

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
5 décembre 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/096348 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K**
(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01800

(22) Date de dépôt international : 29 mai 2002 (29.05.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/07104 30 mai 2001 (30.05.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **SO-
CIE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-
PLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)** [FR/FR];
Société par Actions Simplifiée, 42, rue du Docteur Blanche,
F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **PREVOST,
Grégoire** [FR/FR]; 12, avenue de la Providence, F-92160
Antony (FR). **COULOMB, Hélène** [FR/FR]; 46, avenue
de la République, F-91430 Igny (FR). **LAVERGNE,
Olivier** [FR/FR]; 9, allée de la Butte de Rheims, F-91120
Palaiseau (FR). **LANCO, Christophe** [FR/FR]; 44, rue
Lebrun, F-91410 Dourdan (FR). **TENG, Beng-Poon**
[FR/FR]; 6, chemin de la Grange, F-91190 Gif-sur-Yvette
(FR).

(74) Mandataire : **BOURGOUIN, André**; Beaufour Ipsen -
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue
Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: PRODUCT COMPRISING MIKANOLIDE, DIHYDROMIKANOLIDE OR AN ANALOGUE THEREOF
COMBINED WITH ANOTHER ANTI-CANCER AGENT FOR THERAPEUTIC USE IN CANCER TREATMENT

(54) Titre : PRODUIT COMPRENANT DU MIKANOLIDE, DU DIHYDROMIKANOLIDE OU UN ANALOGUE DE CEUX-CI
EN ASSOCIATION AVEC UN AUTRE AGENT ANTI-CANCEREUX POUR UNE UTILISATION THERAPEUTIQUE DANS
LE TRAITEMENT DU CANCER

(57) Abstract: The invention concerns a product comprising at least mikanolide, dihydromikanolide or an analogue thereof com-
bined with at least another anti-cancer agent for simultaneous, separate or prolonged therapeutic use in cancer treatment. In a
preferred embodiment of the invention, the mikanolide, dihydromikanolide or one analogue thereof is combined with enzymatic
inhibitors such as G heterotrimeric protein inhibitors or alkylating agents such as cis-platinum.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un produit comprenant au moins du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue
de ceux-ci en association avec au moins un autre agent anti-cancereux pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée
dans le temps, dans le traitement du cancer. Selon une variante préférée de l'invention, le mikanolide, le dihydromikanolide ou un
de ses analogues est associé à des inhibiteurs enzymatiques comme les inhibiteurs de protéine G hétérotrimérique ou encore à des
agents alkylants comme le cis-platine.



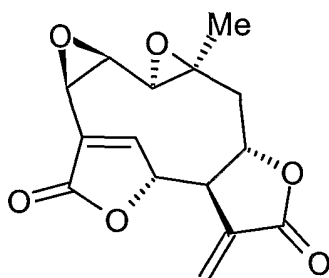
WO 02/096348 A2

Produit comprenant du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci en association avec un autre agent anti-cancéreux pour une utilisation thérapeutique dans le traitement du cancer

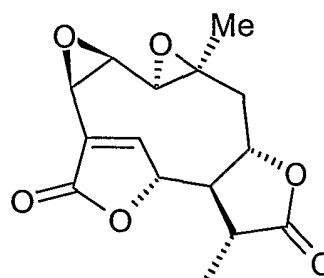
La présente invention concerne un produit comprenant au moins du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci en association avec au moins un autre agent anti-cancéreux pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer.

- 5 Actuellement, le développement de nouveaux traitements anti-cancéreux passe en grande partie par la découverte d'associations efficaces entre différentes classes thérapeutiques afin d'accentuer l'effet antitumoral de chaque classe et/ou de diminuer la toxicité et l'importance des effets secondaires.

Le mikanolide et le dihydromikanolide (voir leurs structures en figure ci-dessous),
10 peuvent être obtenus à partir d'extraits de plantes *Mikania*, par exemple à partir de la plante *Mikania micrantha*. Le mikanolide et le dihydromikanolide sont des sesquiterpènes de la famille des germacrane, c'est-à-dire ayant le 4-isopropyl-1,7-diméthylcyclodécane pour squelette hydrocarboné (Herz et coll., *Tetrahedron Lett.* (1967) 3111-3115; Kiang et coll., *Phytochemistry* (1968) 7: 1035-1037; Cuenca et coll.,
15 *J. Nat. Prod.* (1988), **51**, 625-626).



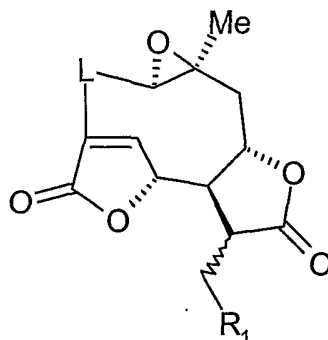
mikanolide



dihydromikanolide

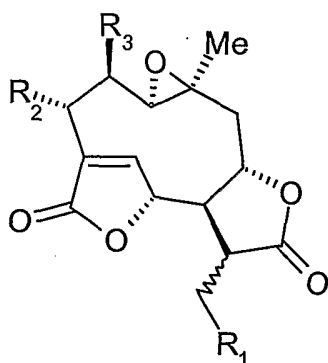
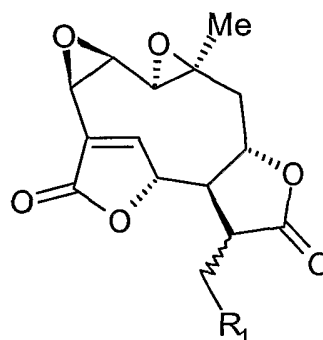
La demanderesse avait elle-même déjà décrit dans la demande de brevet PCT WO 01/39720 l'utilisation du mikanolide et du dihydromikanolide comme agent anticancéreux. La demanderesse avait aussi montré que le dihydromikanolide et le mikanolide inhibent la réplication de l'ADN en inhibant les enzymes ADN polymérases
20 nécessaire pour la multiplication des cellules eucaryotes et procaryotes ainsi que des virus.

Plus récemment, elle a aussi décrit pour la même utilisation certains analogues du dihydromikanolide dans la demande n° PCT/FR02/00092. Lesdits analogues répondent à la formule générale (I)



(I)

correspondant aux sous-formules générales (I)₁ et (I)₂

(I)₁(I)₂

5 dans lesquelles

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical SR₄ ou NR₄R₅ ;

R₂ représente SR₆ ou NR₆R₇ ;

R₃ représente OH, O(CO)R₁₄, OSiR₁₅R₁₆R₁₇, O(CO)OR₁₈ ou O(CO)NHR₁₈ ;

10 R₄ et R₆ représentent, indépendamment, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy,

- R_5 et R_7 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy,
- 5 R_4 et R_5 pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux $-CR_8R_9-$, $-NR_{10}-$, $-O-$ et $-S-$, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi parmi $-O-$ ou $-S-$ dans ledit hétérocycle,
- et R_6 et R_7 pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle
- 10 de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux $-CR_{11}R_{12}-$, $-NR_{13}-$, $-O-$ et $-S-$, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi parmi $-O-$ ou $-S-$ dans ledit hétérocycle,
- R_8 , R_{10} , R_{11} et R_{13} représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxycarbonyle ou aralkyle,
- 15 R_9 et R_{12} représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou chacun de R_9 et R_{12} pouvant former avec respectivement R_8 et R_{11} un radical $-O-(CH_2)_2-O-$ attaché de part et d'autre à l'atome de carbone qui le porte, un tel radical n'étant présent toutefois qu'une fois au maximum par radical NR_4R_5 ou NR_6R_7 ,
- représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène
- 20 ou un radical alkyle ;
- R_{14} représente un radical alkyle, cycloalkyle ou adamantyle ou l'un des radicaux aryle, hétéroaryle, aralkyle ou hétéroaralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle, haloalkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, alkylthio ou phényle,
- 25 ou encore R_{14} est tel que $R_{14}-COOH$ représente un acide aminé naturel ou l'énantiomère optique d'un tel acide aminé ;
- R_{15} , R_{16} et R_{17} représentent, indépendamment, un radical alkyle ou un radical phényle ;
- R_{18} représente un radical alkyle, cycloalkyle ou adamantyle ou l'un des radicaux aryle, hétéroaryle, aralkyle ou hétéroaralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle
- 30 ou hétéroaryle par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle, haloalkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, alkylthio ou phényle ;
- étant entendu toutefois que lorsque les composés répondent à la sous-formule générale (I)₂, alors R_1 ne représente pas un atome d'hydrogène ;
- ou sont des sels de composés répondant à ladite formule générale (I).

