



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 657 138 A5

⑤① Int. Cl.4: C 07 F 17/00
A 61 K 31/555

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑳ Numéro de la demande: 3342/83

㉔ Date de dépôt: 17.06.1983

㉔ Priorité(s): 18.06.1982 GB 8217727
18.06.1982 GB 8217722
18.06.1982 GB 8217726
18.06.1982 GB 8217725
18.06.1982 GB 8217724
18.06.1982 GB 8217723

㉔ Brevet délivré le: 15.08.1986

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 15.08.1986

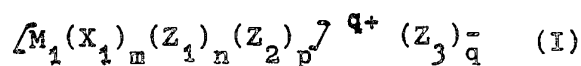
㉔ Titulaire(s):
May & Baker Limited, Dagenham/Essex (GB)

㉔ Inventeur(s):
Gilmour, David Wilkinson, Greenford/Middx (GB)
Sadler, Peter John, Harrow Weald/Middx (GB)

㉔ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

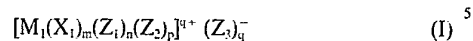
⑤④ Complexes métalliques d'hétérocycles, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

⑤⑦ Les complexes métalliques d'hétérocycles de formule (I) dans laquelle $M_1 = Au^{III}, Pd^{II}, Rh^{III}, Pt^{IV}$ ou Pt^{II} , $X_1 =$ nitro-3,4 ou 5 pyrazole éventuellement substitué par au moins un substituant et qui peut être coordiné avec M_1 par la position -2 du pyrazole, ou nitro-4 ou 5 isothiazole éventuellement substitué par au moins un substituant et qui peut être coordiné avec M_1 ou, quand $M_1 = Au^{III}, Pd^{II}, Rh^{III}$ ou Pt^{IV} , X_1 peut aussi être nitro-2,4 ou 5 imidazole éventuellement par au moins un substituant et qui peut être coordiné à M_1 par la position -3 de l'imidazole, lesdites molécules de nitropyrazole, nitroisothiazole et nitroimidazole pouvant être unies entre elles lorsque les produits de formule (I) contiennent plus d'un X_1 , Z_1 et $Z_2 =$ ligands pharmaceutiquement acceptables, $Z_3 =$ anion pharmaceutiquement acceptable, $m = 2$ ou quand $M_1 = Au^{III}$, $m = 1$ ou quand $M_1 = Rh^{III}$, $m = 3$ ou 4, $n = 2$ ou, quand $M_1 = Au^{III}$, $n = 3$ ou, quand $M_1 = Rh^{III}$, $n = 3$ quand $m = 3$ ou $n = 2$ quand $m = 4$, $p = 0$ ou quand $M_1 = Pt^{IV}$, $p = 2$, $q = 0$ ou, quand $M_1 = Rh^{III}$ et $m = 4$ et $n = 2$, $q = 1$ sont utiles dans le traitement des cancers, éventuellement en combinaison avec la radiothérapie X ou dans la lutte contre les bactéries anaérobies ou le traitement de l'arthrite.



REVENDECATIONS

1. Complexe métallique de composés hétérocycliques, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale:



dans laquelle:

M_1 représente un atome d'or (III), de palladium (II), de rhodium (III), de platine (IV) ou de platinium (II),

X_1 représente une molécule de mononitro-3, -4 ou -5 pyrazole non substituée ou substituée par au moins un substituant, et qui peut être coordonné au métal M_1 par la position 2 du cycle pyrazole, ou une molécule de mononitro-4 ou -5 isothiazole non substituée ou substituée par au moins un substituant, et qui peut être coordonné au métal M_1 ou, lorsque M_1 représente un atome d'or (III), de palladium (II), de rhodium (III) ou de platine (IV), X_1 peut aussi représenter une molécule de mononitro-2, -4 ou -5 imidazole non substituée ou substituée par au moins un substituant, et qui peut être coordonné au métal M_1 par la position 3 du cycle imidazole, lesdites molécules de nitropyrazole, nitro-isothiazole ou nitro-imidazole pouvant éventuellement être liées ensemble lorsque plus d'un reste X_1 est présent dans le produit de formule générale (I),

Z_1 et Z_2 représentent chacun un ligand pharmaceutiquement acceptable,

$(Z_3)^-$ représente un anion pharmaceutiquement acceptable,

m représente le nombre entier 2 ou, lorsque M_1 représente un atome d'or (III), m représente le nombre entier 1 ou, lorsque M_1 représente un atome de rhodium (III), m représente le nombre entier 3 ou 4, n représente le nombre entier 2 ou, lorsque M_1 représente un atome d'or (III), n représente le nombre entier 3 ou, lorsque M_1 représente un atome de rhodium (III), n représente le nombre entier 3 quand m représente le nombre entier 3 ou n représente le nombre entier 2 quand m représente le nombre entier 4,

p représente le nombre entier 0 ou, lorsque M_1 représente un atome de platine (IV), p représente le nombre entier 2,

q représente le nombre zéro ou, lorsque M_1 représente un atome de rhodium (III) et m représente le nombre entier 4 et n représente le nombre entier 2, q représente le nombre entier 1.

2. Complexe selon la revendication 1, dans la formule duquel les substituants en positions 1, 3, 4 ou 5 des cycles pyrazole des molécules de mononitro-5 pyrazole ou en positions 3, 4 ou 5 des cycles isothiazole des molécules de mononitro-4 ou 5 isothiazole ou en positions 1, 2, 3 ou 5 des cycles imidazole des molécules de mononitro-2, 4 ou 5 nitro-imidazole représentés par le symbole X_1 sont des radicaux alcoyle non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, alcoyloxy, alcoyl-sulfonyle, carboxy, alcoyloxycarbonyle, carbamoyloxy, benzylcarbamoyle et N-morpholinyle et halogène, les radicaux phényle substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène et les radicaux alcoylthio substitués par un radical phénoxy lui-même substitué par un radical carboxy, et, quand un radical substituant dans une molécule hétérocyclique substituée représentée par le symbole X_1 contient un radical carboxy libre, leurs monoesters d'acides dicarboxyliques aliphatiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables et, quand un radical substituant dans les molécules hétérocycliques substituées contient un radical hydroxy libre, leurs esters phosphoriques, phosphoreux et sulfuriques, et leurs sels contenant des cations pharmaceutiquement acceptables et, quand X_1 représente un substituant portant un hétérocycle qui contient un radical carboxy, leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Complexe selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale:



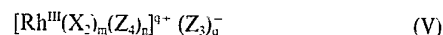
dans laquelle X_2 représente une molécule de mononitro-imidazole non substituée ou substituée comme défini à la revendication 1 et Z_4 représente un atome d'halogène.

4. Complexe selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale:



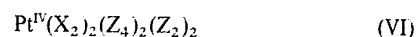
dans laquelle X_2 et Z_4 sont définis comme à la revendication 3.

