25	100	100						
6	12,5	25	50								
7	12,5	12,5	25	50	50						
8	12,5	12,5	50	100							
9	3,1	6,25	25	100		500	500	500	500	500	1000
10	3,1	12,5	12,5	100	100	1000	1000	1000	500	500	1000
11	3,1	12,5	25	100							
12	3,1	12,5	50	50							
13	3,1	12,5	25	100							
14	6,25	25	25			1000	500	500	500	500	1000
15	12,5	25	25			2000	2000	2000	2000	1000	2000
16	6,25	25	25			1000	1000	1000	1000	1000	1000
17	12,5	12,5	25			1000	1000	1000	1000	1000	1000
18	12,5	12,5	25			1000	1000	1000	1000	1000	2000
19	6,25	25	25			1000	2000	1000	1000	1000	2000
20	6,25	12,5	25	100		1000	1000	500	5000	500	1000
21	1,5	6,25	12,5	100	100						
22	12,5	25	50								
23	1,5	6,25	50	100	100						
24	12,5	6,25									
25	25	25									

27351

17 SEP 1954
CINCO EST

En la precedente Tabla los espacios en blanco en las columnas F a K significan que no se dispone de detalles de ensayo, mientras que los espacios blancos en las columnas A a E significan que los complejos especificados eran inactivos a 100 µg/ml. Los organismos de ensayo codificados corresponden a los siguientes:

- A : *Staphylococcus pyogenes* (Oxford)
- B : *Streptococcus pyogenes* (Grupo A)
- 10 C : *Clostridium welchii*
- D : *Escherichia coli*
- E : *Proteus vulgaris*
- F : *Microsporium canis*
- G : *Trichophyton mentagrophytes*
- 15 H : *Trichophyton rubrum*
- I : *Trichophyton sulphureum*
- J : *Epidermophyton floccosum*
- K : *Candida albicans* (medio sólido)

Los ensayos con respecto a los organismos gram-positivos y gram-negativos se realizaron en cantidades de 2,5 ml de caldo estéril de infusión de corazón 'Difco' conteniendo un 10% de suero de caballo y el compuesto de ensayo. En el caso del *Cl. welchii*, 2 gotas de una solución estéril de tioglicolato sódico se agregaron asépticamente al medio. En cada caso, el inóculo era una gota (0,02 ml) de un cultivo de 18 horas del organismo, y el período de incubación a 37°C era de 48 horas. Los ensayos con respecto a los hongos patógenos se realizaron en corte de agar de malta al 4% conteniendo el compuesto bajo ensayo. En el caso de compuestos escasamente so-



lubles en agua pero solubles en etanol, se realizó un solo ensayo con respecto a *Candida Albicans* en un medio de extracto de malta al 4% (2 ml). El inóculo en el medio sólido era un pedacito de hongo, y en el medio líquido una gota (0,02 ml) de un cultivo de 48 horas del organismo. El período de incubación en el medio sólido era de 28 días a 26°C, y en el medio líquido 48 horas a 26°C.

Se investigó el valor terapéutico de sulfato de tris(3:4:7:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) níquel (II) y cloruro de tris(3:4:7:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) rutenio (II) en el tratamiento de mastitis bovina aguda y crónica causada por estafilococos y estreptococos. Ninguna de las infecciones crónicas había respondido a la penicilinoterapia. Se administró un tratamiento local con cada complejo (50-100 mg dos veces por día en una base de parafina y cera), y se observó el curso químico y bacteriológico de la administración en cada caso hasta la resolución de las condiciones. Ambos complejos especificados resuelven las condiciones.

Se verificó el valor fungicida en plantas, de estearato de tris(3:4:7:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) rutenio (II) y estearato de tris(3:4:7:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) níquel (II), en *Venturia inaequalis* y *Phytophthora infestans*; el primero de estos complejos proporcionó excelentes resultados fungicidas a una concentración de 100 p.p.m. contra ambos organismos, mientras que el segundo de estos complejos proporcionó excelentes resultados fungicidas a una concentración de 100 p.p.m. contra *Venturia inaequalis*.