A ce jour, aucune association de composés anti-cancéreux comprenant du mikanolide, du dihydromikanolide ou des analogues du dihydromikanolide n'a encore été décrite. La demanderesse a maintenant découvert que ces composés utilisés en association avec d'autres agents anti-cancéreux offraient une activité anti-cancéreuse intéressante et même souvent synergique.

L'invention a donc pour objet un produit comprenant au moins du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci, éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, en association avec au moins un autre agent anti-cancéreux pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer.

Selon l'invention, l'analogue du mikanolide ou du dihydromikanolide répondra à la formule générale (I) telle que décrite plus haut.

Un composé de formule générale (I) présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes sera préféré :

- le composé répond à la sous-formule générale (I)₁ ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical NR₄R₅ ;
- R₂ représente un radical NR₆R₇ ;
- R₃ représente OH ou un radical O(CO)R₁₄, OSiR₁₅R₁₆R₁₇ ou O(CO)NHR₁₈.

Plus préférentiellement, un composé de formule générale (I) sera tel qu'il présente au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- le composé répond à la sous-formule générale (I)₁ ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène ;
- R₂ représente un radical NR₆R₇ ;
- R₃ représente un radical O(CO)R₁₄, OSiR₁₅R₁₆R₁₇ ou O(CO)NHR₁₈.

Tout particulièrement, un composé de formule générale (I) sera tel qu'il présente au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- le composé répond à la sous-formule générale (I)₁ ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène ;

- R_2 représente un radical NR_6R_7 et de préférence un radical NR_6R_7 dans lequel R_6 et R_7 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ;
- R_3 représente un radical $O(CO)R_{14}$, $OSiR_{15}R_{16}R_{17}$ ou $O(CO)NHR_{18}$.

Par ailleurs, dans les composés de formule générale (I), R_2 représentera tout
5 préférentiellement un radical NR_6R_7 dans lequel R_6 et R_7 sont des radicaux alkyle, et en particulier un radical NR_6R_7 dans lequel R_6 et R_7 sont des radicaux méthyle. R_3 représentera tout préférentiellement un radical $O(CO)NHR_{18}$.

De préférence également dans les composés de formule générale (I), R_4 représentera un radical alkyle ou aralkyle, et R_5 représentera un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
10 ou encore R_4 et R_5 formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux $-CR_8R_9-$, $-NR_{10}-$, $-O-$ et $-S-$. De préférence, R_8 représentera, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (et de préférence un atome d'hydrogène) et R_9 représentera à chaque fois qu'il intervient un
15 atome d'hydrogène. De préférence, R_{10} représentera, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

De préférence encore dans les composés de formule générale (I), R_6 représentera un radical alkyle ou aralkyle, et R_7 représentera un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R_6 et R_7 formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un
20 hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux $-CR_{11}R_{12}-$, $-NR_{13}-$, $-O-$ et $-S-$. De préférence, R_{11} représentera, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy-carbonyle (et de préférence un atome d'hydrogène) ou encore R_{11} et R_{12} représenteront une fois ensemble un radical $-O-(CH_2)_2-O-$ attaché de part et d'autre à
25 l'atome de carbone qui le porte. De préférence, R_{13} représentera, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

En outre, toujours dans les composés de formule générale (I), R_{14} représentera de préférence un radical alkyle ou cycloalkyle, ou l'un des radicaux aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par un atome halogène ou un radical haloalkyle ou phényle.
30 Plus préférentiellement, R_{14} représentera un radical cycloalkyle ou l'un des radicaux aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par un atome halogène ou un radical haloalkyle. De façon encore plus préférée, R_{14} représentera un radical cyclohexyle ou l'un des radicaux phényle, thiényl ou benzothiényl éventuellement substitués par un atome halogène.

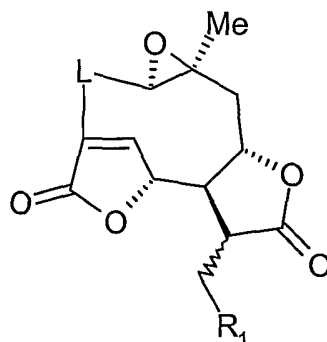
Par ailleurs, les composés de formule générale (I) seront de préférence tels que R_{15} , R_{16} et R_{17} représentent des radicaux alkyle. De façon particulièrement préférée, les composés de formule générale (I) seront tels que l'un des radicaux R_{15} , R_{16} et R_{17} représente un radical *tert*-butyle et les deux autres représentent des radicaux méthyle.

- 5 Enfin, les composés de formule générale (I) seront de préférence tels que R_{18} représente un radical alkyle, cycloalkyle ou adamantyle, ou l'un des radicaux aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par un atome halogène ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, alkylthio ou phényle. Plus préférentiellement, R_{18} représentera un radical cycloalkyle ou l'un des radicaux aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par un
- 10 radical alkyle, alkoxy ou alkylthio. De façon encore plus préférée, R_{18} représentera l'un des radicaux phényle, thiényle ou benzothiényne éventuellement substitués par un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio.

- Par ailleurs, lorsque R_4 et R_5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, le radical NR_4R_5 représente de préférence l'un des
- 15 radicaux pyrrolyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle éventuellement substitué par un radical alkyle (celui-ci étant de préférence un radical méthyle ou éthyle, et plus préférentiellement un radical méthyle) sur l'un de ses atomes de carbone ou d'azote, ou par un radical $-O-(CH_2)_2-O-$ attaché de part et d'autre à un atome de carbone. Plus préférentiellement, lorsque R_4 et R_5 forment ensemble avec
- 20 l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, le radical NR_4R_5 représentera l'un des radicaux pyrrolyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle éventuellement substitué par un radical alkyle (celui-ci étant de préférence un radical méthyle) sur l'un de ses atomes de carbone ou d'azote.

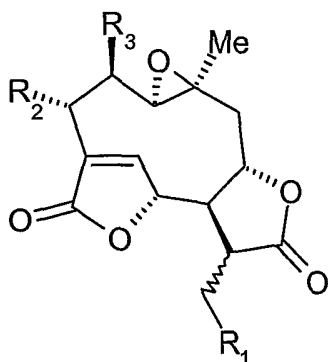
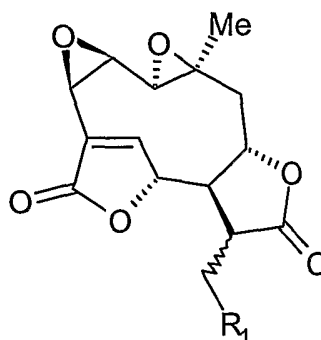
- De même, lorsque R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, le radical NR_6R_7 représente de préférence l'un des
- 25 radicaux pyrrolyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle éventuellement substitué par un radical alkyle (celui-ci étant de préférence un radical méthyle ou éthyle, et plus préférentiellement un radical méthyle) sur l'un de ses atomes de carbone ou d'azote, ou par un radical $-O-(CH_2)_2-O-$ attaché de part et d'autre à un atome de carbone. Plus préférentiellement, lorsque R_6 et R_7 forment ensemble avec
- 30 l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, le radical NR_6R_7 représentera l'un des radicaux pyrrolyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle éventuellement substitué par un radical alkyle (celui-ci étant de préférence un radical méthyle) sur l'un de ses atomes de carbone ou d'azote.