5. Complexe selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale:



dans laquelle X_2 et Z_4 sont définis comme à la revendication 3, Z_3 est défini comme à la revendication 1 et m , n et q sont définis comme à la revendication 1, c'est-à-dire soit $m = 3$, $n = 3$ et $q = 0$, soit $m = 4$, $n = 2$ et $q = 1$.

6. Complexe selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale:



dans laquelle X_2 et Z_4 sont définis comme à la revendication 3 et Z_2 est défini comme à la revendication 1.

7. Complexe selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale:



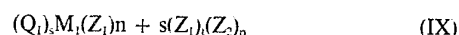
dans laquelle Z_4 est défini comme à la revendication 3, et X_3 représente une molécule de mononitropyrazole non substituée ou substituée comme défini à la revendication 1.

8. Complexe selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale:



dans laquelle Z_4 est défini comme à la revendication 3 et X_4 représente une molécule de mononitro-isothiazole non substituée ou substituée comme défini à la revendication 1.

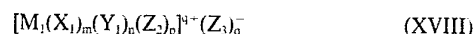
9. Procédé pour la préparation d'un complexe selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé du nitropyrazole, nitro-isothiazole, ou, lorsque M_1 représente un atome d'or (III), de palladium (II), de rhodium (III) ou de platine (IV), un composé du nitro-imidazole correspondant au symbole X_1 comme défini à la revendication 1, avec un sel de formule générale:



dans laquelle Q_1 représente un atome de métal alcalin, M_1 , Z_1 , Z_2 , n et p sont définis comme à la revendication 1, et s représente le

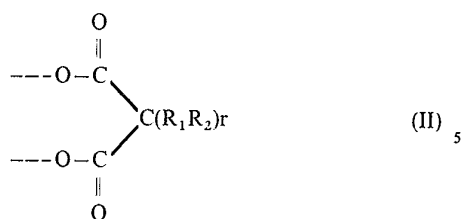
nombre 0 quand M_1 représente un atome de rhodium (III), s représente le nombre entier 1 quand M_1 représente un atome d'or (III) et s représente le nombre entier 2 quand M_1 représente un atome de palladium (II), de platine (IV) ou de platine (II) et t représente le nombre 0 ou t représente le nombre entier 1 lorsque M_1 représente un atome de rhodium (III) et n représente le nombre entier 2.

10. Procédé pour la préparation d'un complexe selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un complexe de formule générale:



dans laquelle M_1 , X_1 , Z_2 , Z_3 , m , n , p et q sont définis comme à la revendication 1 et Y_1 représente un atome d'halogène avec une source d'un ligand différent pour remplacer Y_1 , après traitement au nitrate d'argent en milieu aqueux.

11. Procédé pour la préparation d'un complexe de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle $(Z_1)_2$ représente un ligand bidenté de formule générale:



et M_1 , X_1 , Z_2 , Z_3 , m , n , p et q sont définis comme à la revendication 1 et dans le cas de composés de l'or, et dans le cas des composés du rhodium où n représente le nombre entier 3, le troisième ligand Z_1 est défini comme à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite, après traitement au nitrate d'argent, en milieu aqueux, un composé de formule générale XVIII selon la revendication 10 dans laquelle M_1 , X_1 , Z_2 , m , n , p et q sont définis comme à la revendication 1 et Y_1 est défini comme à la revendication 10, les deux ligands Y_1 ou, dans le cas des composés de l'or et du rhodium où n représente le nombre entier 3, deux des trois ligands Y_1 étant en configuration cis, avec un acide de formule générale:



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, aryle, aralcoyle, alcényle, cycloalcoyle ou cycloalcényle ou CR_1R_2 représente un radical cycloalcoyle ou cycloalcényle et r représente le nombre 0 ou 1 dans un milieu aqueux suivi de la neutralisation de la solution par addition d'une base convenable.

12. Procédé pour la préparation d'un complexe de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle M_1 représente un atome de platine (IV), Z_1 représente un atome d'halogène, Z_2 représente un atome d'halogène ou un radical hydroxy et X_1 , Z_3 , m , n , p et q sont définis comme à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on oxyde un complexe du platine (II) de formule générale:



dans laquelle X_1 et Z_1 sont définis comme à la revendication 1 au moyen d'eau oxygénée lorsque Z_2 représente un radical hydroxy, ou au moyen d'un halogène approprié lorsque Z_2 représente un atome d'halogène.

13. Procédé pour la préparation d'un complexe de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle M_1 représente un atome de palladium (II) et X_1 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , m , n , p et q sont définis comme à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé du nitro-pyrazole, du nitro-isothiazole ou du nitro-imidazole correspondant au symbole X_1 tel que défini à la revendication 1, avec un sel de formule générale:



dans laquelle Q_1 est défini comme à la revendication 9 et Z_1 est défini comme à la revendication 1.

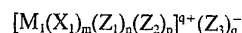
14. Procédé pour la préparation de sels pharmaceutiquement acceptables de monoesters d'acides aliphatiques, dicarboxyliques, d'esters phosphoriques, phosphoreux et sulfuriques de complexes selon la revendication 1, dans lesquels la molécule hétérocyclique représentée par le symbole X_1 a un substituant qui contient un radical hydroxy libre et les sels pharmaceutiquement acceptables des complexes dans lesquels les composés hétérocycliques représentés par le symbole X_1 ont un substituant qui contient un radical carboxy, caractérisé en ce qu'on utilise un composé hétérocyclique sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable dans un procédé selon les revendications 3 à 13 et en ce qu'on convertit un complexe de formule générale (I) en un sel pharmaceutiquement acceptable.

15. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un complexe de formule générale (I) selon la revendication 1 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en associa-

tion avec un adjuvant ou un enrobage pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention concerne de nouveaux complexes métalliques de composés hétérocycliques, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

La présente invention concerne plus précisément les complexes métalliques d'hétérocycles de formule générale:



dans laquelle:

M_1 représente un atome d'or (III), de palladium (II), de rhodium (III), de platine (IV) ou (II),

X_1 représente une molécule de mononitro-3, -4 ou -5 pyrazole (non substitué ou de préférence substitué par au moins un substituant, et qui peut être coordonné au métal M_1 par la position 2 du noyau pyrazole), ou une molécule de mononitro-4 ou -5 isothiazole (non substituée ou de préférence substituée par au moins un substituant, et qui peut être coordonné au métal M_1), ou, lorsque M_1 représente un

atome d'or (III), de palladium (II), de rhodium (III) ou de platine (IV), le symbole X_1 peut également représenter une molécule de mononitro-2 ou de préférence -4 ou -5 imidazole (non substituée ou de préférence substituée par au moins un substituant et qui peut être coordonné au métal M_1 par la position 3 du noyau imidazole), lesdites

molécules de nitro-pyrazole, nitro-isothiazole et nitro-imidazole pouvant éventuellement être liées ensemble (par exemple par paires) lorsque plus d'un résidu X_1 est présent dans le produit de formule générale (I), en particulier lorsque M_1 représente un atome de palladium (II), de platine (IV) ou de platine (II),

