

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 02871

(54) Complexes nitroimidazoliques du platine, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 233/91; A 61 K 31/415.

(22) Date de dépôt..... 22 février 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Grande-Bretagne, 24 février 1981, n° 8105759; 26 juin 1981, n° 8119766 et 24 novembre 1981, n° 8135397.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 34 du 27-8-1982.

(71) Déposant : MAY AND BAKER LTD, société de droit britannique, résidant en Grande-Bretagne.

(72) Invention de : Christopher James Coulson et Peter John Sadler.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Rhône-Poulenc Recherches, brevets Pharma,
25, quai Paul-Doumer, 92408 Courbevoie Cedex.

La présente invention a trait à de nouveaux complexes, contenant du platine(II), de composés nitroimidazoliques, à des procédés pour leur préparation et aux compositions pharmaceutiques les contenant.

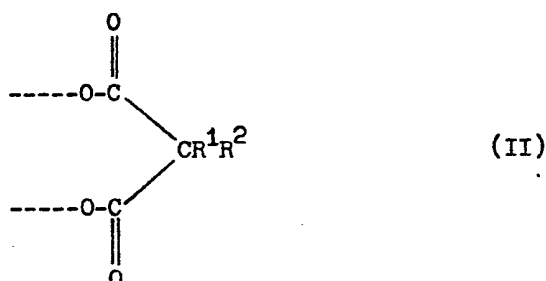
- 5 La présente invention réside dans des complexes contenant du platine(II) des nitroimidazoles, ayant la formule générale :



- dans laquelle X représente une molécule de (mono)nitro-2, ou de préférence -4 ou -5 imidazole qui peut être non-substitué ou qui, de préférence, porte au moins un substituant, et qui peut être coordonné au platine par la position 3 de l'anneau hétérocyclique, c'est-à-dire imidazolique, et Z^1 représente un ligande pharmaceutiquement acceptable connu des spécialistes pour n'être pas capable de se coordonner au platine plus fortement que l'atome d'azote de la position 3 de l'anneau imidazolique d'une molécule de (mono)nitro-2, -4 ou -5 imidazole représentée par le symbole X, complexes qui possèdent d'intéressantes propriétés utilisables dans le traitement du cancer et pour combattre des infections bactériennes anaérobies.

- Par le terme "ligande pharmaceutiquement acceptable", tel qu'on l'emploie dans le présent texte au sujet du symbole Z^1 , on entend un ligande qui, lorsqu'il est séparé du composé de formule (I), forme seulement des substances qui sont relativement inoffensives pour l'organisme animal quand on utilise le composé à des doses thérapeutiques, de sorte que les propriétés pharmacologiques bénéfiques du composé de formule (I) ne soient pas contrariées par des effets secondaires attribuables à ces substances.

De préférence, Z^1 représente un atome de brome, d'iode ou plus particulièrement de chlore, ou bien $(Z^1)_2$ représente un ligande bidenté de formule générale :



dans laquelle R^1 et R^2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle, aryle, aralcoyle, alcényle, cycloalcoyle ou cycloalcényle, ou bien CR^1R^2 représente un groupe cycloalcoyle ou cycloalcényle. Les lignes pointillées indiquent l'attachement à l'atome de platine dans la formule générale (I).

Quand $(\text{Z}^1)_2$ représente deux ligandes monodentés, ils peuvent être différents mais sont de préférence les mêmes.

10 Dans la définition de CR^1R^2 dans la formule (II), les groupes et restes alcoyles et les groupes alcényles contiennent de préférence jusqu'à 6 atomes de carbone, les groupes et restes aryles sont de préférence phényle, et les groupes cycloalcoyles et cycloalcényles contiennent de préférence de 3 à 8 atomes de carbone.

15 Les molécules de (mono)nitro-2 imidazoles représentées par le symbole X ont de préférence un substituant sur au moins une des positions 1, 4 ou 5 de l'anneau imidazolique. Les molécules de (mono)nitro-4 ou -5 imidazoles représentées par le symbole X ont de préférence un substituant sur au moins une des positions 1 ou 2 de l'anneau imidazolique ou sur la position 4 ou 5 de l'anneau imidazolique qui n'est pas occupée par le groupe nitro. Les molécules de (mono)nitro-4 ou -5 imidazoles représentées par le symbole X sont de préférence substituées sur la position 2 de l'anneau imidazolique et peuvent être non-substituées ou, si on le préfère, substituées sur la position 1 de l'anneau imidazolique. Des substituants convenables sur les positions 1, 2 et 4 ou 5 de l'anneau imidazolique de la molécule de (mono)nitro-2, -4 ou -5 imidazole représentée par le symbole X sont les atomes ou les groupes qui sont connus des spécialistes pour n'être pas capables de se coordiner au platine plus fortement que l'atome d'azote de la position 3 de l'anneau imidazolique

d'une molécule de (mono)nitro-2, -4 ou -5 imidazole représentée par le symbole X. En conséquence, les substituants contenant des atomes ou des groupes, par exemple le groupe mercapto, qui sont bien connus pour se coordonner très fortement avec le platine, doivent être évités.

- 5 Les substituants que l'on préfère sont les groupes alcoyles non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les groupes hydroxy, alcoxy, alcoylsulfonyles, carboxy, alcoxycarboyles, carbamoyloxy, benzylcarbamoyle et N-morpholinyle, et les atomes d'halogènes, de préférence de chlore; les groupes phényles
- 10 substitués par des atomes d'halogènes, de préférence de fluor; et les groupes alcoylthio substitués par un groupe phénoxy, lequel est substitué par un carboxy; les groupes et restes alcoyles et alcoxy peuvent être à chaîne droite ou ramifiée et contenir de 1 à 4 atomes de carbone.
- 15 Quand un groupe substituant dans une molécule de nitroimidazole substitué représentée par le symbole X contient un groupe hydroxy libre, le substituant peut former des monoesters avec des acides aliphatiques dicarboxyliques dans lesquels le reste aliphatique, c'est-à-dire alcoyle, contient de 1 à 6 atomes de carbone, et avec les
- 20 sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci et, quand un groupe substituant dans les molécules susdites de nitroimidazole contient un groupe hydroxy libre, le substituant peut former des esters phosphoriques, phosphoreux ou sulfuriques et leurs sels contenant des cations pharmaceutiquement acceptables, par exemple des sels de métaux
- 25 alcalins comme le potassium ou le sodium, de métaux alcalino-terreux comme le calcium ou le magnésium, des sels d'ammonium et des sels d'amines avec des amines pharmaceutiquement acceptables; quand X représente un nitroimidazole portant un substituant qui comporte un groupe carboxy, ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être
- 30 formés. Il doit être entendu que de tels esters et sels constituent une caractéristique de l'invention.