Selon une variante particulière de l'invention, l'analogue du mikanolide ou du dihydromikanolide répondra à la formule générale (I)



(I)

correspondant aux sous-formules générales (I)₁ et (I)₂

(I)₁(I)₂

dans lesquelles

5 R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical SR₄ ou NR₄R₅ ;

R₂ représente SR₆ ou NR₆R₇ ;

R₃ représente OH, O(CO)R₁₄, O(CO)OR₁₄, ou OSiR₁₅R₁₆R₁₇ ;

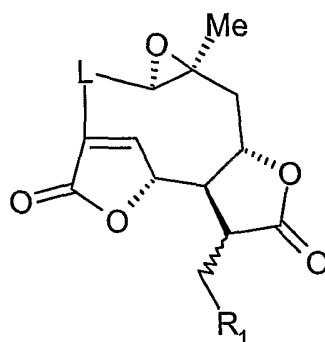
10 R₄, R₅, R₆ et R₇ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy,

R₄ et R₅ pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux -CR₈R₉-,

- NR₁₀-, -O- et -S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi parmi -O- ou -S- dans ledit hétérocycle,
- et R₆ et R₇ pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux
- 5 -CR₁₁R₁₂-, -NR₁₃-, -O- et -S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi parmi -O- ou -S- dans ledit hétérocycle,
- R₈, R₁₀, R₁₁ et R₁₃ représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy-carbonyle ou aralkyle,
- R₉ et R₁₂ représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome
- 10 d'hydrogène ou chacun de R₉ et R₁₂ pouvant former avec respectivement R₈ et R₁₁ un radical -O-(CH₂)₂-O- attaché de part et d'autre à l'atome de carbone qui le porte, un tel radical n'étant présent toutefois qu'une fois au maximum par radical NR₄R₅ ou NR₆R₇,
- représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- 15 R₁₄, R₁₅, R₁₆ et R₁₇ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy ;

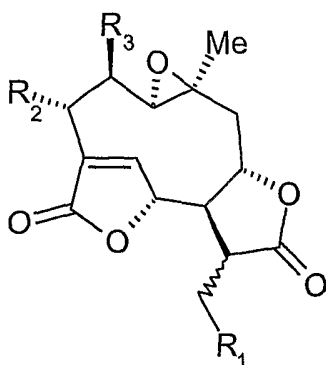
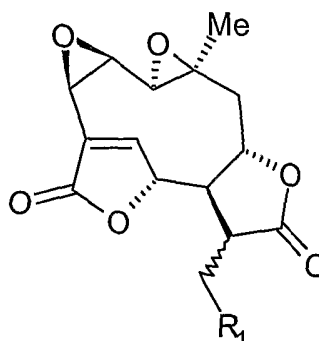
ou sont des sels de composés répondant à ladite formule générale (I).

- Selon cette même variante de l'invention, l'analogue du mikanolide ou du
- 20 dihydromikanolide répondra à la formule générale (I)



(I)

correspondant aux sous-formules générales (I)₁ et (I)₂

(I)₁(I)₂

dans lesquelles

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical SR₄ ou NR₄R₅ ;

R₂ représente SR₆ ou NR₆R₇ ;

5 R₃ représente OH, O(CO)R₁₄, O(CO)OR₁₄, ou OSiR₁₅R₁₆R₁₇ ;

R₄, R₅, R₆ et R₇ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy,

10 R₄ et R₅ pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux -CR₈R₉-, -NR₁₀-, -O- et -S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi parmi -O- ou -S- dans ledit hétérocycle,

et R₆ et R₇ pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux -CR₁₁R₁₂-, -NR₁₃-, -O- et -S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi parmi -O- ou -S- dans ledit hétérocycle,

15 R₈, R₁₀, R₁₁ et R₁₃ représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy-carbonyle ou aralkyle,

20 R₉ et R₁₂ représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou chacun de R₉ et R₁₂ pouvant former avec respectivement R₈ et R₁₁ un radical -O-(CH₂)₂-O- attaché de part et d'autre à l'atome de carbone qui le porte, un tel radical n'étant présent toutefois qu'une fois au maximum par radical NR₄R₅ ou NR₆R₇,

représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R_{14} , R_{15} , R_{16} et R_{17} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe
5 aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy ;

ou sera un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (I).

Par alkyle ou alkyle inférieur, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend dans la présente demande un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence de 1 à 6 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas
10 donné plus de précision, on entend dans la présente demande un système monocyclique carboné comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par haloalkyle, on entend dans la présente demande un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène. Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend dans la présente
15 demande un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant de un à trois cycles condensés dont l'un au moins est un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un ou des hétéroatomes (O, N ou S). Par aryle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend dans la présente demande un radical aryle carbocyclique. Par hétéroaryle, on
20 entend dans la présente demande un radical aryle hétérocyclique. Par hétérocycle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend dans la présente demande un hétérocycle non aromatique comportant de 3 à 7 chaînons (et de préférence de 5 à 7 chaînons) dont les hétéroatomes sont choisis parmi les atome d'azote, d'oxygène et de soufre. Par haloalkyle, on entend dans la présente demande un radical alkyle dont au
25 moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène. Enfin, par atome halogène, on entend dans la présente demande les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par radicaux alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyle, cycloalkylalkyle, aralkyle et hétéroaralkyle, on entend respectivement dans la présente demande les radicaux alkoxy,
30 haloalkoxy, hydroxyalkyle, cycloalkylalkyle et aralkyle dont les radicaux alkyle, haloalkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaralkyle ont les significations indiquées précédemment.

Par acide aminé naturel, on entend la valine (Val), la leucine (Leu), l'isoleucine (Ile), la méthionine (Met), la phénylalanine (Phe), l'asparagine (Asn), l'acide glutamique (Glu), la glutamine (Gln), l'histidine (His), la lysine (Lys), l'arginine (Arg), l'acide aspartique (Asp), la glycine (Gly), l'alanine (Ala), la sérine (Ser), la thréonine (Thr), la tyrosine (Tyr), le tryptophane (Trp), la cystéine (Cys) ou la proline (Pro).

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier dans la présente demande les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isoheptyle. Par alkoxy, on entend notamment dans la présente demande les radicaux méthoxy, éthoxy et isopropoxy, et en particulier les radicaux méthoxy et éthoxy. Par cycloalkyle, on entend notamment dans la présente demande les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle. Par haloalkyle, on entend notamment dans la présente demande le radical trifluorométhyle. Par haloalkoxy, on entend notamment dans la présente demande le radical trifluorométhoxy. Par aryle carbocyclique, on entend notamment dans la présente demande les radicaux phényle, naphthyle et phénantryle, de préférence les radicaux phényle et naphthyle et plus préférentiellement le radical phényle. Par aryle hétérocyclique, on entend notamment dans la présente demande les radicaux pyrrolyle, furannyle, benzofurannyle, thiényle, benzothiényle, pyridyle, pyrimidinyle, triazinyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, indolyle et quinolyle, et de préférence les radicaux furannyle, benzofurannyle, thiényle et benzothiényle. Par aralkyle, on entend notamment dans la présente demande un radical phénalkyle, et de préférence le radical benzyle. Par hétéroaralkyle, on entend notamment dans la présente demande un radical thiénylalkyle, furannylalkyle, pyrrolylalkyle et thiazolylalkyle (le radical alkyle desdits radicaux étant de préférence un radical méthyle), et de préférence un radical thiénylalkyle (de préférence thiénylméthyle). Par hétérocycle, on entend notamment dans la présente demande les radicaux pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, tétrahydrofurannyle, tétrahydropyrannyle et thiazolidinyle.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment dans la présente demande des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Parmi les analogues du mikanolide et du dihydromikanolide, les composés de formule générale (I) décrits dans les exemples 1 à 52 (parfois sous forme de sels) sont particulièrement préférés, de même que leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Encore plus préférés sont les composés de formule générale (I) décrits dans les
5 exemples 2, 16, 29, 37, 41 et 50 (parfois sous forme de sels) sont particulièrement préférés, de même que leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Le composé de l'exemple 50, i.e. le 2-naphtylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle, et ses sels pharmaceutiquement acceptables (notamment son chlorhydrate) sont plus
10 particulièrement préférés.