Z_1 et Z_2 représentent chacun un ligand pharmaceutiquement acceptable,

$(\text{Z}_3)^{-}$ représente un anion pharmaceutiquement acceptable, m représente le nombre entier 2 ou, lorsque M_1 représente un atome d'or (III), m représente le nombre entier 1 ou, lorsque M_1 représente

un atome de rhodium (III), m représente le nombre entier 3 ou 4, n représente le nombre entier 2 ou, lorsque M_1 représente un atome d'or (III), n représente le nombre entier 3 ou, lorsque M_1 représente un atome de rhodium (III), n représente le nombre entier 3 lorsque m représente le nombre entier 3, ou n représente le nombre entier 2 lorsque m représente le nombre entier 4,

p représente le nombre zéro ou, lorsque M_1 représente un atome de platine (IV), p représente le nombre entier 2,

q représente le nombre zéro ou, lorsque M_1 représente un atome de rhodium (III) et m représente le nombre entier 4 et n représente le

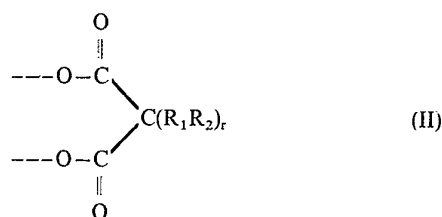
nombre entier 2, q représente le nombre entier 1.

Les produits de formule générale (I) possèdent d'intéressantes propriétés les rendant utilisables dans le traitement du cancer et pour combattre des infections bactériennes anaérobies et, lorsque M_1 représente un atome d'or (III), dans le traitement des affections arthritiques.

Par terme «ligand pharmaceutiquement acceptable» tel qu'utilisé dans le présent texte au sujet des symboles Z_1 et Z_2 , on entend un ligand qui, lorsqu'il est séparé du produit de formule générale (I), forme seulement des substances qui sont relativement inoffensives pour l'organisme animal lorsqu'elles sont utilisées à des doses thérapeutiques de sorte que les propriétés bénéfiques du produit de formule générale (I) ne sont pas contrariées par des effets secondaires attribuables à ces substances.

De préférence, le symbole Z_1 représente un atome d'halogène, par exemple un atome de brome ou d'iode, et plus particulièrement de chlore, et Z_2 représente un atome d'halogène, par exemple de brome, d'iode ou de chlore, ou un radical hydroxy ou, lorsque n représente au moins le nombre entier 2, en particulier lorsque M_1 re-

présente un atome de palladium (II), de platine (IV) ou de platine (II), une paire de ligands Z_1 que l'on peut représenter par $(Z_1)_2$ peut représenter un ligand bidenté de formule générale :



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, aryle, aralcoyle, alcényle, cycloalcoyle ou cycloalcényle, ou bien CR_1R_2 représente un radical cycloalcoyle ou cycloalcényle et r représente les nombres zéro ou 1. Les lignes pointillées indiquent l'attachement à l'atome de métal M_1 .

Dans la définition de CR_1R_2 dans la formule générale (II), les radicaux et restes alcoyle et les radicaux alcényle contiennent de préférence jusqu'à 6 atomes de carbone, les radicaux et restes aryle sont de préférence phényle, et les radicaux cycloalcoyle et cycloalcényle contiennent de préférence de 3 à 8 atomes de carbone.

Les ligands représentés par les symboles Z_1 et/ou Z_2 peuvent être différents, mais sont de préférence identiques.

De même, par terme «anion pharmaceutiquement acceptables» tel qu'utilisé dans le présent texte au sujet du symbole $(Z_3)^-$, on entend un anion qui, lorsqu'il est séparé du produit de formule générale (I), forme seulement des substances qui sont relativement inoffensives pour l'organisme animal lorsqu'elles sont utilisées à des doses thérapeutiques de sorte que les propriétés bénéfiques du produit de formule générale (I) ne sont pas contrariées par des effets secondaires attribuables à ces substances.

De préférence, le symbole Z_3 représente un atome d'halogène, par exemple un atome de brome, d'iode et plus particulièrement de chlore, de sorte que $(Z_3)^-$ représente l'ion halogénure correspondant.

Quand le produit de formule générale (I) comprend deux ou plusieurs restes X_1 liés ensemble, chaque liaison peut se faire par l'intermédiaire d'une simple liaison ou d'un radical polyvalent tel qu'un radical alcoylène, par exemple un groupement méthylène. Dans le présent texte, toute référence à un reste X_1 englobe également les restes X_1 liés, pris ensemble ou séparément, à chaque fois que le contexte le permet. Ainsi, à titre illustratif, lorsque deux restes X_1 sont liés et que référence est faite à X_1 , il doit être entendu que référence est également faite au reste $(X_1)_2$ ou à chaque moitié du reste $(X_1)_2$, à chaque fois que le contexte le permet.

Des substituants appropriés en positions 1, 3, 4 ou 5 des noyaux pyrazoles des molécules de mononitro 3-, 4- ou 5-pyrazole ou en positions 3, 4 ou 5 des noyaux isothiazoles des molécules de mononitro-4 ou -5 isothiazole ou en positions 1, 2 ou 4 ou 5 des noyaux imidazole des molécules de mononitro-2-, -4 ou -5 imidazole représentées par le symbole X_1 , sont les atomes et radicaux connus des spécialistes pour ne pas être capables de se coordonner au métal M_1 plus fortement que l'atome d'azote en position 2 du noyau pyrazole ou l'hétéroatome coordonnant du noyau isothiazole ou l'atome d'azote en position 3 du noyau imidazole correspondant à la molécule de mononitrohétérocycle représentée par le symbole X_1 .

Les substituants préférés sont les radicaux alcoyle non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, alcoyloxy, alcoylsulfonyl, carboxy, alcoyloxycarbonyl, carbamoyloxy, benzylcarbamoyl, et N-morpholinyle et les atomes d'halogène, de préférence chlore, les radicaux phényle substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, de préférence fluor, ou radicaux alcoylthio substitués par un radical phénoxy lui-même substitué par un carboxy, étant entendu que les radicaux et restes alcoyle et alcoyloxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent de préférence 1 à 4 atomes de carbone.

Quand un radical substituant une molécule hétérocyclique représentée par le symbole X_1 comporte un groupement hydroxy libre, le substituant peut former des monoesters avec les acides aliphatiques dicarboxyliques dans lesquels la partie aliphatique, par exemple alcoyle, contient de préférence 1 à 6 atomes de carbone et des sels pharmaceutiquement acceptables qui en dérivent et quand un radical substituant une molécule hétérocyclique comporte un groupement hydroxy libre, le substituant peut former des esters phosphorique, phosphoreux ou sulfuriques et leurs sels contenant des cations pharmaceutiquement acceptables, par exemple des sels de métaux alcalins comme le potassium et le sodium, de métaux alcalino-terreux comme le calcium et le magnésium, des sels d'ammonium et des sels d'amines avec des amines pharmaceutiquement acceptables; de plus, lorsque X_1 représente un hétérocycle portant un substituant qui comporte un groupement carboxy, ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être formés. Il doit être entendu que de tels esters et sels font partie de l'invention.