Les molécules de (mono)nitro-2, -4 ou -5 imidazole substitué représentées par le symbole X qui conviennent particulièrement sont des molécules choisies dans le groupe constitué par le métronidazole

[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole, désigné aussi dans ce qui suit par l'abréviation "MNZ"], le dimétridazole (diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole), l'ipronidazole (méthyl-1 isopropyl-2 nitro-5 imidazole), le tinidazole [(éthylsulfonyl-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole], le méthyl-2 nitro-4(ou 5) imidazole, le carboxyméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole, le nimorazole [(N-morpholinyl-2 éthyl)-1 nitro-5 imidazole], l'ornidazole [(chloro-3 hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole], le ronidazole (méthyl-1 carbamoyloxy-méthyl-2 nitro-5 imidazole), le secnidazole [(hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole], le méthyl-1 nitro-5 imidazole, le [(carboxy-4 phénoxy)-2 éthylthio]-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole, le bamnidazole [(carbamoyloxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole], le flunidazole [(hydroxy-2 éthyl)-1 (p-fluorophényl)-2 nitro-5 imidazole], l'hydroxyméthyl-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole, l'éthoxycarbonylméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole, l'isopropyl-2 nitro-4(ou 5) imidazole, l'hydroxyméthyl-2 nitro-4(ou 5) imidazole, l'(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-4 imidazole, le diméthyl-1,2 nitro-4 imidazole, l'(hydroxy-2 éthyl)-1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole, le misonidazole [(hydroxy-2 méthoxy-3 n-propyl)-1 nitro-2 imidazole], le benznidazole [N-benzyl-(nitro-2 imidazolyl)-1 acétamide], l'azomycine (nitro-2 imidazole) et le nitro-4(5) imidazole, et, lorsqu'un groupe substituant dans les molécules susdites de nitroimidazole substitué contient un groupe hydroxy libre, leurs monoesters avec des acides aliphatiques dicarboxyliques dans lesquels le reste aliphatique, c'est-à-dire alcoyle, contient de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, et avec les sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, et, lorsqu'un groupe substituant dans les molécules susdites de nitroimidazole substitué contient un groupe hydroxy libre, leurs esters phosphoriques, phosphoreux et sulfuriques et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces esters phosphoriques, phosphoreux et sulfuriques, par exemple l'hémisuccinate de métronidazole, le phosphate et le sulfate de métronidazole et leurs sels contenant des cations pharmaceutiquement acceptables, par exemple des sels de métaux alcalins, tels que le potassium ou le sodium, des sels de métaux alcalino-terreux, tels que le calcium ou le magnésium, des sels d'ammonium et des sels d'amines

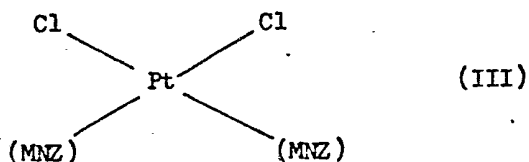
avec des amines pharmaceutiquement acceptables, et, quand X représente le carboxyméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole ou le [(carboxy-4 phénoxy)-2 éthylthio]-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole, leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Par le terme "sels pharmaceutiquement acceptables" tel qu'on l'utilise dans le présent texte, on entend des sels dont les cations sont relativement inoffensifs pour l'organisme animal quand on les utilise à des doses thérapeutiques, de sorte que les propriétés pharmacologiques bénéfiques des complexes contenant du platine(II) de formule
- 10 générale (I) ne soient pas contrariées par des effets secondaires imputables à ces cations. De préférence ces sels sont solubles dans l'eau. Les sels qui conviennent comprennent les sels de métaux alcalins, tels que le sodium et le potassium, de métaux alcalino-terreux, tels que le calcium et le magnésium, les sels d'ammonium et
- 15 les sels d'amines pharmaceutiquement acceptables. Les amines qui conviennent pour former de tels sels sont bien connues et comprennent, par exemple, des amines dérivant en théorie du remplacement d'un ou plusieurs des atomes d'hydrogène de l'ammoniac par des groupes, qui peuvent être identiques ou différents quand plus d'un atome d'hydro-
- 20 gène est remplacé, choisis, par exemple, parmi les groupes alcoyles contenant de 1 à 6 atomes de carbone et les groupes hydroxyalcoyles contenant 2 ou 3 atomes de carbone.

- Dans le présent texte, quand on se réfère aux composés de formule (I), il s'agit aussi de leurs sels et esters pharmaceutiquement
- 25 acceptables, quand le contexte le permet.

- Les complexes contenant du platine(II) de formule (I), qui sont tous de structure plane carrée, peuvent être en configuration cis ou trans, mais on doit noter que la géométrie impose que les composés de formule (I) dans lesquels $(Z^1)_2$ représente un ligande bidenté, en
- 30 particulier un ligande de formule (II), soient en configuration cis.

Une classe de composés de formule (I) que l'on préfère particulièrement comprend les composés dans lesquels X représente le métronidazole, plus spécialement le dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3]-platine(II)-cis de formule :



désigné ci-après, pour la commodité, par $\text{Pt}(\text{MNZ})_2\text{Cl}_2$ -cis ou par "Composé A".

Parmi les autres composés individuels importants de formule

5 (I), on peut citer :

- B diiodo-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3]-platine(II);
- C dichloro-bis(diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole- N^3)-platine(II);
- D dichloro-bis(méthyl-1 isopropyl-2 nitro-5 imidazole- N^3)-platine(II);
- 10 E dichloro-bis[(éthylsulfonyl-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3]-platine(II);
- F dichloro-bis(carboxyméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3)-platine(II);
- G dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3]-platine(II);
- 15 H dichloro-bis[(hydroxy-2 méthoxy)-3 n-propyl-1 nitro-2 imidazole- N^3]-platine(II)-trans;
- I (cyclobutanedicarboxylato-1,1-0,0')-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3]-platine(II)-cis;
- 20 J bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3](malonato-0,0')-platine(II)-cis;
- K bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3](méthylmalonato-0,0')-platine(II)-cis;
- L (diméthylmalonato-0,0')-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3]-platine(II)-cis;
- 25 M (éthylmalonato-0,0')-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3]-platine(II)-cis;
- N bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3](isopropylmalonato-0,0')-platine(II)-cis;

- O (benzylmalonato-0,0')-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II)-cis;
- P dichloro-bis[(hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II);
- 5 Q dichloro-bis[(chloro-3 hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II);
- R dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 (p-fluorophényl)-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II);
- S dichloro-bis(méthyl-1 carbamoyloxy-méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II);
- 10 T dichloro-bis[(carbamoyloxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II);
- U dichloro-bis[(N-morpholinyl-2 éthyl)-1 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II);
- 15 V dichloro-bis(hydroxyméthyl-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II);
- W dichloro-bis(éthoxycarbonylméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II);
- X dichloro-bis(méthyl-1 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II);
- 20 Y dichloro-bis[méthyl-2 (phosphato-2 éthyl)-1 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II);
- Z dichloro-bis{[(carboxy-4 phénoxy)-2 éthylthio]-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole-N³}-platine(II);
- AA dichloro-bis(diméthyl-1,2 nitro-4 imidazole-N³)-platine(II);
- 25 BB dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-4 imidazole-N³]-platine(II);
- CC bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]- (phénylmalonato-0,0')-platine(II)-cis; et
- DD dibromo-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II).
- 30

On a attribué les lettres A à DD aux composés pour s'y référer facilement dans la suite du présent texte, par exemple dans le tableau I.