277911



Se ensayó el valor terapéutico de sulfato de tris-
(3:4:7:8-tetrametil-1:10-fenantrolina) níquel (II) y
cloruro de tris(3:4:7:8-tetrametil-1:10-fenantrolina)
rutenio (II) en virus de animales y plantas. Ambos es-
5 tos complejos exhibieron un efecto de inhibición del
40-99%, a una concentración de $10^{-4}M$, sobre el virus
de mosaico del tabaco, en hojas nuevas de una planta
de tabaco turco, sana. El virus de mosaico del tabaco
se aisló mediante el procedimiento de Commonar y otros
10 (Arch. Biochem. tomo 27, páginas 271-286, 1950). Ambos
estos complejos, a concentraciones no virocidas ($10^{-5}M$)
producen una inhibición al menos del 80% de la capaci-
dad de infección del virus de influenza en membranas
coricalantoicas de pollitos, después de su incubación
15 con el virus durante 2 horas a 20°C. Se realizaron en-
sayos, inoculando virus tratado en pedazos de membrana
coricalantoica de pollitos en ausencia del complejo.
Las valoraciones del virus de influenza, en cuanto a su
capacidad infecciosa, se efectuaron mediante el método
20 de Fazegas de St. Groth y White (J. Hyg. Cambridge, to-
mo 56, páginas 151-162 (1958)).

Se investigó el valor terapéutico de los presentes
complejos como agentes antihelmínticos. El efecto de
los complejos sobre la eliminación de infecciones causa-
25 das por la lombriz Syphacia obvelata en ratones se ve-
rificó utilizando cloruro de tris(3:4:7:8-tetrametil-
1:10-fenantrolina) rutenio (II). Grupos de ratones se
alimentaron durante tres días con un amasijo que conte-
nía un 0,5% del complejo. Luego los ratones se mataron,
30 su intestino grueso se sacó, se digirió con pepsina-

27794



5 ácido clorhídrico, y se contó el número de lombrices presentes; este número se comparó con el número obtenido en grupo testigo al que no se había administrado el complejo. Los resultados demostraron que el complejo especificado es un agente antihelmíntico eficaz.

La aplicación de los presentes complejos en la terapéutica de animales y vegetales se efectúa mediante un vehículo o diluyente para el complejo. Por ejemplo, en el tratamiento terapéutico de infecciones bacterianas en seres humanos, el complejo se aplica en forma de soluciones salinas, cremas, lociones, gotas nasales, oftálmicas u óticas, pesarios, supositorios, comprimidos, grageas, y lo similar. Una crema dermatológica o vaginal puede contener 10 mg/g del complejo en la base de crema; una loción puede contener 10 mg/ml del complejo; una solución salina puede contener 5-10 mg/ml del complejo; gotas nasales pueden contener 10 mg/ml del complejo en solución salina; gotas oftálmicas pueden contener 4 mg/ml del complejo en solución salina; gotas óticas pueden contener 10 mg/ml del complejo en glicol propilénico; pesarios y supositorios de 5 g pueden contener 50 mg del complejo; y tabletas bucales de 500 mg pueden contener 250 mg del complejo. De manera similar, en tratamientos veterinarios, tales como contra la mastitis bovina, los complejos se aplican en vehículos apropiados, tales como bases de parafina y cera, mientras que en preparaciones antihelmínticas veterinarias los complejos se aplican convenientemente como una bebida purgante, preferentemente como una solución acuosa o suspensión acuosa del complejo, según sea su solu-

277911

17 SEP 1954
5
PUBLISHED
CHICAGO ILL. U.S.A.

bilidad en agua. Cuando se los aplica como fungicidas y virocidas a plantas, los complejos insolubles en agua se formulan convenientemente como polvos dispersables, mientras que los complejos solubles en agua se formulan como soluciones acuosas; empero, se pueden preparar formas de concentrado de los complejos en soluciones de solventes orgánicos, para su uso adicional, tal como la preparación de emulsiones acuosas de los complejos, y cualquiera de estas formulaciones puede incluir humectantes y/o otros materiales que faciliten la formulación de los complejos o su uso final.