Par terme «sels pharmaceutiquement acceptables» tel qu'utilisé dans le présent texte, on entend les 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 de formule 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 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'hydrogène est remplacé, choisis, par exemple, parmi des groupes alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone et les groupes hydroxylalcoyle 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 acceptables, quand le contexte le permet.

Les molécules de mononitro-2 imidazole représentées par le symbole X_1 ont, de préférence, un substituant au moins dans l'une des positions 1, 4 ou 5 du noyau imidazole. Les molécules de mononitro-4 ou -5 imidazole représentées par le symbole X_1 ont, de préférence, un substituant au moins dans l'une des positions 1 ou 2 du noyau imidazole ou en positions 4 ou 5 du noyau imidazole, position non occupée par le groupement nitro. Les molécules de mononitro-4 ou -5 imidazole représentées par le symbole X_1 sont de préférence substituées en position 2 du noyau imidazole, et peuvent être non substituées ou, ainsi qu'il est préféré, sont substituées en position 1 du noyau.

Parmi les molécules de mononitro-2-, -4 ou -5 imidazole substituées représentées par le symbole X_1 , celles qui conviennent particulièrement sont celles qui sont 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 carbamoyloxyméthyl-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-fluorophenyl)-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 (ou -5) imidazole et, lorsque dans les molécules susdites de nitro-imidazole substituées le substituant en positions 1 ou 2 contient un groupe hydroxy libre, leurs monoesters avec les acides aliphatiques dicarboxyliques dans lesquels le reste aliphatique, c'est-à-dire alcoyle, contient de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci et, lorsque dans les molécules susdites de nitro-imidazole substituées le substituant en positions 1 ou 2 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 les sels de métaux alcalins, tels que le potassium ou le sodium, les sels de métaux alcalino-terreux tels que le calcium ou le magnésium, les sels d'ammonium et les sels d'amines avec les amines pharmaceutiquement acceptables et, lorsque le symbole X_1 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.

Les complexes de formule générale (I) dans laquelle M_1 représente un atome de palladium (II) ou de platine (II) qui sont tous de structure plane carrée peuvent être en configuration trans ou cis.

Une classe particulièrement préférée de produits de formule générale (I) est constituée par ceux pour lesquels le symbole X_1 représente le métronidazole.

Une autre classe particulièrement préférée est constituée par les produits de formule générale (I) dans laquelle le symbole X_1 représente le méthyl-1 nitro-4 pyrazole.

Une autre classe particulièrement préférée est constituée par les produits de formule générale (I) dans laquelle le symbole X_1 représente un méthyl-nitro-isothiazole.

Une autre classe particulièrement préférée de produits de formule générale (I) est constituée par les produits de formule générale (I) :



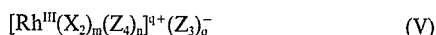
dans laquelle X_2 représente une molécule de mononitro-imidazole substituée ou non substituée définie comme précédemment, par exemple le métronidazole, et Z_4 représente un atome d'halogène.

Une autre classe particulièrement préférée de produits de formule générale (I) est constituée par les produits de formule générale (I) :



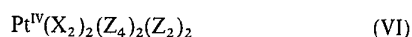
dans laquelle X_2 et Z_4 sont définis comme précédemment.

Une autre classe particulièrement préférée de produits de formule générale (I) est constituée par les produits de formule générale (I) :



dans laquelle X_2 , Z_3 et Z_4 sont définis comme précédemment et m, n et q sont définis comme précédemment, à savoir $m = 3$, $n = 3$ et $q = 0$ ou $m = 4$, $n = 2$ et $q = 1$.

Une autre classe particulièrement préférée de produits de formule générale (I) est constituée par les produits de formule générale (I) :



dans laquelle X_2 , Z_2 et Z_4 sont définis comme précédemment.

Une autre classe particulièrement préférée de produits de formule générale (I) est constituée par les produits de formule générale (I) :



dans laquelle Z_4 est défini comme précédemment et X_3 représente une molécule de mononitropyrazole substituée ou non substituée définie comme précédemment.

Une autre classe particulièrement préférée de produits de formule générale (I) est constituée par les produits de formule générale (I) :



dans laquelle Z_4 est défini comme précédemment et X_4 représente une molécule de mononitro-isothiazole substituée ou non substituée définie comme précédemment.

Comme produits individuels importants répondant à la formule générale (I) on peut citer les suivants :

- 20 A — trichloro [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3] or (III)
- B — trichloro (diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole- N^3) or (III)
- C — tribromo [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3] or (III)
- 25 D — dichloro-bis [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3] palladium (II)
- E — dichloro-bis (diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole- N^3) palladium II
- F — dichloro-bis [(hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3] palladium (II)
- 30 G — dichloro-bis [(hydroxy-2 méthoxy-3 n-propyl)-1 nitro-2 imidazole- N^3] palladium (II)
- H — trichloro-tris [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3] rhodium (III)
- I — chlorure de dichloro-tétrakis [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3] rhodium (III)
- 35 J — tétrachloro-bis [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3] platine (IV)
- K — tétrachloro-bis (diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole- N^3) platine (IV)
- 40 L — tétrachloro-bis [(hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3] platine (IV)
- M — dichloro-dihydroxy-bis [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole- N^3] platine (IV)
- 45 N — dichloro-dihydroxy-bis (diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole- N^3) platine (IV)
- O — dichloro-bis (méthyl-1 nitro-4 pyrazole- N^2) platine (II)
- P — dichloro-bis (nitro-4 pyrazolyl-1) méthane N^2 , N^2] platine (II)
- 50 Q — dichloro-bis (méthyl-5 nitro-4 isothiazole) platine (II)
- R — dichloro-bis (méthyl-3 nitro-5 isothiazole) platine (II)

Les lettres A à R ont été attribuées aux produits pour s'y référer plus facilement dans la suite du texte.

Les produits de formule générale (I) sont utiles dans le traitement du cancer, de préférence conjointement avec une radiothérapie aux rayons X.

L'irradiation par les rayons X est une méthode largement utilisée pour le traitement de nombreux cancers pour 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 par rayons X, est qu'une proportion substantielle de cellules dans les tumeurs solides sont hypoxiques et relativement insensibles à l'irradiation aux rayons X.

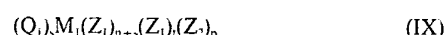
On a maintenant trouvé que les complexes de formule générale (I) accroissent la sensibilité aux rayons X des cellules de tumeurs hypoxiques et qu'ils peuvent être administrés conjointement à la thérapie par rayons X des cancers solides pour augmenter l'efficacité de la radiothérapie.

En outre les produits de formule générale (I), en particulier ceux pour lesquels X_1 représente un mononitro-imidazole substitué ou non substitué défini comme précédemment, 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 réduire les troubles qui suivent des opérations telles que la chirurgie vaginale ou intestinale.