Parmi les agents anti-cancéreux utilisables en association avec du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci, on peut notamment citer :

♦ des inhibiteurs enzymatiques parmi lesquels :

- 15 - les inhibiteurs de topoisomérases comme la camptothécine et les analogues de la camptothécine (sous forme d'analogues comportant un cycle lactonique E à six chaînons tels par exemple les composés décrits dans la demande de brevet PCT WO 94/11376, sous forme d'analogues comportant un cycle lactonique E à sept chaînons tels par exemple les composés décrits dans les demandes de brevet PCT WO 97/00876 et WO 99/11646 ou encore sous forme d'analogues
20 tétracycliques ouverts tels par exemple les composés décrits dans la demande de brevet PCT WO 99/33829) ;
- les inhibiteurs de prényltransférases (et notamment décrits dans les demandes de brevet suivantes : demandes PCT WO 97/21701, WO 97/16443, WO 98/00409, WO 96/21456, WO 97/24378, WO 97/17321, WO 97/18813,
25 WO 95/00497, WO 00/39130 ; brevets US 5,532,359, US 5,523,430, US 5,510,510 et US 5,627,202) ;
- les inhibiteurs de transduction de protéine G hétérotrimérique (notamment ceux décrits dans les demandes PCT WO 00/02558 et WO 00/02881) ;
- les inhibiteurs de phosphatases Cdc25 (spécialement de phosphatases Cdc25C) tels ceux décrits dans la demande de brevet français non encore
30 publiée n° 01/16889 ;
- les inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (CDK) tels ceux décrits dans la demande de brevet PCT non encore publiée PCT/FR01/04048 ;
- les inhibiteurs de glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) tels ceux décrits dans
35 la demande de brevet PCT non encore publiée PCT/FR01/04048 ;

- les inhibiteurs de MAP kinases ;
- les inhibiteurs de MAP kinases kinases comme la 2-(2-amino-3-méthoxyphenyl)-4*H*-chromèn-4-one (composé PD 98059 de la société Parke Davis, décrit dans la demande de brevet PCT WO 96/22985) ;
- 5 - les inhibiteurs de protéine kinase C ;
- les inhibiteurs de tyrosine kinases ;
- les inhibiteurs de télomérases ;
- des inhibiteurs de la synthèse des bases puriques comme le méthotrexate ;
- ♦ des inducteurs d'apoptose ;
- 10 ♦ des agents alkylants comme le cis-platine, le busulfant, le chlorambucil, l'isofosfamide ou la procarbazine ;
- ♦ des agents intercalants comme la doxorubicine, la daunorubicine, la bléomycine, l'épirubicine, l'elliptinium, ou la mitoxantrone ;
- ♦ des agents anti-métaboliques comme le 5-fluorouracyle, la gemcitabine ou les
- 15 dérivés de purines comme la mercaptopurine ;
- ♦ des agents de différenciation ;
- ♦ des poisons du fuseau cellulaire comme le taxol et ses analogues ;
- ♦ des inhibiteurs d'angiogénèse ;
- ♦ des anti-hormones ou des antagonistes des récepteurs stéroïdiens ;
- 20 ♦ des anti-oxydants ;
- ♦ des agents anti-sens ;
- ♦ des agents anti-p53 (thérapie génique) ;
- ♦ des agents de chimoprévention ;
- ♦ des antibiotiques ou des agents anti-viraux ;
- 25 ♦ des agents immunothérapeutiques ;
- ♦ des anti-corps comme l'héréguline.

Lorsqu'un analogue de camptothécine comportant un cycle lactonique E à sept chaînons sera employé, celui-ci sera de préférence choisi parmi les composés suivants :

- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-
- 30 oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione ;

- (5*R*)-1-[9-chloro-5-éthyl-5-hydroxy-10-méthyl-3,15-dioxo-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-12-ylméthyl]-4-méthyl-hexahydropyridine ;

et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

- 5 Parmi les sels de la (5*R*)-1-[9-chloro-5-éthyl-5-hydroxy-10-méthyl-3,15-dioxo-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-12-ylméthyl]-4-méthyl-hexahydropyridine, le chlorure de (5*R*)-1-[9-chloro-5-éthyl-5-hydroxy-10-méthyl-3,15-dioxo-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-12-ylméthyl]-4-méthyl-hexahydropyridinium sera préféré.
- 10 D'une façon générale, on préférera associer au mikanolide, au dihydromikanolide ou à un de ses analogues un agent anti-cancéreux possédant un autre mécanisme d'action que ledit mikanolide, dihydromikanolide ou analogue.

De préférence, l'agent anti-cancéreux utilisé en association avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci sera choisi parmi des inhibiteurs
15 enzymatiques, des agents alkylants, des agents intercalants, des agents anti-métaboliques, des poisons du fuseau cellulaire, des antibiotiques et des anticorps.

Plus préférentiellement, l'agent anti-cancéreux utilisé en association avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci sera choisi parmi des inhibiteurs
20 enzymatiques et des agents alkylants.

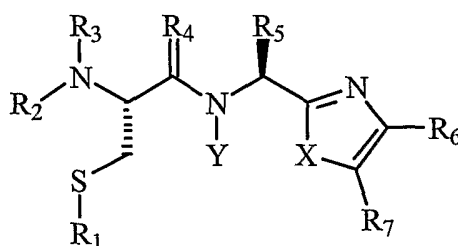
Parmi les inhibiteurs enzymatiques, les inhibiteurs de transduction de protéine G hétérotrimérique, les inhibiteurs de prényltransférases, les inhibiteurs de phosphatases Cdc25 (spécialement de phosphatases Cdc25C), les inhibiteurs de CDK, les inhibiteurs de GSK-3 et les inhibiteurs de MAP kinases seront préférés. Plus
25 préférentiellement, les inhibiteurs enzymatiques seront choisis parmi les inhibiteurs de transduction de protéine G hétérotrimérique, les inhibiteurs de prényltransférases, les inhibiteurs de phosphatases Cdc25 (spécialement de phosphatases Cdc25C), les inhibiteurs de CDK et les inhibiteurs de GSK-3. Encore plus préférentiellement, les inhibiteurs enzymatiques seront des inhibiteurs de transduction de protéine G
30 hétérotrimérique et les inhibiteurs de prényltransférases (en particulier les inhibiteurs de farnésyltransférases).

Parmi les inhibiteurs de transduction de protéine G hétérotrimérique, on préférera ceux qui sont actifs au bout d'une heure, par exemple ceux décrits dans la demande de brevet PCT WO 00/02881 (par opposition à ceux qui sont actifs au bout de 24 heures comme

ceux décrits dans la demande de brevet PCT WO 00/02558). Parmi les inhibiteurs de prényltransférases, les inhibiteurs de farnésyltransférases seront préférés, et notamment ceux décrits dans la demande de brevet PCT WO 00/39130 comme la 4-(2-bromophényl)-1-{2-[1-((4-cyano-3-méthoxy)phénylméthyl)imidazo-5-yl]-1-oxoéthyl}-1,2-dihydrofluoroimidazol[1,2a][1,4]-benzodiazépine.

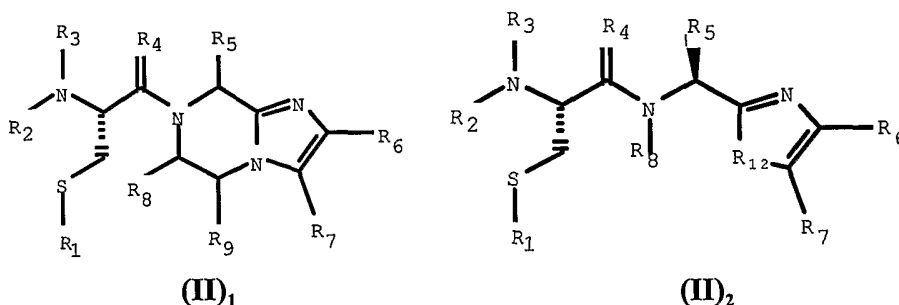
De façon encore plus préférentielle, l'agent anti-cancéreux utilisé en association avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci sera choisi parmi des inhibiteurs de transduction de protéine G hétérotrimérique et des agents alkylants.