L'irradiation par les rayons X est une méthode largement utilisée pour le traitement de nombreux cancers, par la destruction des cellules néoplastiques. Cependant, un problème auquel on est souvent confronté dans le traitement des cancers solides, par exemple les lymphomes, les carcinomes et les sarcomes, par la thérapie aux rayons X, est qu'une proportion substantielle des cellules des tumeurs solides sont hypoxiques et relativement insensibles à l'irradiation aux rayons X.

On a maintenant trouvé que les complexes contenant du platine(II) de formule générale (I) accroissent la sensibilité aux rayons X des cellules de tumeurs hypoxiques et qu'ils peuvent être administrés conjointement à la thérapie par rayons X des cancers solides pour augmenter l'efficacité de la radiothérapie.

Par exemple le composé A (le composé de formule III), dans les tests, engendre un rapport de renforcement de 2,4 quand on le donne comme prétraitement à des cellules hypoxiques irradiées aux rayons X in vitro, à une concentration de 50 micromoles, non-toxique.

En outre, les composés sont actifs contre les bactéries anaérobies et, en conséquence, sont utiles dans le traitement ou la prévention d'états tels que l'inflammation pelvienne, les maux de dents et gingivites et les abcès au cerveau, et ils sont intéressants pour minimiser les troubles qui suivent des opérations telles que la chirurgie vaginale ou intestinale.

Les concentrations inhibantes minimales des composés de formule (I), exprimées en microgrammes par millilitre, contre diverses bactéries anaérobies, in vitro, figurent ci-dessous dans le tableau I (où le symbole " $\leq$ " signifie "inférieur ou égal à").

Tableau I

Composé	A	G	P	S	U	X	Z	DD
Bacteroides fragilis	1,6	1,6	1,6	0,2	6,2	12,5	0,4	1,2
Peptostreptococcus anaerobius	0,8	0,8	3,1	0,4	12,5	25	0,8	1,6
Fusobacterium necrophorum	≤ 0,1	6,2	0,2	0,016	6,2	6,2	0,2	0,08
Clostridium welchii	1,6	0,1	3,1	0,4	6,2	25	0,8	0,8

La valeur des composés de formule (I) est renforcée par leur remarquablement faible toxicité à l'égard des mammifères. Par exemple, la DL50 du composé A chez les souris est de 300 mg par kg de poids corporel de l'animal quand on l'administre par voie intrapéritonéale et supérieure à 2000 mg par kg de poids corporel quand on l'administre par voie orale.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés par application ou adaptation de méthodes connues.

Selon une caractéristique de la présente invention, les composés de formule (I), dans lesquels X et Z^1 sont tels que définis précédemment, se préparent par réaction d'un composé nitroimidazolique correspondant au symbole X, tel que défini précédemment, avec un sel platineux de formule générale :



dans laquelle Q représente un atome de métal alcalin, par exemple de sodium ou de potassium, et Z^1 est tel que défini précédemment, les ligandes représentés par Z^1 étant différents ou, de préférence, identiques. On peut exécuter la réaction dans de l'eau ou dans un solvant organique aqueux, par exemple l'éthanol aqueux, à une température de 15 à 100°C.

Par exemple, le $Pt(MNZ)_2Cl_2$ -cis de formule (III), selon une caractéristique de la présente invention, se prépare par réaction du métronidazole avec un chloroplatinite de métal alcalin (K_2PtCl_4). On peut exécuter la réaction dans de l'eau à 15-100°C et, de préférence, à 40-60°C.

Selon une caractéristique de la présente invention, certains composés de formule (I) peuvent être préparés à partir d'autres composés de formule (I).

Par exemple, un composé, englobé par la formule générale (I), de formule générale :



(dans laquelle X est tel que défini précédemment et Y est un atome d'halogène), peut être traité par du nitrate d'argent en milieu aqueux, ce qu'on fait suivre d'un traitement par une source d'un autre ligande pour remplacer Y.

5 Ainsi, selon une caractéristique de la présente invention, le $\text{Pt}(\text{MNZ})_2\text{Cl}_2$ -cis se prépare en traitant le $\text{Pt}(\text{MNZ})_2\text{I}_2$ -cis par du nitrate d'argent en milieu aqueux, ce qu'on fait suivre d'un traitement par une source d'ions chlorures, par exemple un chlorure de métal alcalin, tel que le chlorure de potassium.

10 Selon un autre caractéristique de la présente invention, les composés de formule (I) dans laquelle $(\text{Z}^1)_2$ représente un ligande bidenté de formule (II) et X est tel que défini précédemment peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule générale (V) en configuration cis (dans laquelle X est tel que défini précédemment et
15 Y est un atome de brome, d'iode ou, de préférence, de chlore) avec du nitrate d'argent en milieu aqueux, puis traitement par un acide de formule générale :



(dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis précédemment), et enfin
20 neutralisation de la solution par addition d'une base convenable, telle qu'un carbonate de métal alcalin comme le carbonate de sodium. On traite la solution par un solvant organique miscible à l'eau, tel que l'acétone, on la filtre pour éliminer les sous-produits minéraux précipités et on évapore le filtrat sous vide pour obtenir le composé de
25 formule (I) cherché.

Les composés nitroimidazoliques substitués correspondant au symbole X, y compris, quand un groupe substituant dans le composé nitroimidazolique substitué en question contient un groupe hydroxy libre, leurs monoesters avec des acides aliphatiques dicarboxyliques,
30 leurs esters phosphoriques, phosphoreux et sulfuriques, peuvent être préparés par application ou adaptation de méthodes connues en soi pour la préparation de composés nitroimidazoliques substitués. Certains sont des produits commercialisés.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des monoesters, esters phosphoriques, phosphoreux et sulfuriques susmentionnés, et les sels pharmaceutiquement acceptables des complexes contenant du platine(II) de formule générale (I) dans laquelle X représente un

5 nitroimidazole portant un substituant qui contient un groupe carboxy, par exemple le carboxyméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole, peuvent être préparés par application ou adaptation de méthodes connues en soi, soit en utilisant un composé nitroimidazolique substitué approprié correspondant au symbole X, tel que défini précédemment, sous

15 forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable dans les réactions de préparation décrites ci-dessus, soit à partir d'un complexe approprié contenant du platine(II), de formule générale (I), obtenu par les réactions de préparation décrites ci-dessus.