Les produits de formule générale (I), dans laquelle M_1 représente un atome d'or (III), sont également utiles pour combattre les affections arthritiques.

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

Selon une caractéristique de l'invention, les produits de formule générale (I), dans laquelle M_1 , X_1 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , m , n , p et q sont définis comme précédemment, sont préparés par action d'un nitro-pyrazole, nitro-isothiazole ou [lorsque M_1 représente un atome d'or (III), de palladium (II), de rhodium (III) ou de platine (IV)] un nitro-imidazole correspondant au symbole X_1 défini comme précédemment, sur un sel de formule générale:



dans laquelle:

Q_1 représente un atome de métal alcalin, par exemple de sodium ou de potassium, M_1 , Z_1 , Z_2 , n et p sont définis comme précédemment, s représente le nombre zéro lorsque M_1 représente un atome de rhodium (III), s représente le nombre entier 1 lorsque M_1 représente un atome d'or (III) et s représente le nombre entier 2 lorsque M_1 représente un atome de palladium (II), de platine (IV) ou de platine (II), et t représente le nombre zéro ou bien t représente le nombre entier 1 lorsque M_1 représente un atome de rhodium (III) et n représente le nombre entier 2.

La réaction peut être effectuée dans l'eau ou un solvant organique aqueux, par exemple l'éthanol aqueux ou l'acétone aqueuse, à une température comprise entre 5 et 100 °C.

Lorsque M_1 représente un atome de rhodium (III), la réaction est de préférence effectuée en présence d'une trace d'un agent faiblement réducteur, par exemple l'hyposulfite de sodium ou même l'éthanol.

Les sels de formule générale (IX) peuvent être préparés par application ou adaptation de méthodes connues. Dans quelques cas, il est possible de préparer le sel de formule générale (IX) *in situ*, ce qui peut constituer un avantage, en particulier lorsque l'on opère à grande échelle.

Par exemple:

i) les produits de formule générale:



dans laquelle Q_1 et Z_1 sont définis comme précédemment, peuvent être préparés *in situ* par réaction des produits de formules générales:



dans lesquelles Q_1 et Z_1 sont définis comme précédemment;

ii) les produits de formule générale:



dans laquelle Q_1 et Z_1 sont définis comme précédemment, peuvent être préparés *in situ* par action d'un produit de formule générale (XI) sur un produit de formule générale:



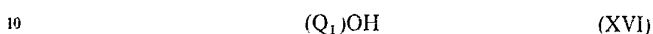
dans laquelle Z_1 est défini comme précédemment;

6

iii) les produits de formule générale:

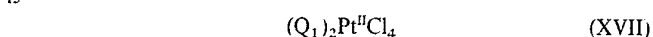


5 dans laquelle Q_1 est défini comme précédemment peuvent être préparés en solution en dissolvant le platine métal dans de l'eau régale, en éliminant par évaporation l'excès d'eau régale puis en faisant réagir un produit de formule générale:



dans laquelle Q_1 est défini comme précédemment, de préférence en solution aqueuse;

iv) les produits de formule générale:



15 dans laquelle Q_1 est défini comme précédemment peuvent être préparés par action de la quantité appropriée d'hydrazine sur un produit de formule générale (XV) en solution.

Par exemple, selon une autre caractéristique de l'invention, le produit A est préparé par action du métronidazole sur un chloroaurate d'un métal alcalin, par exemple le tétrachloroaurate de sodium ($NaAuCl_4$).

25 La réaction est de préférence effectuée dans l'eau ou dans l'acétone aqueuse à une température comprise entre 5 et 100 °C, de préférence entre 10 et 30 °C.

Selon une autre caractéristique de l'invention, le produit D est préparé par action du métronidazole sur un chloropalladate de métal alcalin, plus spécialement le chloropalladate de potassium ($K_2 PdCl_4$). La réaction est effectuée de préférence dans l'eau à une température comprise entre 15 et 100 °C, de préférence entre 20 et 60 °C.

35 Selon une autre caractéristique de l'invention, le produit H est préparé par action du métronidazole sur un halogénure de rhodium, plus spécialement le trichlorure de rhodium ($RhCl_3$). La réaction est effectuée de préférence dans l'eau à une température comprise entre 15 et 100 °C, de préférence entre 70 et 90 °C.

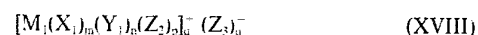
Selon une autre caractéristique de l'invention, le produit J est 40 préparé par action du métronidazole sur un chloroplatinate de métal alcalin, plus spécialement le chloroplatinate de potassium ($K_2 PtCl_6$) ou le chloroplatinate de sodium ($Na_2 PtCl_6$). La réaction est effectuée de préférence dans l'eau à une température comprise entre 15 et 100 °C, de préférence entre 60 et 80 °C.

45 Selon une autre caractéristique de l'invention, le produit O est préparé par action du N-méthyl nitro-4 pyrazole sur un chloroplatinite de métal alcalin, plus spécialement le chloroplatinite de potassium ($K_2 PtCl_4$). La réaction est effectuée de préférence dans l'eau à une température comprise entre 15 et 100 °C, de préférence entre 40 et 60 °C.

50 Selon une autre caractéristique de l'invention, le produit Q est préparé par action du méthyl-5 nitro-4 isothiazole sur un chloroplatinite de métal alcalin, plus spécialement le chloroplatinite de potassium ($K_2 PtCl_4$). La réaction est effectuée de préférence dans l'eau à une température comprise entre 15 et 100 °C, de préférence entre 40 et 60 °C.

Selon une autre caractéristique de l'invention, certains produits de formule générale (I) peuvent être préparés à partir d'autres produits de la même formule générale (I).

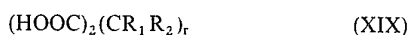
60 Par exemple, un produit de formule générale (I) répondant à la formule générale:



65 dans laquelle M_1 , X_1 , Z_2 , Z_3 , m , n , p et q sont définis comme précédemment et Y_1 est un atome d'halogène peut être traité par une source d'un ligand différent, par exemple un autre ligand halogène afin de remplacer le ligand Y_1 . Dans certains cas, il est souhaitable

de faire précéder le traitement par la source de ligand par un traitement au nitrate d'argent en milieu aqueux.

Selon une autre caractéristique de l'invention, les produits de formule générale (I), dans laquelle $(Z_1)_2$ représente un ligand bidenté de formule générale (II) et $M_1, X_1, Z_2, Z_3, m, n, p$ et q sont définis comme précédemment (et, dans le cas des dérivés de l'or et des dérivés du rhodium pour lesquels n représente le nombre entier 3, le troisième ligand Z_1 est défini comme précédemment), sont préparés par traitement d'un produit de formule générale (XVIII) dans laquelle $M_1, X_1, Y_1, Z_2, m, n, p$ et q sont définis comme précédemment, les deux ligands Y_1 (ou, dans le cas des composés de l'or et du rhodium pour lesquels n représente le nombre entier 3, deux des trois ligands Y_1) étant en configuration *cis*, avec un acide de formule générale:



dans laquelle R_1, R_2 et r sont définis comme précédemment, en milieu aqueux, suivi de la neutralisation de la solution par addition d'une base appropriée telle qu'un carbonate de métal alcalin, par exemple le carbonate de sodium. La solution est traitée avec un solvant organique miscible à l'eau, tel que l'acétone, filtrée pour séparer les produits minéraux, puis le filtrat est concentré sous vide pour donner le produit de formule générale (I). Avant d'effectuer la réaction avec l'acide de formule générale (XIX), le produit peut être traité par du nitrate d'argent en solution aqueuse.