Selon un aspect préféré de l'invention, lorsque l'agent anti-cancéreux utilisé en association avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci sera un inhibiteur de transduction de protéine G hétérotrimérique, celui-ci sera un composé de formule générale (II)



(II)

correspondant aux sous-formules (II)₁ ou (II)₂ :

(II)₁(II)₂

dans lesquelles :

X représente R₁₂ et Y représente R₈, ou X et Y complètent un cycle à 6 chaînons, l'ensemble X-Y représentant le radical -CH(R₈)-CH(R₉)- ;

R₁ représente H, un radical alkyle ou alkylthio inférieur ;

R₂ et R₃ représentent indépendamment H ou un radical alkyle inférieur ;

R₄ représente H₂ ou O ;

R₅ représente H, ou l'un des radicaux alkyle inférieur, cycloalkylalkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétérocycle ou hétérocycle alkyle inférieur, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un radical alkyle inférieur, -O-R₁₀,
5 -S(O)_mR₁₀ (m représentant 0, 1, ou 2), -N(R₁₀)(R₁₁), -N-C(O)-R₁₀, -NH-(SO₂)-R₁₀, -CO₂-R₁₀, C(O)-N(R₁₀)(R₁₁), et -(SO₂)-N(R₁₀)(R₁₁) ;

R₆ et R₇ représentent indépendamment H, un radical -C(O)-NH-CHR₁₃-CO₂R₁₄, ou l'un des radicaux alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétérocycle ou hétérocycle alkyle inférieur, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux
10 choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy inférieur, N(R₁₀)(R₁₁), COOH, CON(R₁₀)(R₁₁), et halo,
ou R₆ et R₇ forment ensemble un radical aryle ou un hétérocycle ;

R₈ et R₉ représentent indépendamment, H, ou l'un des radicaux alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétérocycle ou hétérocycle alkyle inférieur, ces radicaux pouvant
15 éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy inférieur, N(R₁₀)(R₁₁), COOH, CON(R₁₀)(R₁₁) et halo,
ou R₈ et R₉ forment ensemble un radical aryle ou un hétérocycle ;

R₁₀ et R₁₁, représentent indépendamment H, un radical aryle ou hétérocycle, ou un radical alkyle, arylalkyle ou hétérocycle alkyle inférieur ;

20 R₁₂ représente NR₉, S, ou O ;

R₁₃ représente un radical alkyle inférieur éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux alkyle inférieur, -OR₁₀, -S(O)_mR₁₀ (m représentant 0, 1, ou 2) et -N(R₁₀)(R₁₁) ;

R₁₄ représente H ou un radical alkyle inférieur ;

25 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé de formule générale (II).

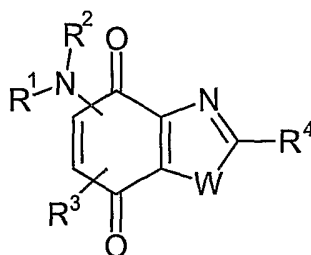
De préférence, le composé de formule générale (II) répondra à la sous-formule générale (II)₁. De préférence également, R₁ représentera H, R₂ et R₃ représenteront indépendamment H ou un radical méthyle, R₄ représentera O, R₅ représentera un radical cycloalkylalkyle inférieur, aryloxyalkyle inférieur, aralkoxyalkyle inférieur,
30 arylsulfonylalkyle inférieur, R₆ représentera un radical aryle éventuellement substitué par un radical alkyle ou alkoxy inférieur (de préférence méthyle ou méthoxy) et chacun de R₇, R₈ et R₉ représentera H.

Parmi les composés de formule générale (II)₁, on préférera en particulier les composés suivants :

- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-(2-méthylphényl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ;
- 5 - la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ;
- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(phénylméthoxy)méthyl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ;
- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(1-phénylméthoxy)éthyl-10 5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ;
- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(phénoxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ;
- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(phénoxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-imidazo[1,2a]pyrazine, ou sa forme dimérique ;
- 15 - la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(phénylesulfonyléthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-imidazo[1,2a]pyrazine ;
- ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De façon encore plus particulièrement préférée, le composé de formule générale (II)₁ associé au mikanolide, au dihydromikanolide ou à un analogue de ceux-ci
20 sera la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon un autre aspect préféré de l'invention, lorsque l'agent anti-cancéreux utilisé en association avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de
25 ceux-ci sera un inhibiteur de phosphatase Cdc25, celui-ci sera un composé de formule générale (III)



(III)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$,

- 5 R^1 pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^7-$,
- 15 $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ et $-S-$, R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par
- 20 radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $NR^{10}R^{11}$, R^9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{10} et R^{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5
- 25 atomes de carbone,
- R^5 et R^6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R^5 et R^6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis
- 30 indépendamment parmi les radicaux $-CR^{12}R^{13}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{14}-$, R^{12} et R^{13} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{14} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un
- 35 radical alkyle ou alkoxy,
- R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{15}R^{16}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{17}-$, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ;

R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical $NR^{24}R^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle, R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{28}-$, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle, R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{34}-$, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ; et

W représente O ou S ;

- ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (III) définie ci-dessus.

De préférence, les composés de formule générale (III) utilisés en combinaison avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^{56}R^6$;
 - R^2 représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou éthyle ;
 - R^3 représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkoxy ;
 - R^4 représentant un radical alkyle, $-CH_2-COOR^{18}$ ou $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$.
- D'une façon générale, on préférera, pour une utilisation selon l'invention, les composés de formule générale (III) dans lesquels W représente un atome de soufre. Une autre alternative intéressante pour une utilisation selon l'invention consiste à utiliser les composés de formule générale (III) dans lesquels W représente un atome d'oxygène.

- Par ailleurs, les composés de formule générale (III) seront de préférence tels que le radical X représentera de préférence une liaison ou un radical alkylène linéaire comptant de 1 à 5 atomes de carbone. De préférence aussi, les composés de formule générale (III) seront tels que le radical Y représentera un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou Y représentera un radical aryle carbocyclique (de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, SO_2NHR^9 ou $NR^{10}R^{11}$, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle,

- alkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$) ou encore Y représentera un radical aryle hétérocyclique, ledit radical aryle hétérocyclique étant de préférence choisi parmi les radicaux aryle à 5 chaînons (et notamment parmi les radicaux imidazolyle et thiényl) et de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, et plus
5 préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; R^9 représentera de préférence un atome d'hydrogène. De plus, les composés de formule générale (III) seront de préférence tels que le radical Z représentera un radical alkylène comptant de 1
10 à 5 atomes de carbone. De préférence également, les composés de formule générale (III) seront tels que R^5 et R^6 seront choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle, ou encore R^5 et R^6 formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle,
15 pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence par 1 à 3 radicaux méthyle). Les composés de formule générale (III) seront de préférence également tels que R^{18} représentera un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou éthyle.
- 20 De plus, les composés de formule générale (III) seront tels que les radicaux R^7 , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{26} , R^{27} , R^{32} , R^{33} et R^{34} seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle et les radicaux R^8 , R^{14} , R^{17} , R^{28} et R^{34} seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle ou benzyle.
- 25 En outre, en ce qui concerne R^{19} et R^{20} dans les composés de formule générale (III), on préférera les cas dans lesquels R^{19} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R^{20} représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R^{19} et R^{20} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit
30 hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux méthyle).
- Enfin, en ce qui concerne R^{21} et R^{22} dans les composés de formule générale (III), on
35 préférera les cas dans lesquels R^{21} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R^{22} représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle,

ainsi que ceux dans lesquels R^{21} et R^{22} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle
 5 éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux méthyle).

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (III) utilisés en combinaison avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci, l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 10
- R^1 représentant un radical alkyle, cycloalkyle, (cycloalkyl)alkyle ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$;
 - R^2 représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ;
 - R^3 représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou le radical méthoxy ;
 - R^4 représentant un radical alkyle ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$.