N O T A

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

12. - Un procedimiento para la preparación de nuevos complejos metálicos de las fórmulas estructurales:



en que M representa un metal elegido de entre cinc (II), manganeso (manganeso (II)), cobaltoso (cobalto (II)), cobáltico (cobalto (III)), cúprico (cobre (II)), níqueloso (níquel (II)), rutenoso (rutenio (II)), osmoso (osmio (II)), platinoso (platino (II)), paladoso (paladio (II)), ródico (rodio (III)), e iridoso (iridio (III)); en que Chel representa un ligando provisto por una base elegida de entre 1,10-fenantrolina sustituida y 2,2'-bi-

277911

17 SEP 1958

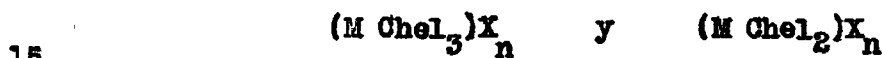
piridina sustituida, teniendo la 1,10-fenantrolina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo, fenilo, toliilo y xililo en una a seis de las posiciones 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-, teniendo la 2,2'-bipiridina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo fenilo toliilo y xililo en una a cuatro de las posiciones 4-, 5-, 4'-, 5'-, siendo en el caso de la 1,10-fenantrolina la sustitucion en una a seis de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y en una a dos de las posiciones especificadas con los grupos fenilo, toliilo y xililo, totalizando estos mono-sustituyentes y di-sustituyentes y tetra-sustituyentes alquiliicos desde 4 hasta 14 atomos de carbono y cuando la di-sustitucion involucra las posiciones 3-, 4- y 7-, 8- cualquiera de los pares de atomos de carbono puede formar parte de sistemas de anillo cicloalcano de 5 miembros y 6 miembros, totalizando estos tri-sustituyentes alquiliicos desde 3 hasta 14 atomos de carbono, totalizando estos penta-sustituyentes alquiliicos desde 5 hasta 14 atomos de carbono, totalizando estos hexa-sustituyentes alquiliicos desde 6 hasta 14 atomos de carbono, y totalizando estos mono y di-sustituyentes feniliicos, toliiliicos y xililiicos desde 6 hasta 16 atomos de carbono, y en el caso de la 2,2'-bipiridina siendo la sustitucion en una a cuatro de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y mono-sustituido y di-sustitucion en las posiciones 5- y 5'- con los grupos fenilo, toliilo y xililo, totalizando estos sustituyentes alquiliicos desde 4 hasta 10 atomos de carbono, y totalizando estos sustituyentes fenili-

277911



cos, tolílicos y xilílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono; en que X representa el anión de ácidos inorgánicos y orgánicos; en que n representa un número entero determinado por el estado de oxidación del metal; el cual procedimiento se caracteriza porque comprende hacer reaccionar juntas en un apropiado medio líquido y en condiciones que produzcan el complejo deseado, una sal de un metal identificado por M con una base elegida de entre 1,10-fenantrolina sustituida y 2,2'-bipiridina sustituida según especificada, y, de desearlo, aislar el complejo deseado.

22. - Un procedimiento para la preparación de nuevos complejos metálicos de las fórmulas estructurales:

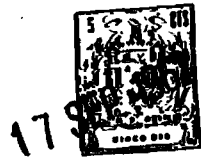


en que M representa un metal elegido de entre cinc (II), manganeso (manganeso (II)), cobaltoso (cobalto (II)), cúprico (cobre (II)), níqueloso (níquel (II)), platinoso (platino (II)), paladoso (paladio (II)), ródico (rodio (III)), e iridoso (iridio (III)); en que Chel representa un ligando provisto por una base elegida de entre 1,10-fenantrolina sustituida y 2,2'-bipiridina sustituida, teniendo la 1,10-fenantrolina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo, fenilo, tolilo y xililo en una a seis de las posiciones 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-, y teniendo la 2,2'-bipiridina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo, fenilo, tolilo y xililo en una a cuatro de las posiciones 4-, 5-, 4'-, 5'-, siendo en el caso de la 1,10-fenantrolina la sustitución