Selon une autre caractéristique de l'invention, les produits de formule générale (I), dans laquelle M_1 représente un atome de platine (IV), Z_1 représente un atome d'halogène, Z_2 représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy et X_1, Z_3, m, n, p et q sont définis comme précédemment, sont préparés à partir de complexes du platine (II) de formule générale:



dans laquelle X_1 et Z_1 sont définis comme précédemment, par oxydation, de préférence en milieu aqueux au moyen d'eau oxygénée quand Z_2 représente un radical hydroxy ou au moyen de l'halogène approprié lorsque Z_2 représente un atome d'halogène, par exemple par du chlore gazeux, du brome ou une source d'halogène, par exemple une solution aqueuse de triiodure de potassium. Généralement, la réaction a lieu entre 0 et 100°C.

Les produits de formule générale (XX), dans laquelle X_1 et Z_1 sont définis comme précédemment, peuvent être préparés par action d'un produit hétérocyclique correspondant au symbole X_1 tel que défini précédemment, sur un sel platinique de formule générale:



dans laquelle Q_1 et Z_1 sont définis comme précédemment, les ligands représentés par Z_1 étant différents ou, de préférence, identiques. La réaction peut être effectuée dans un solvant organique aqueux, par exemple l'éthanol aqueux, à une température comprise entre 15 et 100°C.

Les produits de formule générale (XX), dans laquelle Z_1 est défini comme précédemment et X_1 représente une molécule de mononitro-imidazole substituée ou non substituée, sont décrits dans la demande de brevet français publiée sous le numéro 2500499.

Selon une autre caractéristique de l'invention, les produits de formule générale (I), dans laquelle M_1 représente un atome de palladium (II) et $X_1, Z_1, Z_2, Z_3, m, n, p$ et q sont définis comme précédemment, sont préparés par action d'un nitro-pyrazole, nitro-isothiazole ou nitro-imidazole correspondant au symbole X_1 tel que défini précédemment sur un sel de formule générale:



dans laquelle Q_1 et Z_1 sont définis comme précédemment, en milieu aqueux, par exemple l'eau, ou hydroorganique, par exemple l'étha-

nol aqueux ou l'acétone aqueuse, à une température comprise entre 5 et 100°C, de préférence entre 20 et 60°C.

Les produits hétérocycliques substitués correspondant au symbole X_1 comprenant, lorsqu'un radical substituant du composé hétérocyclique mentionné ci-dessus contient un groupement hydroxy libre, les monoesters avec les acides aliphatiques dicarboxyliques, les esters phosphoriques, phosphoreux et sulfuriques qui en dérivent, peuvent être préparés par application ou adaptation de méthodes connues en soi pour la préparation desdits produits hétérocycliques substitués. Certains sont des produits commercialisés.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des monoesters, esters phosphoriques, phosphoreux et sulfuriques et les sels pharmaceutiquement acceptables des produits de formule générale (I), dans laquelle X_1 représente un produit hétérocyclique portant un substituant comportant un groupement carboxy, peuvent être préparés par application ou adaptation de méthodes connues en soi, soit en utilisant un produit substitué approprié correspondant au symbole X_1 tel que défini précédemment, sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable dans les réactions de préparation décrites ci-dessus, soit à partir d'un produit de formule générale (I) approprié, lui-même obtenu selon les réactions de préparation décrites ci-dessus.

Par expression «méthodes connues en soi» et «méthodes connues» telles qu'utilisées dans le présent texte, on entend des méthodes antérieurement utilisées ou décrites dans la littérature.

Les exemples suivants illustrent la préparation de produits de formule générale (I), et les exemples de référence illustrent la préparation des intermédiaires.

Exemple 1:

Composés A et B

On dissout 215 mg de métronidazole dans 15 cm³ d'acétone et on ajoute la solution obtenue à une solution de 500 mg de tétrachloraurate de sodium dihydraté dans 15 cm³ d'eau à température ambiante. On laisse évaporer l'acétone à température ambiante et le précipité formé est séparé par filtration et lavé à l'éther pour donner 560 mg de trichloro [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] or (III), sous forme de cristaux jaunes fondant à 168-173°C.

Analyse élémentaire:

Calculé:	C 15,19	H 1,91	N 8,86	Cl 22,41%
Trouvé:	C 15,0	H 1,82	N 8,8	Cl 22,2 %

En opérant de manière analogue mais en remplaçant le métronidazole utilisé comme produit de départ par la quantité appropriée de dimétronidazole, a été préparé le trichloro [diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole-N³] or (III) fondant à 158-171°C.

Analyse élémentaire:

Calculé:	C 13,51	H 1,59	N 9,46	Cl 23,93%
Trouvé:	C 13,6	H 1,41	N 9,3	Cl 23,7 %

Spectre RMN (dans l'acétone D₆): trois singulets à 3,00, 4,30 et 8,65 ppm.

Exemple 2:

Composé C

A une solution agitée de 100 mg de tétrabromoaurate de potassium dans 10 cm³ d'eau, on ajoute à température ambiante 30 mg de métronidazole, et le mélange obtenu est agité à température ambiante pendant 1 heure. Les cristaux obtenus sont séparés par filtration et lavés avec 2 cm³ d'éther éthylique pour donner 70 mg de tribromo [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] or (III) sous forme de cristaux rouge fondant à 149-150°C (avec décomposition).

Analyse élémentaire:

Calculé:	C 11,86	H 1,49	N 6,91%
Trouvé:	C 11,8	H 1,29	N 6,8 %

Spectre RMN (dans l'acétone D_6): singulets à 2,95 et 8,65 ppm, triplets centrés à 4,05 et 4,8 ppm.

Exemple 3:

Composés D, E et F

A une solution de 326,4 mg de chloropalladite de potassium dans 20 cm³ d'eau, on ajoute une solution de 342 mg de métronidazole dans 30 cm³ d'éthanol. L'éthanol est évaporé lentement en 16 heures et le précipité obtenu est séparé par filtration et lavé à l'éther éthylique pour donner 510 mg de dichloro bis-[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] palladium (II), sous forme de cristaux jaunes fondant à 244°C (avec décomposition).

Analyse élémentaire:

Calculé: C 27,74 H 3,49 N 16,17 Cl 13,65%

Trouvé: C 27,5 H 3,51 N 16,1 Cl 13,8 %

Spectre RMN (dans l'acétone D_6): singulets à 3,19 et 8,13 ppm; triplets centrés à 3,95 et 4,65 ppm.