15 Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (III) utilisés en combinaison avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant un radical $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$;
- R^2 représentant un atome d'hydrogène ;

20

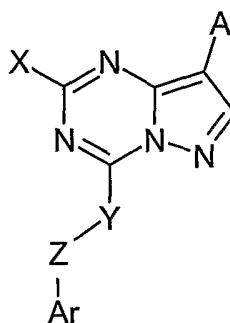
- R^3 représentant un atome d'hydrogène ou un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de chlore) ;
- R^4 représentant un radical alkyle, et de préférence un radical alkyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone, et plus préférentiellement encore un radical méthyle ou éthyle.

Selon une variante particulière de l'invention, les composés de formule générale (III)
 25 utilisés en combinaison avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci seront tels que W représente O. Dans ce cas particulier, l'on préférera que R^1 représente un radical aryle, et en particulier un radical phényle, éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy. Plus préférentiellement, toujours lorsque les
 30 composés de formule générale (III) utilisés en combinaison avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci sont tels que W représente O,

l'on préférera que R¹ représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de fluor).

Des composés de formule générale (III) préférés pour une utilisation dans des associations selon la présente invention sont les composés décrits dans les exemples 53 à 69 ci-après, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Tout particulièrement, lorsque choisira d'associer un composé de formule générale (III) en avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci, l'on préférera employer la 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ou un de ses pharmaceutiquement acceptables.

Selon encore un autre aspect préféré de l'invention, lorsque l'agent anti-cancéreux utilisé en association avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci sera un inhibiteur de CDK et/ou de GSK-3, celui-ci sera un composé de formule générale (IV)



(IV)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle ou hétéroaralkylcarbonyle, ou encore un radical -L-NR¹R² dans lequel L représente un radical alkylène et R¹ et R² sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R¹ et R² pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂-, -NR³-, -S- et -O-, R³ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthio ou aralkylthio, ou encore un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R^4 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R^5 représente un atome d'hydrogène, ou alors R^4 et R^5 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

Y représente NH ou un atome d'oxygène ;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical NR^7R^8 dans lequel R^7 et R^8 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R^7 et R^8 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^9 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés (Ar peut représenter par exemple le radical oxidopyridyle) et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (IV) définie ci-dessus.

De préférence, les composés de formule générale (IV) seront tels qu'ils présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 5 • A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, ou encore un radical $-L-NR^1R^2$ dans lequel L représente un radical alkylène et R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^1 et R^2 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-CH_2-$, $-NR^3-$, $-S-$ et $-O-$, R^3 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- 10 • X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio ou alkylthioxo, ou encore un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou

15 alkoxy, ou encore R^4 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R^5 représente un atome d'hydrogène, ou alors R^4 et R^5 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis

20 indépendamment parmi le groupe composé de $-CH_2-$, $-NR^6-$, $-S-$ et $-O-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle.

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (IV) seront tels qu'ils présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 25 • A représente un atome halogène, un radical formyle, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle ou alkylcarbonyle, ou encore un radical $-L-NR^1R^2$ dans lequel L représente un radical méthylène et R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^1 et R^2 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7

30 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-CH_2-$, $-NR^3-$ et $-O-$, R^3 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- 35 • X représente un radical alkylthio ou alkylthioxo, ou encore un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux amino, ou encore R^4

représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R^5 représente un atome d'hydrogène, ou alors R^4 et R^5 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-CH_2-$, $-NR^6-$ et $-O-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

- Z représente une liaison ou un radical alkyle ;
- Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical NR^7R^8 dans lequel R^7 et R^8 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R^7 et R^8 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-CH_2-$, $-NR^9-$ et $-O-$, R^9 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote et d'oxygène, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle.

Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (IV) seront tels qu'ils présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- A représente un atome halogène, un radical formyle, guanidinoaminométhylène, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle ou alkylcarbonyle, ou encore un radical $-L-NR^1R^2$ dans lequel L représente un radical méthylène et R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^1 et R^2 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-CH_2-$, $-NR^3-$ et $-O-$, R^3 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- X représente un radical alkylthio (et de préférence méthylthio) ou alkylthioxo (et de préférence méthylthioxo), ou encore un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un

- radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle (et de préférence cyclohexyle) éventuellement substitué par un ou des radicaux amino, ou encore R⁴ représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R⁵ représente un atome d'hydrogène, ou alors R⁴ et R⁵ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂- et -NR⁶-, R⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;
- 10 • Y représente NH ;
- Z représente une liaison ou un radical -CH₂- ;
- Ar représente un radical aryle carbocyclique (ledit radical aryle carbocyclique étant de préférence un radical phényle) éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical NR⁷R⁸ dans lequel R⁷ et R⁸ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R⁷ et R⁸ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂- et -NR⁹-, R⁹ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un radical alkyle,
- 15
- 20 ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote et d'oxygène (ledit radical aryle hétérocyclique étant de préférence un radical pyridyle), lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis
- 25 indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle.

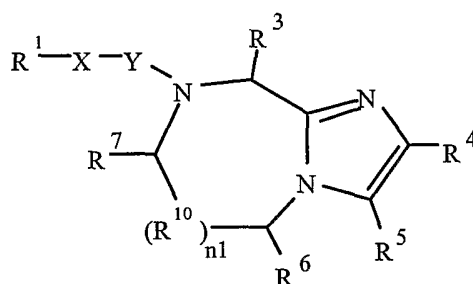
Des composés de formule générale (IV) préférés pour une utilisation dans des associations selon la présente invention sont les composés décrits (parfois sous forme de sels) dans les exemples 70 à 102 ci-après, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

30

Un composé de formule générale (IV) particulièrement préféré pour obtenir un produit selon l'invention sera la 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine, la 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-

1,3,5-triazine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers composés. On préférera encore plus particulièrement employer la 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Egalement selon un aspect préféré de l'invention, lorsque l'agent anti-cancéreux utilisé en association avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci sera un inhibiteur de farnésyltransférases, celui-ci sera un composé de formule générale (V)



(V)

dans laquelle :

- 10 n_1 représente 0 ou 1;

X représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, $(CHR^{11})_{n_3}(CH_2)_{n_4}Z(CH_2)_{n_5}$;

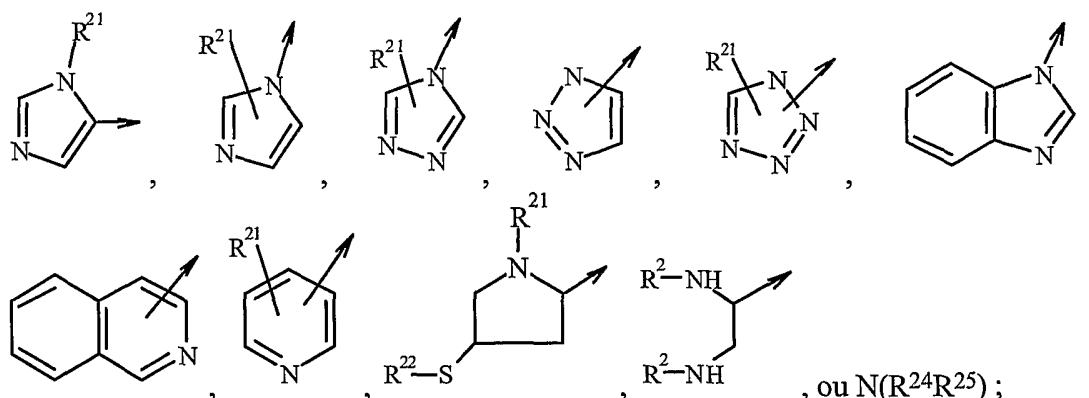
Z représentant O, N(R¹²), S, ou une liaison ;

n_3 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, 0 or 1;

- 15 chacun de n_4 et n_5 représentant, indépendamment chaque fois qu'ils intervient, 0, 1, 2, ou 3 ;

Y représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, CO, CH₂, CS, ou une liaison ;