175 

en una a seis de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y en una a dos de las posiciones especificadas con los grupos fenilo, toliilo y xililo, totalizando estos mono-sustituyentes y di-sustituyentes y tetra-sustituyentes alquílicos desde 4 hasta 14 átomos de carbono y cuando la di-sustitución involucra las posiciones 3-, 4- y 7-, 8- cualquiera de los pares de átomos de carbono puede formar parte de sistemas de anillo cicloalcano de 5 miembros y 6 miembros, totalizando estos tri-sustituyentes alquílicos desde 3 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos penta-sustituyentes alquílicos desde 5 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos hexa-sustituyentes alquílicos desde 6 hasta 14 átomos de carbono, y totalizando estos mono- y di-sustituyentes fenílicos, tolílicos y xilílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono, y en el caso de la 2,2'-bipiridina siendo la sustitución en una a cuatro de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y mono-sustitución y di-sustitución en las posiciones 5- y 5-' con los grupos fenilo, toliilo y xililo, totalizando estos sustituyentes alquílicos desde 4 hasta 10 átomos de carbono, y totalizando estos sustituyentes fenílicos, tolílicos y xilílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono; en que X representa el anión de ácidos inorgánicos y orgánicos; y en que n representa un número entero determinado por el estado de oxidación del metal; el cual procedimiento se caracteriza por que comprende hacer reaccionar juntas una solución sustancialmente acuosa de una sal de un metal identificado por M con una solución en solvente mezolable con agua,

277911



de una base elegida de entre 1,10-fenantrolina sustituida y 2,2'-bipiridina sustituida segun especificada, y, de desearlo, aislar el complejo deseado.

32. - El procedimiento con arreglo a la reivindicación 2, caracterizado porque la sal metálica está en solución acuosa, la base está en solución alcohólica, las soluciones se mezclan entre sí y se calientan, y el complejo deseado se cristaliza a partir de la solución y se separa de la misma.

42. - Un procedimiento para la preparación de nuevos complejos metálicos de las fórmulas estructurales:



en que M representa cobáltico (cobalto (III)); en que Chel representa un ligando provisto por una base elegida de entre 1,10-fenantrolina sustituida y 2,2'-bipiridina sustituida, teniendo la 1,10-fenantrolina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo, fenilo, toliilo y xililo en una a seis de las posiciones 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-, y teniendo la 2,2'-bipiridina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo, fenilo, toliilo y xililo en una a cuatro de las posiciones 4-, 5-, 4'-, 5'-, siendo en el caso de la 1,10-fenantrolina la sustitución en una a seis de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y en una a dos de las posiciones especificadas con los grupos fenilo, toliilo y xililo, totalizando estos mono-sustituyentes y di-sustituyentes y tetrasustituyentes alquílicos desde 4 hasta 14 átomos de carbono y cuando la di-sustitución involucra las po-