En opérant de manière analogue mais en remplaçant le métronidazole utilisé comme produit de départ par des quantités appropriées de dimétridazole et de secnidazole, ont été préparés respectivement:

— le dichloro bis-(diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole-N³) palladium (II) fondant à 293-294°C (avec décomposition).

Analyse élémentaire:

Calculé: C 26,13 H 3,07 N 18,29 Cl 15,43%

Trouvé: C 26,4 H 3,22 N 17,9 Cl 14,9 %

— le dichloro bis-[(hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] palladium (II), fondant au-dessus de 270°C (avec décomposition).

Analyse élémentaire:

Calculé: C 30,70 H 4,05 N 15,35 Cl 12,95%

Trouvé: C 31,10 H 4,07 N 15,1 Cl 12,2 %

Exemple 4:

Composé G

A une solution agitée de 120 mg de chlorure de sodium dans 20 cm³ d'eau, on ajoute 89 mg de dichlorure de palladium à température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 1 heure.

On ajoute ensuite 200 mg de misonidazole et 2 cm³ d'acétone et l'on poursuit l'agitation pendant 15 minutes à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé au bain de vapeur pendant 1 heure et ensuite refroidi dans un bain de glace. Les cristaux formés sont séparés par filtration et lavés à l'éther pour donner 220 mg de dichloro bis-[(hydroxy-2 méthoxy-3 n-propyl)-1 nitro-2 imidazole-N³] palladium (II), sous forme de cristaux jaunes fondant à 193-195°C.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 29,01 H 3,83 N 14,50 Cl 12,23%

Trouvé: C 28,6 H 3,70 N 14,2 Cl 12,3 %

Spectre RMN (dans l'acétone D_6): singulet à 3,3 ppm; multiplet à 4,0-4,7 ppm et doublets à 7,35 et 7,55 ppm.

Exemple 5:

Composé H

A une solution de 281 mg de chlorure de rhodium (III) trihydraté dans 5 cm³ d'eau, on ajoute 513 mg de métronidazole dans 1 cm³ d'éthanol et l'on chauffe la solution obtenue pendant 6 heures au bain de vapeur et ensuite on laisse refroidir à température ambiante. Le précipité obtenu est séparé par filtration et lavé à l'éther éthylique pour donner 650 mg de trichloro tris-[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] rhodium (III), fondant à 230°C (avec décomposition), sous forme de cristaux brun clair.

Analyse élémentaire pour $Rh(MNZ)_3Cl_3 \cdot 2H_2O$:

Calculé: C 28,49 H 4,12 N 16,62 Cl 14,02%

Trouvé: C 28,3 H 3,84 N 16,4 Cl 14,2 %

5

Exemple 6:

Composé I

On dissout 780 mg de métronidazole dans 10 cm³ d'eau par chauffage au bain de vapeur. La solution est traitée avec 281 mg de chlorure de rhodium (III) trihydraté et l'on poursuit le chauffage pendant 1 heure jusqu'à ce que la solution devienne orange.

10

On traite ensuite la solution avec 2 mg d'hypophosphite de sodium, après quoi la solution devient jaune clair et un précipité se forme. Le précipité est séparé par filtration et lavé à l'éther éthylique pour donner 720 mg de chlorure de dichlorotétrakis [(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] rhodium (III) sous forme de cristaux jaunes, fondant à 198-201°C.

15

Analyse élémentaire pour $[Rh(MNZ)_4Cl_2]^+Cl \cdot 2H_2O$:

20

Calculé: C 31,00 H 4,34 N 18,07 Cl 11,44%

Trouvé: C 30,6 H 3,75 N 17,7 Cl 11,7 %

Exemple 7:

25

Composés J, K et L

On dissout 342 mg de métronidazole dans 50 cm³ d'eau par chauffage au bain de vapeur. On ajoute 486 mg de chloroplatinate de potassium à la solution et poursuit le chauffage pendant 16 heures, temps au cours duquel un précipité apparaît. Le précipité est séparé par filtration et lavé à l'éther pour donner 620 mg de tétrachloro bis-[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] platine (IV) sous forme de cristaux jaunes fondant à 208-210°C (avec décomposition).

30

Analyse élémentaire:

35

Calculé: C 21,22 H 2,67 N 12,37 Cl 20,88%

Trouvé: C 21,2 H 2,69 N 12,3 Cl 19,3 %

Spectre RMN (dans l'acétone D_6): deux singulets à 2,80 et

40

3,20 ppm; multiplets à 4,00, 4,50 et 8,40 ppm.

En opérant de manière analogue, mais en remplaçant le métronidazole utilisé comme produit de départ par la quantité appropriée de dimétridazole et de secnidazole, ont été préparés respectivement:

45

— le tétrachloro bis-(diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole-N³) platine (IV) fondant à 252-253°C.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 19,4 H 2,28 N 13,57%

Trouvé: C 19,3 H 2,28 N 13,1 %

50

Spectre RMN (dans l'acétone D_6): singulets à 2,6 et 4,1 ppm et multiplet centré à 8,2 ppm,

— le tétrachloro bis-[(hydroxy-2 n-propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] platine (IV) fondant à 310°C (avec décomposition) après noircissement à 260°C.

55

Analyse élémentaire pour $Pt(secnidazole)_2Cl_4 \cdot 2H_2O$:

Calculé: C 22,6 H 3,53 N 11,31%

Trouvé: C 22,7 H 3,52 N 11,2 %

60

Spectre RMN (dans l'acétone D_6): doublet centré à 1,3 ppm, singulet à 3,2 ppm; multiplets centrés à 4,5 et 8,4 ppm.

Exemple 8:

Composé M

65

Une suspension de 700 mg de cis-dichloro bis-[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] platine (II) dans 20 cm³ d'eau est chauffée au bain de vapeur et traitée avec 8 cm³ d'une solution aqueuse d'eau oxygénée à 100 volumes; le chauffage est poursuivi

pendant 6 heures. Le mélange est laissé pendant 2 jours à température ambiante et le précipité formé est séparé par filtration et lavé à l'éther pour donner 350 mg de dichloro bis-[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] platine (IV), sous forme de cristaux jaunes pâle, fondant à 209-213 °C (avec décomposition).

Analyse élémentaire pour Pt(MNZ)₂Cl₂(OH)₂, 2H₂O:

Calculé: C 21,37 H 3,59 N 12,46%

Trouvé: C 21,6 H 3,05 N 12,5 %

Spectre RMN (dans l'acétone D₆): singulet à 3,05 ppm, multiplets centrés à 3,90, 4,70 et 8,4 ppm.