R¹ représente l'un des radicaux



chacun de R^2 , R^{11} , et R^{12} représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en un radical
 5 (C₁₋₆)alkyle et un radical aryle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R^8 et R^{30} , chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R^3 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux
 10 (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkényle, (C₂₋₆)alkynyle, (C₃₋₆)cycloalkyle, (C₃₋₆)cycloalkyl(C₁₋₆)alkyle, (C₅₋₇)cycloalkényle, (C₅₋₇)cycloalkényl(C₁₋₆)alkyle, aryle, aryl(C₁₋₆)alkyle, hétérocyclyle, et hétérocyclyl(C₁₋₆)alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R^{30} , chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

15 chacun de R^4 et R^5 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux (C₁₋₆)alkyle, (C₃₋₆)cycloalkyle, aryle et hétérocyclyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R^{30} , chaque substituant étant choisi indépendamment des autres, ou R^4 et R^5
 20 pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment ensemble un radical aryle ;

R^6 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux
 25 (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkényle, (C₃₋₆)cycloalkyle, (C₃₋₆)cycloalkyl(C₁₋₆)alkyle, (C₅₋₇)cycloalkényle, (C₅₋₇)cycloalkényl(C₁₋₆)alkyle, aryle, aryl(C₁₋₆)alkyle, hétérocyclyle et hétérocyclyl(C₁₋₆)alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux OH, (C₁₋₆)alkyle, (C₁₋₆)alkoxy, -N(R^8R^9), -COOH, -CON(R^8R^9) et halo, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R⁷ représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, =O, =S, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkényle, (C₃₋₆)cycloalkyle, (C₃₋₆)cycloalkyl(C₁₋₆)alkyle, (C₅₋₇)cycloalkényle, (C₅₋₇)cycloalkényl(C₁₋₆)alkyle, aryle, aryl(C₁₋₆)alkyle, hétérocyclyle et hétérocyclyl(C₁₋₆)alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux OH, (C₁₋₆)alkyle, (C₁₋₆)alkoxy, -N(R⁸R⁹), -COOH, -CON(R⁸R⁹) et halo, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

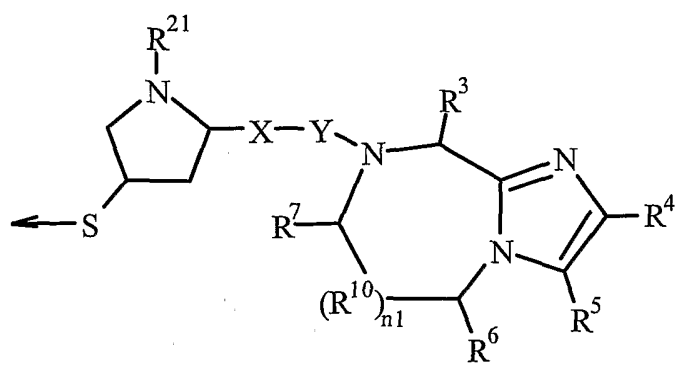
chacun de R⁸ et R⁹ représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkényle, (C₂₋₆)alkynyle, aryle, or aryl(C₁₋₆)alkyle ;

R¹⁰ représente C ;

ou bien, lorsque n₁ = 0, R⁶ and R⁷ peuvent être pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés pour former un radical aryle ou cyclohexyle ;

R²¹ représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux (C₁₋₆)alkyle et aryl(C₁₋₆)alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R⁸ et R³⁰, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R²² représente H, (C₁₋₆)alkylthio, (C₃₋₆)cycloalkylthio, R⁸-CO-, ou un substituant de formule



chacun de R²⁴ et R²⁵ représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, (C₁₋₆)alkyle ou aryl(C₁₋₆)alkyle ;

R³⁰ représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, (C₁₋₆)alkyle, -O-R⁸, -S(O)_{n6}R⁸, -S(O)_{n7}N(R⁸R⁹), -N(R⁸R⁹), -CN, -NO₂, -CO₂R⁸, -CON(R⁸R⁹), -NCO-R⁸, ou halogène,

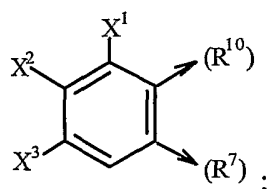
chacun de n_6 et n_7 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, 0, 1 ou 2 ;

ledit radical hétérocyclyle étant azépinyle, benzimidazolyle, benzisoxazolyle, benzofurazanyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzofuryl, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromanyl, cinnoliny, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzothiényl, dihydrobenzothiopyranyl, dihydrobenzothio-pyranyl sulfone, furyl, imidazolidinyle, imidazolinyle, imidazolyle, indolinyle, indolyle, isochromanyl, isoindolinyle, isoquinolinyle, isothiazolidinyle, isothiazolyle, isothiazolidinyle, morpholinyle, naphthyridinyle, oxadiazolyle, 2-oxoazépinyle, 2-oxopipérazinyle, 2-oxopipéridinyle, 2-oxopyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, pyridyle, pyridyl-N-oxyde, quinoxalinyle, tétrahydrofuryl, tétrahydroisoquinolinyle, tétrahydro-quinolinyle, thiamorpholinyle, thiamorpholinyle sulfoxyde, thiazolyle, thiazolinyle, thiénofuryl, thiénothiényl ou thiényl ;

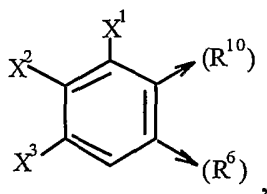
ledit radical aryle étant phényle ou naphthyle ;

étant entendu que :

lorsque $n_1 = 1$, R^{10} est C et R^6 représente H, alors R^{10} et R^7 peuvent former, pris ensemble, le radical

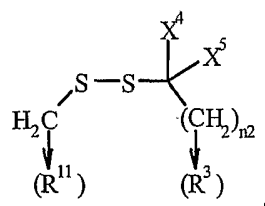


ou lorsque $n_1 = 1$, R^{10} est C, et R^7 est =O, -H, ou =S, alors R^{10} et R^6 peuvent former, pris ensemble, le radical



avec chacun de X^1 , X^2 , et X^3 représentant, indépendamment, H, un atome halogène, $-\text{NO}_2$, $-\text{NCO}-R^8$, $-\text{CO}_2R^8$, $-\text{CN}$, ou $-\text{CON}(R^8R^9)$; et

lorsque R^1 est $\text{N}(R^{24}R^{25})$, alors n_3 représente 1, chacun de n_4 et n_5 représente 0, Z est une liaison, et R^3 et R^{11} peuvent former, pris ensemble, le radical

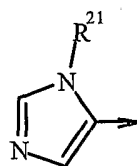


avec n_2 représentant un entier de 1 à 6, et chacun de X^4 et X^5 représentant, indépendamment, H, (C_{1-6}) alkyle ou aryle, ou X^4 et X^5 formant, pris ensemble, un radical (C_{3-6}) cycloalkyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (V)
5 définie ci-dessus.

De préférence, lorsqu'ils seront employés pour l'invention, les composés de formule générale (V) seront ceux dans lesquels se retrouvent, indépendamment, les radicaux présentant les caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant le radical



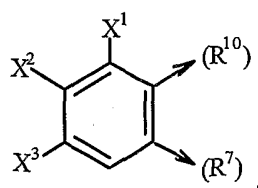
10 R^{21} représentant un radical aralkyle dont le groupe aryle peut optionnellement être substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux cyano, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

• R^4 représentant un radical aryle optionnellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux hydroxy, alkoxy, amino,
15 alkylamino et dialkylamino ;

- X représentant un radical alkylène comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- Y représentant CO ;

- $n_1 = 1$, R^{10} étant C, R^6 représentant H et R^{10} et R^7 formant, pris ensemble, le radical



chacun de X¹, X², et X³ représentant, indépendamment, H ou un atome halogène.