277911

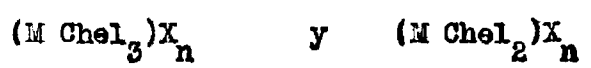


siciones 3-, 4- y 7-, 8- cualquiera de los pares de átomos de carbono puede formar parte de sistemas de anillo cicloalcano de 5 miembros y 6 miembros, totalizando estos tri-sustituyentes alquílicos desde 3 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos penta-sustituyentes alquílicos desde 5 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos hexa-sustituyentes alquílicos desde 6 hasta 14 átomos de carbono, y totalizando estos mono- y di-sustituyentes fenílicos, tolílicos y xilílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono, y en el caso de la 2,2'-bipiridina siendo la sustitución en una a cuatro de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y mono-sustitución y di-sustitución en las posiciones 5- y 5'- con los grupos fenilo, toliilo y xililo, totalizando estos sustituyentes alquílicos desde 4 hasta 10 átomos de carbono, totalizando estos sustituyentes fenílicos, tolílicos y xilílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono; en que X representa un anión de ácidos inorgánicos y orgánicos; y en que n representa un número entero determinado por el estado de oxidación del metal; el cual procedimiento se caracteriza porque comprende hacer reaccionar juntas una solución sustancialmente acuosa de una sal de cobalto con una solución en solvente mezclable con agua, de una base elegida de entre 1,10-fenantrolina sustituida y 2,2'-bipiridina sustituida según especificada, formándose así el complejo cobaltoso (cobalto (II)), oxidar dicho complejo cobaltoso (cobalto (II)) en solución formándose así el complejo cobáltico (cobalto (III)), y, de desearlo, aislar el complejo deseado.



52. - El procedimiento con arreglo a la reivindicación 4, caracterizado porque la sal de cobalto está en solución acuosa, la base está en solución alcohólica, las soluciones se mezclan entre sí y se calientan, un agente oxidante se introduce en la solución debido a lo cual el complejo cobaltoso (cobalto (II)) formado en la solución se oxida proporcionando el deseado complejo cobáltico (cobalto (III)), y el complejo deseado se cristaliza a partir de la solución y se separa de la misma.

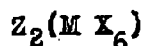
62. - Un procedimiento para la preparación de nuevos complejos metálicos, de las fórmulas estructurales:



en que M representa un metal elegido de entre rutenoso (rutenio (II)) y osmoso (osmio (II)); en que Chel representa un ligando provisto por una base elegida de entre 1,10-fenantrolina sustituida y 2,2'-bipiridina sustituida, teniendo la 1,10-fenantrolina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo, fenilo, toliilo y xililo en una a seis de las posiciones 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-, teniendo la 2,2'-bipiridina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo, fenilo, toliilo y xililo en una a cuatro de las posiciones 4-, 5-, 4'- y 5'-, siendo en el caso de la 1,10-fenantrolina la sustitución en una a seis de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y en una a dos de las posiciones especificadas con los grupos fenilo, toliilo y xililo, totalizando estos mono-sustituyentes y di-sustituyentes y tetra-sustituyen-



tes alquílicos desde 4 hasta 14 átomos de carbono y cuando la di-sustitución involucra las posiciones 3-, 4- y 7-, 8- cualquiera de los pares de átomos de carbono puede formar parte de sistemas de anillo cicloalcano de 5 miembros y 6 miembros, totalizando estos trisustituyentes alquílicos desde 3 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos penta-sustituyentes alquílicos desde 5 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos hexa-sustituyentes alquílicos desde 6 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos mono- y di-sustituyentes fenílicos, tolílicos y xilílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono, y en el caso de la 2,2'-bipiridina siendo la sustitución en una a cuatro de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y mono-sustitución y di-sustitución en las posiciones 5- y 5'- con los grupos fenilo, tolilo y xililo, totalizando estos sustituyentes alquílicos desde 4 hasta 10 átomos de carbono y totalizando estos sustituyentes fenílicos, tolílicos y xilílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono; en que X representa el anión de ácidos inorgánicos y orgánicos; y en que n representa un número entero determinado por el estado de oxidación del metal; el cual procedimiento se caracteriza porque comprende hacer reaccionar juntas en condiciones reductoras una solución en solvente mezclable con agua, de una base elegida de entre 1,10-ferrocinolona sustituida y 2,2'-bipiridina sustituida, según especificada, con una solución sustancialmente acuosa de una sal de la fórmula:



277911

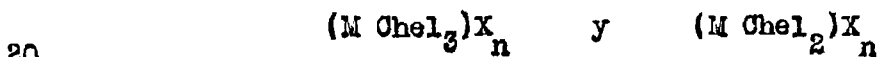


17 SEP

5 en la cual Z representa un miembro del grupo elegido de entre metales alcalinos, metales alcalinotérreos y amonio, M representa el metal arriba especificado pero en estados de valencia de III y IV, y X representa un miembro del grupo elegido de entre halógeno, mezclas de halógeno e hidroxilo, y mezclas de halógeno y agua, en las cuales mezclas hay por lo menos 4 átomos de halógeno, formándose así el complejo deseado; y, de desearlo, aislar dicho complejo.