Exemple 9:

Composés M et N

500 mg de cis-dichloro bis-[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] platine (II) sont mis en suspension dans 30 cm³ d'une solution aqueuse d'eau oxygénée à 20 volumes et le mélange est chauffé sous agitation au bain de vapeur pendant 5 heures. On ajuste le pH de la solution jaune clair obtenue à 7 par addition d'une solution de soude 2N. La solution est ensuite traitée goutte à goutte avec une solution aqueuse d'enzyme catalase (1% en poids) jusqu'à ce qu'il ne reste plus d'eau oxygénée. La solution est soumise à une ultrafiltration pour enlever l'enzyme et le filtrat est lyophilisé pour donner 350 mg de dichlorodihydroxy bis-[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] platine (IV) sous forme hydratée, qui se décompose à environ 170 °C.

Analyse élémentaire pour Pt(MNZ)₂Cl₂(OH)₂, 3,5H₂O:

Calculé: C 20,41 H 3,84 N 11,91 Cl 10,06 H₂O 8,9%

Trouvé: C 21,08 H 3,14 N 12,06 Cl 10,12 H₂O 9,2%

En opérant de manière analogue mais en remplaçant le produit de départ par la quantité appropriée de cis-dichloro bis-(diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole-N³) platine (II), a été préparé le dichlorodihydroxy bis-(diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole-N³) platine (IV).

Exemple 10:

Composés O et P

Une suspension de 381 mg de méthyl-1 nitro-4 pyrazole dans 30 cm³ d'eau est chauffée doucement à 50 °C sous agitation et traitée avec 621 mg de chloroplatinite de potassium; le chauffage doux est poursuivi pendant une heure. La solution change de couleur et passe de l'orange rouge trouble au jaune limpide, puis un précipité apparaît. Le mélange est refroidi et le solide est séparé par filtration et lavé à l'éther éthylique pour donner 670 mg de dichloro bis-(méthyl-1 nitro-4 pyrazole-N³) platine (II) sous forme de cristaux jaunes.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 18,47 H 1,91 N 16,16 Cl 13,63%

Trouvé: C 18,2 H 1,81 N 16,0 Cl 13,7 %

En opérant de manière analogue, mais en remplaçant le méthyl-1 nitro-4 pyrazole utilisé comme matière première par la quantité appropriée de bis-(nitro-4 pyrazolyl-1) méthane, a été préparé le dichloro [bis (nitro-4 pyrazolyl-1) méthane-N²,N'²] platine (II) fondant à 310 °C (avec décomposition).

Analyse élémentaire:

Calculé: C 16,68 H 1,20 N 16,67 Cl 14,06%

Trouvé: C 16,8 H 1,12 N 16,7 Cl 13,5 %

Exemple 11:

Composé Q

Une suspension de 375 mg de méthyl-5 nitro-4 isothiazole dans l'eau est chauffée doucement à 50 °C sous agitation et traitée avec 540 mg de chloroplatinite de potassium; le chauffage doux est poursuivi pendant 1 heure. La solution change de couleur et passe de

l'orange rouge trouble au jaune limpide, puis un précipité apparaît. Après refroidissement du mélange réactionnel, le précipité est séparé par filtration et lavé à l'éther éthylique pour donner 700 mg de dichloro bis-(méthyl-5 nitro-4 isothiazole) platine (II), sous forme de cristaux jaunes fondant à 360 °C après noircissement au-dessus de 260 °C.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 17,33 H 1,45 N 10,11 Cl 12,79 S 11,57%

Trouvé: C 17,0 H 1,33 N 9,8 Cl 13,1 S 11,4 %

Exemple 12:

Composé R

Une solution de 621 mg de chloroplatinite de potassium dans 30 cm³ d'eau est chauffée doucement à 60 °C sous agitation et traitée avec une solution de 432 mg de méthyl-3 nitro-5 isothiazole dans 15 cm³ d'acétone et l'on poursuit le chauffage doux et l'agitation pendant 1 heure. Le mélange obtenu est chauffé au bain de vapeur pendant 8 heures puis refroidi.

Le précipité obtenu est séparé par filtration et lavé à l'éther diéthylique pour donner 530 mg de dichloro bis-[méthyl-3 nitro-5 isothiazole] platine (II) sous forme de cristaux jaunes.

Analyse élémentaire:

Calculé: C 17,33 H 1,45 N 10,11 Cl 12,79 S 11,57%

Trouvé: C 17,4 H 1,36 N 10,0 Cl 12,6 S 11,5 %

Exemple 13:

Composé D

Une solution de 100 mg de métronidazole dans 20 cm³ d'eau est traitée avec 100 mg de chloropalladate de potassium (K₂Pd^{IV}Cl₆) et le mélange est laissé au repos pendant 24 heures à température ambiante. Le précipité jaune obtenu est séparé par filtration et lavé à l'éther éthylique pour donner 120 mg de dichloro bis-[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] palladium (II) fondant à 244 °C (avec décomposition).

Analyse élémentaire:

Calculé: C 27,74 H 3,49 N 16,17%

Trouvé: C 27,2 H 3,41 N 15,9 %

Exemple de référence 1:

Une suspension de 6,85 g de métronidazole dans 300 cm³ d'eau est chauffée doucement à 50 °C sous agitation. On ajoute 8,3 g de chloroplatinite de potassium et poursuit le chauffage doucement pendant 1 heure. La solution change de couleur et passe de l'orange rouge trouble au jaune limpide, puis un précipité se forme. Après refroidissement, le liquide surnageant est décanté et son volume est réduit de moitié à l'évaporateur rotatif pour donner à nouveau un précipité. Les précipités sont réunis, lavés d'abord avec un mélange d'éthanol et d'éther éthylique puis à l'éther éthylique et séchés à l'air pour donner 12,16 g de cis-dichloro bis-[(hydroxy-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole-N³] platine (II) sous forme de cristaux jaunes fondant d'abord à 178-181 °C puis à 257-259 °C (avec décomposition) après resolidification.

Exemple de référence 2:

Une suspension de 0,282 g de diméridazole dans 20 cm³ d'eau est chauffée doucement à 50 °C sous agitation. On ajoute 0,415 g de chloroplatinite de potassium et poursuit le chauffage doucement pendant 1 heure. Après refroidissement, le liquide surnageant est décanté du précipité formé. Le liquide surnageant est concentré à la moitié de son volume à l'évaporateur rotatif pour donner une nouvelle quantité de solide. Les précipités sont réunis, lavés avec un mélange d'éthanol et d'éther éthylique, puis à l'éther éthylique seul et séchés à l'air, pour donner 0,456 g de dichloro bis-[diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole-N³] platine (II) fondant à 174-176 °C.

Analyse élémentaire:

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

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, 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 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 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, 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.

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 propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, 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 conjointement avec un traitement du cancer aux rayons X pour accroître l'efficacité de la thérapie radiologique, un composé de formule générale (I) 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/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) conjointement avec chaque répétition de l'irradiation aux doses indiquées ci-dessus. En administration pour combattre les bactéries anaérobies et les maladies arthritiques, la dose est généralement comprise entre 0,1 et 500, plus spécialement entre 1 et 200 mg/kg de poids corporel, et cette dose peut aussi être répétée par intervalles comme le médecin ou le chirurgien le prescrira.