Par l'expression "méthodes connues en soi" telle qu'on

20 l'utilise dans le présent texte, on entend des méthodes antérieurement utilisées ou décrites dans la littérature.

Les exemples qui suivent illustrent la préparation des composés de formule générale (I).

Dans leur texte, "RMN" et "UV" signifient respectivement "spectre de résonance magnétique nucléaire" et "spectre d'absorption ultraviolet". Souvent ne sont données que les caractéristiques les plus importantes de ces spectres.

On effectue la polarographie en utilisant une électrode à gouttes de mercure. On mesure les potentiels par référence à une électrode argent/chlorure d'argent, en utilisant un polarographe différentiel. On prépare des échantillons d'approximativement 100 μ M dans un tampon au phosphate (pH 7,0). On enregistre les potentiels des pics (Ep).

EXEMPLE 1

Composé A

On met en suspension dans 300 ml d'eau 6,85 g (40 mmoles) de métronidazole et on agite en chauffant doucement (50°C). On ajoute 8,3 g (20 mmoles) de K_2PtCl_4 et on continue à agiter en chauffant doucement pendant une heure. La solution change de couleur, d'un orange rougeâtre trouble à un jaune clair. Le $Pt(MNZ)_2Cl_2$ -cis précipite alors. Après refroidissement, le liquide surnageant est séparé par décantation et on réduit son volume dans un évaporateur rotatif pour précipiter encore du $Pt(MNZ)_2Cl_2$ -cis. On réunit les précipités de $Pt(MNZ)_2Cl_2$ -cis, on les lave d'abord avec un mélange d'éthanol et d'éther diéthylique, puis avec de l'éther diéthylique et on les sèche à l'air, ce qui donne 12,16 g de $Pt(MNZ)_2Cl_2$ -cis (rendement 91,3 %) sous forme de cristaux jaunes ayant les caractéristiques suivantes :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé :	23,68	2,96	13,81	11,67
trouvé :	23,09	3,24	13,59	11,37

- b) RMN dans l'acétone- D_6 : singulet à 3,01 ppm, deux triplets centrés à 3,95 et 4,65 ppm et un multiplet centré à 8,45 ppm.
- c) U.V. : absorption $\lambda_{\max}$ 304 nm, coefficient d'extinction (ϵ) $1,2 \times 10^4 M^{-1} cm^{-1}$.
- 5 d) Polarographie : $E_p = -0,27 V$.
- e) Point de fusion 178-181°C, fusion suivie d'une resolidification et d'une fusion (avec décomposition) à 257-259°C.

On recristallise un échantillon de $Pt(MNZ)_2Cl_2$ obtenu comme décrit ci-dessus, en laissant s'évaporer à la température ambiante une
 10 solution saturée dans un mélange d'eau et d'acétone, ce qui donne des cristaux jaunes dont l'analyse élémentaire est la suivante :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé :	23,68	2,96	13,81	11,67
trouvé :	23,46	3,12	13,87	11,47

- 15 La structure moléculaire, englobant la configuration cis, du produit $Pt(MNZ)_2Cl_2$ préparé comme décrit ci-dessus est confirmée par la cristallographie aux rayons X : le système du cristal est monoclinique avec un groupe $P2_1/a$; constantes de maille : $a = 15,906 \text{ \AA}$, $b = 10,169 \text{ \AA}$, $c = 12,729 \text{ \AA}$, $\beta = 109,74^\circ$, $Z = 4$. On affine la structure
 20 à $R = 0,074$.

EXEMPLE 2

Composé B

- On ajoute 4 g d'iodure de potassium à une solution de 415 mg (1 mmole) de K_2PtCl_4 dans 20 ml d'eau. La couleur de la solution
 25 passe du rouge orangé au rouge foncé. On ajoute alors 342 mg (2 mmoles) de métronidazole et on agite la solution. Celle-ci prend une coloration légèrement plus claire et un produit jaune orangé précipite. Après refroidissement et centrifugation, on sépare par décantation le liquide surnageant et on lave le résidu par un mélange d'éthanol et d'éther
 30 diéthylique, puis par de l'éther diéthylique, ce qui donne 570 mg de diiodo-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3]-platine(II) (rendement 72 %) ayant les caractéristiques suivantes :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	I %
calculé :	18,10	2,28	10,62	32,09
trouvé :	17,83	2,36	10,71	32,17

- 5 b) RMN dans l'acétone-D₆ : singulet à 3,01 ppm, deux triplets centrés à 3,95 et 4,65 ppm, et un multiplet centré à 8,5 ppm.

EXEMPLE 3Composé A

- On met en suspension dans 25 ml d'eau 316 mg (0,4 mmole) de diiodo-bis [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II) (préparé comme décrit dans l'exemple 2) et on ajoute 136 mg (0,8 mmole) de nitrate d'argent. On agite ensuite la solution pendant plusieurs heures, durant lesquelles la couleur passe au jaune pâle. On élimine par centrifugation l'iodure d'argent précipité et on
- 15 ajoute un excès de chlorure de potassium au liquide surnageant séparé. Le Pt(MNZ)₂Cl₂-cis précipite; on le recueille et on le lave par un mélange d'éthanol et d'éther diéthylique, puis par de l'éther diéthylique, ce qui donne du Pt(MNZ)₂Cl₂-cis identique au produit obtenu dans l'exemple 1.

EXEMPLE 4Composés C, D et E

- On met en suspension 0,282 g (2 mmoles) de dimétridazole dans 20 ml d'eau et on agite en chauffant doucement (50°C). On ajoute 0,415 g (1 mmole) de K₂PtCl₄ et on continue à agiter en chauffant
- 25 doucement pendant une heure. Après refroidissement, on sépare par décantation le liquide surnageant du précipité qui s'est formé. On réduit le volume du liquide surnageant, dans un évaporateur rotatif, pour précipiter une nouvelle quantité de solide. On réunit les précipités, on les lave par un mélange d'éthanol et d'éther diéthylique,
- 30 puis par de l'éther diéthylique, et on les sèche à l'air, ce qui donne 0,456 g de dichloro-bis(diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II) ayant les caractéristiques suivantes :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé :	21,89	2,55	15,32	12,95
trouvé :	21,46	2,74	14,74	13,20

5 b) RMN dans du diméthylsulfoxyde-D₆ : singulets à 2,80 et 3,80 ppm et un multiplet centré à 8,52 ppm.

c) U.V. : absorption $\lambda_{\max}$: 304 nm.

d) Polarographie : Ep = -0,34V.

e) Point de fusion : 174-176°C.