10 72. - El procedimiento de la reivindicación 6, caracterizado porque la sal de la fórmula especificada está en solución acuosa, la base está en solución alcohólica, las soluciones se mezclan entre sí y se calientan en presencia de un agente reductor, y el complejo deseado se cristaliza a partir de la solución y se separa de la misma.

15 82. - Un procedimiento para la preparación de nuevos complejos metálicos de las fórmulas estructurales:



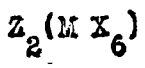
25 en que M representa un metal elegido de entre rutenoso (rutenio (II)), y osmoso (osmio (II)); en que Chel representa un ligando provisto por una base elegida de entre 1,10-fenantrolina sustituida y 2,2'-bipiridina sustituida, teniendo la 1,10-fenantrolina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo, fenilo, toliilo y xililo en una a seis de las posiciones 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-, teniendo la 2,2'-bipiridina sustituida sustituyentes y mezclas de sustituyentes elegidos de entre alquilo fenilo, toliilo

30

17 SEP 1958

y xililo en una a cuatro de las posiciones 4-, 5-, 4'-, 5'-, siendo en el caso de la 1,10-fenantrolina la sustitución en una a seis de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y en una a dos de las posiciones especificadas con los grupos fenilo, toliilo y xililo, totalizando estos monosustituyentes y di-sustituyentes y tetra-sustituyentes alquílicos desde 4 hasta 14 átomos de carbono y cuando la disustitución involucra las posiciones 3-, 4- y 7-, 8- cualquiera de los pares de átomos de carbono puede formar parte de sistemas de anillo cicloalcano de 5-miembros y 6 miembros, totalizando estos tri-sustituyentes alquílicos desde 3 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos penta-sustituyentes alquílicos desde 5 hasta 14 átomos de carbono, totalizando estos hexa-sustituyentes alquílicos desde 6 hasta 14 átomos de carbono, y totalizando estos mono- y di-sustituyentes fenílicos, tolílicos y xilílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono, y siendo en el caso de la 2,2'-bipiridina la sustitución en una a cuatro de las posiciones especificadas con el grupo alquilo y mono-sustitución y di-sustitución en las posiciones 5- y 5'- con los grupos fenilo, toliilo y xililo, totalizando estos sustituyentes alquílicos desde 4 hasta 10 átomos de carbono, y totalizando estos sustituyentes fenílicos, tolílicos y xilílicos desde 6 hasta 16 átomos de carbono; en que X representa el anión de ácidos inorgánicos y orgánicos; y en que n representa un número entero determinado por el estado de oxidación del metal; el cual procedimiento se caracteriza porque comprende disolver una sal de la fórmula

277911



en la cual Z representa un miembro elegido de entre me-
 tales alcalinos, metales aloalinoalotérreos y amonio, M re-
 presenta el metal arriba especificado pero en estados
 de valencia de III y IV, y X representa un miembro del
 grupo elegido de entre halógeno, mezclas de halógeno e
 hidroxilo, y mezclas de halógeno y agua, en las cuales
 mezclas hay por lo menos 4 átomos de halógeno, en un
 solvente anhidro que actúa como agente reductor en las
 condiciones de la presente reacción, por calentamiento
 de la mezcla de solvente y sal, agregar a dicha mezcla
 de solvente y sal una base elegida de entre 1,10-fenan-
 trolina sustituida y 2,2'-bipiridina sustituida según
 especificada, calentar la mezcla de solvente, sal y ba-
 se, y aislar el complejo deseado.

92. - Un procedimiento para la preparación de nue-
vos complejos metálicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
 cede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas escri-
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 17 SEP. 1962
 P.A.
 Alberto de Elzaburu
 por Fecan

277911