10 En procédant de façon semblable, mais en remplaçant le dimétridazole utilisé comme matière de départ par de l'ipronidazole et du tinidazole, respectivement, on prépare :

1) Le dichloro-bis(méthyl-1 isopropyl-2 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II) ayant les caractéristiques suivantes :

15 a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé :	27,80	3,64	13,90	11,75
trouvé :	27,13	3,59	13,48	11,87

20 b) RMN dans l'acétone-D₆ : doublet à 1,55 ppm, singulet à 4,13 ppm, septet à 4,97 ppm, et un multiplet à 8,45 ppm.

c) U.V. : absorption $\lambda_{\max}$: 308 nm.

d) Point de fusion : 220°C (avec décomposition).

2) Le dichloro-bis[(éthylsulfonyl-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II) ayant les caractéristiques suivantes :

25 a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé :	25,26	3,42	11,05	9,34	8,42
trouvé :	25,58	3,62	11,04	9,39	8,54

30 b) RMN dans l'acétone-D₆ : triplets à 1,36, 3,68 et 4,88 ppm, singulet à 3,00 ppm, quartet à 3,20 ppm, et multiplet centré à 8,12 ppm.

c) U.V. : absorption $\lambda_{\max}$: 302 nm.

d) Polarographie : Ep = -0,37 V.

e) Point de fusion : 145-147°C.

EXEMPLE 5Composé F

On met en suspension 0,370 g (2 mmoles) de carboxyméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole dans 20 ml d'eau et on agite. On ajoute
 5 0,415 g (1 mmole) de K_2PtCl_4 et on continue à agiter, sans chauffer, pendant une heure. Après refroidissement, on décante le liquide surnageant pour le séparer du précipité qui s'est formé et on réduit son volume dans un évaporateur rotatif pour précipiter encore du solide. On lave les précipités réunis, successivement par un mélange d'éthanol
 10 et d'éther diéthylique et par de l'éther diéthylique, puis on les sèche à l'air, ce qui donne 0,48 g de dihydrate de dichloro-bis(carboxyméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3)-platine(II) ayant les caractéristiques suivantes :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
15 calculé :	21,42	2,68	12,49	10,56
trouvé :	21,11	2,48	12,26	10,75

b) RMN dans D_2O : singulets à 2,70 et 4,74 ppm et un multiplet centré à 8,18 ppm.

20 c) U.V. : absorption λ_{max} : 305 nm.

d) Polarographie : E_p = -0,35 V.

e) Point de fusion : 223-225°C.

EXEMPLE 6Composé G

25 On met en suspension dans de l'eau 0,374 g -d'(hydroxy-2 éthyl)-1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole en agitant et en chauffant doucement. On ajoute 0,415 g de K_2PtCl_4 et on continue à agiter en chauffant doucement pendant 2 à 3 heures jusqu'à ce que le mélange réactionnel devienne limpide. On refroidit ensuite la solution ainsi
 30 obtenue jusqu'à environ 0°C et on recueille le précipité qui s'est formé, on le lave par un mélange d'éthanol et d'éther diéthylique,

puis par de l'éther diéthylique, et on le sèche dans un dessiccateur, ce qui donne 0,46 g de dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II) ayant les caractéristiques suivantes :

5 a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé :	22,50	2,81	13,12	11,09
trouvé :	22,35	2,97	13,01	11,90

10 b) RMN dans l'acétone-D₆ : singulet à 4,74 ppm, triplets centrés à 3,88 et 4,62 ppm, et un multiplet centré à 8,20 ppm.

c) U.V. : absorption $\lambda_{\max}$: 291 nm.

d) Polarographie : E_p = -0,22 V.

e) Point de fusion : 187-189°C.

EXEMPLE 7

15 Composé H

On dissout 0,20 g (1,0 mmole) de misonidazole et 0,207 g (0,5 mmole) de K₂PtCl₄ dans 15 ml d'un mélange d'éthanol et d'eau (1/1 en volumes) et on agite la solution pendant trois heures à la température ambiante. La solution devient jaune clair et on la laisse
20 reposer dans l'obscurité pendant trois semaines. On recueille les cristaux en forme de fines aiguilles jaunes qui se sont formés, ce qui donne du dichloro-bis[(hydroxy-2 méthoxy-3 n-propyl)-1 nitro-2 imidazole-N³]-platine(II)-trans ayant les caractéristiques suivantes :

a) Analyse élémentaire :

25

	C %	H %	N %	Cl %
calculé :	25,13	3,29	12,57	10,62
trouvé :	24,81	3,36	12,57	10,66

b) Point de fusion : 213-215°C

30 c) Cristallographie au rayons X : le système des cristaux est monoclinique avec un groupe P2₁/a; constantes de maille : a = 8,134 Å, b = 13,014 Å, c = 11,323 Å, β = 91,47°, Z = 2. On affine la structure à R = 0,0536. L'analyse cristallographique aux rayons X confirme la disposition trans des ligandes autour de l'atome de platine.

EXEMPLE 8

Composés I, J, K, L, M, N et O

On traite par 54,4 mg de nitrate d'argent une suspension agitée de 100 mg de dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II)-cis dans 10 ml d'eau à 60°C, et on poursuit l'agitation à 60°C pendant 4 heures. On laisse refroidir le mélange résultant, puis on le filtre et on traite le filtrat par 23,7 mg d'acide cyclobutanedicarboxylique-1,1. On ajuste à 7 le pH de la solution résultante, par traitement avec la quantité appropriée d'une solution aqueuse de carbonate de sodium. On traite la solution résultante par 50 ml d'acétone, on la filtre et on sèche le filtrat par congélation, ce qui donne 107 mg de (cyclobutanedicarboxylato-1,1-0,0')-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II)-cis sous forme d'un solide jaune pâle, P.F. 219-233°C (avec décomposition), $\{[M + Na]^+$ (spectrographie de masse du champ de désorption) 702 a.m.u.(¹⁹⁵Pt) $\}$, RMN dans D₂O : multiplet centré à 8,25 ppm.

En procédant de façon semblable, mais en remplaçant l'acide cyclobutanedicarboxylique-1,1 utilisé comme matière de départ par les quantités appropriées d'acide malonique, d'acide méthylmalonique, d'acide diméthylmalonique, d'acide éthylmalonique, d'acide isopropylmalonique et d'acide benzylmalonique, respectivement, on prépare :

le bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]- (malonato-0,0')-platine(II)-cis sous forme d'un solide jaune, P.F. 98°C (avec décomposition); RMN dans D₂O : multiplet centré à 8,3 ppm;

le bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]- (méthylmalonato-0,0')-platine(II)-cis sous forme d'un solide jaune, P.F. 135°C (avec décomposition); RMN dans D₂O : multiplet centré à 8,25 ppm;

le (diméthylmalonato-0,0')-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II)-cis sous forme d'un solide jaune, P.F. 80-90°C (avec ramollissement et décomposition);

l'(éthylmalonato-0,0')-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II)-cis, P.F. 223-225°C;

le bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3]-
(isopropylmalonato-0,0')-platine(II)-cis sous forme d'un solide jaune,
P.F. 120°C (avec décomposition); RMN dans D_2O : multiplet centré à
8,25 ppm; et

- 5 le (benzylmalonato-0,0')-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2
nitro-5 imidazole- N^3]-platine(II)-cis sous forme d'un solide jaune,
P.F. 93°C (avec décomposition); RMN dans D_2O : multiplet centré à
8,25 ppm.

EXEMPLE 9

10 Composés P, Q, R, S T, U, V, W, X, G et Y

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus
dans l'exemple 1, mais en remplaçant le métronidazole utilisé comme
matière de départ par la quantité appropriée du nitro-5 imidazole cor-
respondant, on prépare :

- 15 1) Le dichloro-bis[(hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-
 N^3]-platine(II) :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé :	26,42	3,48	13,21	11,14
20 trouvé :	26,1	3,6	12,9	10,9

b) RMN dans l'acétone- D_6 : singulet à 2,95 ppm, doublet à 1,25 ppm,
multiplet à 4,0-4,75 ppm et un multiplet centré à 8,32 ppm.

c) Point de fusion 120-130°C [fusion suivie d'une resolidification
à 160°C et d'une fusion (avec décomposition) à 270-280°C].

- 25 2) Le dichloro-bis[(chloro-3 hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5
imidazole- N^3]-platine(II) :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé :	23,84	2,86	11,92
30 trouvé :	23,9	2,85	12,0

b) RMN dans l'acétone- D_6 : singulet à 3,00 ppm, doublet à 3,75 ppm,
multiplet à 4,2 à 5,0 ppm et un multiplet centré à 8,3 ppm.

c) Point de fusion : 148-149°C.

3) Le dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 (p-fluorophényl)-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II) :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %
5	calculé : 34,38	2,62	10,93
	trouvé : 34,5	2,68	10,9

b) Point de fusion : 203-205°C.

4) Le dichloro-bis(méthyl-1 carbamoyloxyméthyl-2 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II) :

10 a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
	calculé : 21,63	2,42	16,82	10,64
	trouvé : 21,5	2,52	17,2	10,4

b) Point de fusion : 207°C.

15 5) Le dichloro-bis[(carbamoyloxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II) :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
	calculé : 24,22	2,90	16,14	10,21
20	trouvé : 23,9	2,92	16,2	10,2

b) Point de fusion : fusion partielle à 130°C avec resolidification à 180°C et refusion à 190-200°C.

6) Le dichloro-bis[(N-morpholinyl-2 éthyl)-1 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II) :

25 a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
	calculé : 30,09	3,93	15,6	9,87
	trouvé : 29,6	3,87	15,5	9,9

b) Point de fusion : 111°C (avec une certaine resolidification à 170°C suivie de décomposition à 247-300°C).

30

7) Le dichloro-bis(hydroxyméthyl-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II) :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé:	20,70	2,43	14,48	12,22
trouvé :	20,6	2,5	14,6	12,0

5 b) RMN dans l'acétone-D₆ : singulets à 4,2 et 5,45 ppm et un multiplet centré à 8,3 ppm.

c) Point de fusion : 110°C (avec resolidification à 130-145°C suivie d'un noircissement à 250-300°C).

8) Le dichloro-bis(éthoxycarbonylméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II) :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé:	27,75	3,20	12,14	10,24
trouvé :	27,8	3,40	12,4	9,7

15 b) Point de fusion : 120-130°C [fusion suivie d'une resolidification à 185-222°C et d'une refusion (avec décomposition) à 258-260°C].

9) Le dichloro-bis(méthyl-1 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II) :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé:	18,47	1,91	16,16	13,63
trouvé :	18,1	1,71	15,8	13,7

20 b) Point de fusion : noircit à 275°C, puis fusion (avec décomposition) à 320-330°C.

25 10) Le dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II) :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé:	22,50	2,81	13,12
trouvé :	22,14	2,81	13,0

30 b) RMN dans l'acétone-D₆ : triplets à 3,95, 4,80 et 5,45 ppm et un multiplet centré à 8,40 ppm.

c) Point de fusion : 230-231°C (avec décomposition).

11) Le dichloro-bis[méthyl-2 (phosphato-2 éthyl)-1 nitro-5 imidazole- N^3]-platine(II) :

a) RMN dans D_2O : singulet à 2,90 ppm, deux triplets centrés à 4,3 et 4,8 ppm et un multiplet centré à 8,4 ppm.

5 b) Point de fusion : 202-205°C (avec décomposition), noircissement à 175-180°C.

EXEMPLE 10

Composé Z

On met en suspension dans 10 ml d'eau 373 mg de [(carboxy-4 phénoxy)-2 éthylthio]-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole et on agite en chauffant doucement (50°C). On ajoute 207 mg de K_2PtCl_4 et on continue à agiter en chauffant doucement pendant une heure. La couleur de la solution passe d'un orange rougeâtre trouble à un jaune clair. On ajoute alors 1,0 ml d'acide acétique glacial et il se forme immédiatement un précipité jaune. On sépare ce précipité par filtration du mélange refroidi, puis on le lave par de l'éther diéthylique. On sèche à l'air le produit cristallin jaune, ce qui donne 480 mg de tétrahydrate de dichloro-bis{[(carboxy-4 phénoxy)-2 éthylthio]-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole- N^3 }-platine(II) ayant les caractéristiques

15
20 suivantes :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	H_2O %
calculé :	31,7	3,48	8,54	7,3
trouvé :	32,1	2,99	8,6	7,9

25 b) Point de fusion : 184-186°C (avec décomposition).

EXEMPLE 11

Composés AA et BB

On met en suspension dans 10 ml d'eau 141 mg de diméthyl-1,2 nitro-4 imidazole et on agite en chauffant doucement (80°C). On

30 ajoute 207 mg de K_2PtCl_4 et on continue à agiter en chauffant doucement pendant 6 heures. La couleur de la solution passe d'un orange rougeâtre trouble à un jaune clair, puis il se fait une précipitation. On sépare le précipité par filtration du mélange refroidi et on le lave par de l'éther diéthylique. On sèche à l'air le produit cristallin jaune, ce

35 qui donne 271 mg de dichloro-bis(diméthyl-1,2 nitro-4 imidazole- N^3)-

platine(II) ayant les caractéristiques suivantes :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
	calculé : 21,91	2,57	15,33	12,9
5	trouvé : 21,7	2,49	15,5	12,9

b) Point de fusion : au-dessus de 360°C (noircit à 260°C).

En procédant de façon semblable, mais en remplaçant le diméthyl-1,2 nitro-4 imidazole utilisé comme matière de départ par la quantité appropriée d'(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-4 imidazole, on prépare le dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-4 imidazole-N³]-platine(II) :

a) Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
	calculé : 23,69	2,98	13,82	11,66
15	trouvé : 23,4	2,93	13,7	11,8

b) RMN dans l'acétone-D₆ : multiplet centré à 8,2 ppm.

EXEMPLE 12

Composé CC

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 8, mais en remplaçant l'acide cyclobutanedicarboxylique-1,1 utilisé comme matière de départ par la quantité appropriée d'acide phénylmalonique, on prépare l'[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³](phénylmalonato-0,0')-platine(II)-cis sous forme d'un solide jaune, P.F. 101°C (avec décomposition).

EXEMPLE 13

Composé DD

En procédant de façon semblable à celle décrite ci-dessus dans l'exemple 2, mais en remplaçant l'iodure de potassium utilisé comme matière de départ par la quantité appropriée de bromure de potassium, on prépare le dibromo-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II) sous forme d'un solide jaune, P.F. 268-269°C (avec décomposition) :

Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Br %
calculé :	20,67	2,60	12,05	22,92
trouvé :	20,1	2,69	11,9	23,5

5 La présente invention englobe dans son domaine les compositions pharmaceutiques qui comprennent au moins un composé de formule générale (I) ou un de ses sels, en association avec un support ou un enrobage pharmaceutiquement acceptables. En pratique clinique, on administrera les composés de la présente invention par voie orale,
10 rectale, vaginale ou parentérale.

 Les compositions solides pour l'administration orale comprennent les comprimés, les pilules, les poudres et les granulés. Dans ces compositions solides, un ou plusieurs des composés actifs sont mélangés avec au moins un diluant inerte tel que l'amidon, le sucrose ou le
15 lactose. Ces compositions peuvent aussi comprendre, comme c'est de pratique courante, des substances additionnelles autres que les diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants, comme le stéarate de magnésium.

 Les compositions liquides pour l'administration orale
20 comprennent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs contenant les diluants inertes habituellement utilisés en pharmacie, tels que l'eau et l'huile de paraffine. Outre les diluants inertes, ces compositions peuvent aussi comprendre des adjuvants, tels que des agents mouillants, des agents de suspension, des agents édulcorants,
25 aromatisants, des parfums et des agents de conservation.

 Les compositions selon l'invention pour l'administration orale comprennent aussi les capsules de substance absorbable, telle que la gélatine, contenant une ou plusieurs des substances actives avec ou sans addition de diluants ou d'excipients.

30 Les compositions solides pour l'administration rectale ou vaginale comprennent les suppositoires et les ovules préparés de façon connue en soi.

Les préparations selon l'invention pour l'administration parentérale comprennent les solutions, suspensions ou émulsions stériles aqueuses, hydro-organiques ou organiques. Comme solvants ou milieux de suspension organiques, on peut citer le propylène-glycol, le polyéthylène-glycol, les huiles végétales telles que l'huile d'olive, et les esters organiques injectables tels que l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent aussi comprendre des adjuvants tels que des stabilisants, des agents de conservation, des agents mouillants, émulsifiants et dispersants. Ces compositions peuvent être stérilisées, par exemple par filtration à travers un filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. On peut aussi les fabriquer sous la forme de compositions solides stériles, qui peuvent être dissoutes extemporanément dans de l'eau stérile ou un autre milieu stérile injectable.

Le pourcentage d'ingrédient actif dans les compositions selon l'invention est variable, mais il est nécessaire qu'il représente une proportion telle qu'on obtienne un dosage convenable. Bien entendu, on peut administrer plusieurs formes de dosage unitaire à peu près en même temps. La dose à employer sera déterminée par le médecin et dépend de l'effet thérapeutique désiré, du mode d'administration, de la durée du traitement et de l'état du patient. Quand on l'administre en conjonction avec un traitement du cancer aux rayons X pour accroître l'efficacité de la thérapie radiologique, un composé de formule générale (I), ou plus spécialement le composé de formule générale (III), sera généralement administré avant l'irradiation du cancer (normalement jusqu'à 5 heures avant l'administration des radiations) à des doses de 0,1 à 500, de préférence de 1 à 200, mg par kg de poids corporel. Il est normal, dans la pratique de la thérapie des cancers par les rayons X, de répéter l'irradiation un certain nombre de fois au cours du traitement, par exemple entre 15 et 20 répétitions sur une période de 3 à 4 semaines et on peut administrer un composé de formule générale (I), ou plus spécialement le composé de formule (III), en conjonction avec chaque répétition de l'irradiation aux doses indiquées ci-dessus. En administration pour combattre les bactéries anaérobies, la dose est généralement comprise entre 0,1 et 500, plus spécialement entre 1 et 200, mg par kg de poids corporel, et cette dose peut aussi être répétée par intervalles comme le médecin ou le chirurgien le prescrira.

REVENDECATIONS

1. Complexes de nitroimidazoles contenant du platine(II),
ayant la formule générale :



5 dans laquelle X représente une molécule de (mono)nitro-2, -4 ou -5
imidazole qui est non-substitué ou porte au moins un substituant et
qui peut se coordiner au platine par la position 3 de l'anneau hétéro-
cyclique, et Z^1 représente un ligande pharmaceutiquement acceptable
10 connu pour n'être pas capable de se coordiner au platine plus forte-
ment que l'atome d'azote de la position 3 de l'anneau imidazolique
d'une molécule de (mono)nitro-2, -4 ou -5 imidazole représentée par le
symbole X.

2. Complexes selon la revendication 1, dans lesquels X repré-
sente un (mono)nitro-2 imidazole ayant un substituant sur au moins une
15 des positions 1, 4 ou 5 de l'anneau imidazolique, ou X représente un
(mono)nitro-4 ou -5 imidazole ayant un substituant sur au moins une des
positions 1 ou 2 de l'anneau imidazolique ou sur celle des positions
4 et 5 de cet anneau qui n'est pas occupée par un groupe nitro.

3. Complexes selon la revendication 1 ou 2, dans lesquels les
20 substituants sur les nitroimidazoles représentés par le symbole X sont :
des groupes alcoyles non-substitués ou substitués par un ou plusieurs
atomes ou groupes choisis parmi les groupes hydroxy, alcoxy, alcoylsul-
fonyles, carboxy, alcoxycarbonyles, carbamoyloxy, benzylcarbamoyle et
N-morpholinyle, et les atomes d'halogènes, de préférence de chlore; des
25 groupes phényles substitués par des atomes d'halogènes, de préférence
de fluor; et des groupes alcoylthio substitués par un groupe phénoxy,
lequel est substitué par un groupe carboxy; et, quand un groupe substi-
tuant dans le nitroimidazole contient un groupe hydroxy libre, leurs
monoesters avec des acides aliphatiques dicarboxyliques, et leurs sels
30 pharmaceutiquement acceptables, et quand un substituant dans le nitro-
imidazole contient un groupe hydroxy libre, leurs esters phosphoriques,
phosphoreux et sulfuriques et leurs sels contenant des cations pharma-
ceutiquement acceptables et, quand X représente un nitroimidazole
portant un substituant qui contient un groupe carboxy, leurs sels
35 pharmaceutiquement acceptables.

et tout groupe cycloalcoyle ou cycloalcényle contenant de 3 à 8 atomes de carbone.

6. Le dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II)-cis,
- 5 le dichloro-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II),
- le dichloro-bis[(hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II),
- le dichloro-bis(méthyl-1 carbamoyloxy-méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II),
- 10 le dichloro-bis[(N-morpholinyl-2 éthyl)-1 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II),
- le dichloro-bis(méthyl-1 nitro-5 imidazole-N³)-platine(II),
- le dichloro-bis{[(carboxy-4 phénoxy)-2 éthylthio]-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole-N³}-platine(II), et
- 15 le dibromo-bis[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³]-platine(II).

7. Procédé de préparation d'un complexe selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé nitroimidazolique correspondant au symbole X, tel que défini dans la revendication 1, avec un sel platineux de formule générale :
- 20



dans laquelle Q représente un métal alcalin et Z¹ est tel que défini précédemment, les ligandes Z¹ étant identiques ou différents.

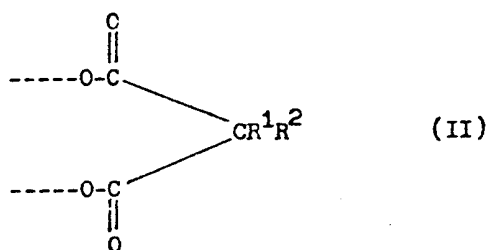
- 25 8. Procédé de préparation d'un complexe de formule générale (I), caractérisé en ce qu'on traite un complexe de formule générale :



- (dans laquelle X est tel que défini dans la revendication 1 et Y est un atome d'halogène) par du nitrate d'argent en milieu aqueux, puis
- 30 traitement par une source d'un autre ligande pour remplacer Y.

4. Complexes selon la revendication 3, dans lesquels le symbole X représente 1'(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole, le diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole, le méthyl-1 isopropyl-2 nitro-5 imidazole, 1'(éthylsulfonyl-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole,
- 5 le méthyl-2 nitro-4 (ou -5) imidazole, le carboxyméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole, le (N-morpholinyl-2 éthyl)-1 nitro-5 imidazole, le (chloro-3 hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole, le méthyl-1 carbamoyloxyméthyl-2 nitro-5 imidazole, 1'(hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole, le
- 10 méthyl-1 nitro-5 imidazole, le [(carboxy-4 phénoxy)-2 éthylthio]-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole, le (carbamoyloxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole, 1'(hydroxy-2 éthyl)-1 (p-fluorophényl)-2 nitro-5 imidazole, 1'hydroxyméthyl-2 méthyl-1 nitro-5 imidazole, 1'éthoxycarbonylméthyl-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole, 1'isopropyl-2 nitro-4 (ou -5)
- 15 imidazole, 1'hydroxyméthyl-2 nitro-4 (ou -5) imidazole, 1'(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-4 imidazole, le diméthyl-1,2 nitro-4 imidazole, 1'(hydroxy-2 éthyl)-1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole, 1'(hydroxy-2 méthoxy-3 n-propyl)-1 nitro-2 imidazole, la N-benzyl-(nitro-2 imidazolyl)-1 acétamide, le nitro-2 imidazole et le nitro-4 (5)
- 20 imidazole.

5. Complexes selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lesquels Z^1 représente un atome de brome, d'iode ou de chlore ou bien $(Z^1)_2$ représente un ligande bidenté de formule générale :



- 25 dans laquelle R^1 et R^2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle, aryle, aralcoyle, alcényle, cycloalcoyle ou cycloalcényle, ou bien CR^1R^2 représente un groupe cycloalcoyle ou cycloalcényle, de préférence les groupes et restes alcoyles et les groupes alcényles contenant
- 30 jusqu'à 6 atomes de carbone, les groupes et restes aryles étant phényle,

9. Procédé de préparation d'un complexe de formule générale (I) dans laquelle $(Z^1)_2$ représente un ligande bidenté de formule générale (II) et X, R^1 et R^2 sont tels que définis précédemment, caractérisé par la réaction d'un composé de la formule générale (V) représentée dans la revendication 8, en configuration cis, dans lequel X est tel que défini dans la revendication 1 et Y est un atome de chlore, de brome ou d'iode, avec du nitrate d'argent en milieu aqueux, puis traitement par un acide de formule générale :



- 10 (dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la revendication 5), puis neutralisation à l'aide d'une base appropriée.

10. Procédé de préparation de sels pharmaceutiquement acceptables des monoesters avec des acides aliphatiques dicarboxyliques, et des esters phosphoriques, phosphoreux et sulfuriques de complexes selon la revendication 1 et dans lesquels le nitroimidazole représenté par le symbole X a un substituant qui contient un groupe hydroxy libre, et de sels pharmaceutiquement acceptables des complexes dans lesquels le nitroimidazole représenté par le symbole X a un substituant qui contient un groupe carboxy, caractérisé en ce qu'on utilise un nitroimidazole sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable dans un procédé tel que revendiqué dans les revendications 7, 8 ou 9, ou par la transformation, par des méthodes connues en soi, d'un complexe de formule générale (I) en un tel sel pharmaceutiquement acceptable.

- 25 11. Compositions pharmaceutiques qui contiennent, à titre d'ingrédient actif, un composé de formule générale (I), ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en association avec un support ou un enrobage pharmaceutiques.