Des composés de formule générale (V) particulièrement préférés pour une utilisation dans des associations selon la présente invention sont la 1-(2-(1-((4-cyano)phénylméthyl)imidazol-4-yl)-1-oxoéthyl)-2,5-dihydro-4-(2-méthoxyphényl)imidazo[1,2c][1,4]benzodiazépine et la 4-(2-bromophényl)-1-(2-(1-((4-cyano-3-méthoxy)phénylméthyl)-imidazo-5-yl)-1-oxoéthyl)-1,2-dihydro-8-fluoro-imidazo[1,2a][1,4]-benzodiazépine, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables (et encore plus préférentiellement la 4-(2-bromophényl)-1-(2-(1-((4-cyano-3-méthoxy)phénylméthyl)-imidazo-5-yl)-1-oxoéthyl)-1,2-dihydro-8-fluoro-imidazo[1,2a][1,4]-benzodiazépine et ses sels pharmaceutiquement acceptables).

Selon un aspect particulier de l'invention, l'agent anti-cancéreux utilisé en combinaison avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci est de préférence choisi parmi la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine, le cisplatine, 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine, la 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine, la 1-(2-(1-((4-cyano)phénylméthyl)imidazol-4-yl)-1-oxoéthyl)-2,5-dihydro-4-(2-méthoxyphényl)imidazo[1,2c][1,4]benzodiazépine, la 4-(2-bromophényl)-1-(2-(1-((4-cyano-3-méthoxy)phénylméthyl)-imidazo-5-yl)-1-oxoéthyl)-1,2-dihydro-8-fluoro-imidazo[1,2a][1,4]-benzodiazépine et leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Encore plus particulièrement, l'agent anti-cancéreux utilisé en association avec le mikanolide, le dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci sera choisi parmi la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine et le cis-platine.

De préférence également, le cancer traité par le produit selon l'invention sera choisi parmi les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du poumon, du colon, du sein, du cervix uteri, du *corpus endometrium*, des ovaires, de la prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, par exemple les mélanomes, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin et les myélomes multiples.

Plus préférentiellement, les cancers traités par le produit selon l'invention seront les cancers du système digestif, et en particulier les cancers de la cavité orale, de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du colon ou du rectum.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un des produits selon l'invention, autrement dit une composition contenant, à titre de principe actif, l'association du mikanolide, du dihydromikanolide ou d'un analogue de ceux-ci avec un autre agent anti cancéreux.

- 5 Les préférences indiquées pour les produits de l'invention sont applicables *mutatis mutandis* aux compositions pharmaceutiques selon l'invention.

Les compositions pharmaceutiques comprenant un produit selon l'invention peuvent être sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent
10 être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques comprenant un produit selon l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des
15 suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection (intramusculaire, sous-cutanée, intraveineuse,
20 intrapéritonéale, etc.), etc. La voie d'administration dépendra bien entendu du type de maladie à traiter.

La dose d'un produit selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en
25 définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A titre indicatif, les doses d'administration suivantes (journalières, sauf indication contraire) pourront être envisagées pour les différents composés entrant dans la composition d'un produit selon l'invention :

- 30 - mikanolide, dihydromikanolide ou analogue de ceux-ci répondant à la formule générale (I) : de 1 à 100 mg/kg par voie intrapéritonéale ;
- composé de formule générale (II) : de 50 à 200 mg/m² par voie intrapéritonéale ;
- cis-platine : de 50 à 80 mg/m² ;

- taxol : de 1 à 20 mg/kg (voie intrapéritonéale) ou 1 à 3 mg/kg (voie intraveineuse).

Les composés entrant dans la composition du produit de l'invention peuvent être préparés par les procédés décrits ci-après.

PREPARATION DES PRODUITS DE L'INVENTION :

A. Préparation des composés de formule générale (I)

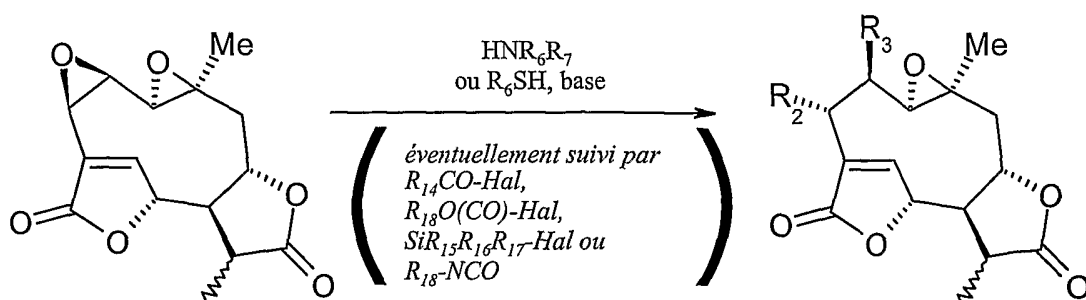
- 5 La préparation des composés de formule générale (I) est décrite ci-après (il s'agit de l'extrait pertinent de la demande de brevet PCT non publiée n° PCT/FR02/00092).

Préparation des composés de sous-formule générale (I)₁ :

CAS 1. : $R_1 = H$:

- 10 La préparation de ce type de composés est résumée dans le schéma A.1 ci-après. Le dihydromikanolide par addition d'un nucléophile tel qu'une amine primaire ou secondaire HNR_6R_7 , ou encore d'un thiol R_6SH en présence d'une base, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'acétone, à une température de préférence comprise entre 0 °C et 50 °C, et plus préférentiellement à température ambiante.

- 15 Dans le cas où R_3 n'est pas OH, on traite l'intermédiaire obtenu avec l'un des réactifs de formule générale $R_{14}(CO)-Hal$ (ou un réactif équivalent comme par exemple l'anhydride $(R_{14}(CO))_2O$), $R_{18}O(CO)-Hal$, $Hal-Si R_{15}R_{16}R_{17}$ (Hal représentant un atome halogène) ou $R_{18}-NCO$ pour obtenir le composé final souhaité. D'une façon générale, cette réaction s'effectue dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane, le trichloroéthane, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le toluène, à une température de préférence
20 comprise entre 0 °C et 110 °C et éventuellement en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la 4-diméthylaminopyridine. Ces types de réaction sont bien connus de l'homme du métier (qui pourra notamment consulter utilement l'ouvrage de référence suivant : Greene et coll., "Protective groups in Organic Synthesis", 2nd edition, Wiley, New-York, 1991) en raison de leur usage fréquent pour protéger une fonction alcool ou
25 amine. Par exemple, en ce qui concerne la réaction de silylation, celle-ci est généralement effectuée par traitement du composé alcoolique avec un chlorure de silyle en présence d'une base, dans un solvant aprotique à une température comprise entre 0 °C et 50 °C.

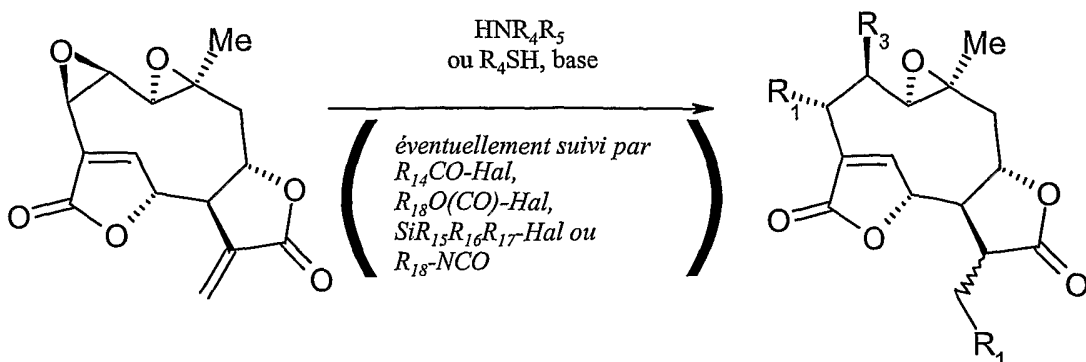
**Schéma A.1**

Une méthode supplémentaire pour l'obtention de composés avec $\text{R}_3 = \text{OCOR}_{14}$ consiste à traiter l'alcool intermédiaire avec l'acide $\text{R}_{14}\text{-COOH}$ en présence d'une base, comme par exemple la diméthylaminopyridine, et d'un agent de couplage, comme par exemple le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC.HCl).

5 CAS 2 : $\text{R}_1 = \text{R}_2 \neq \text{H}$:

Les composés de formule (I)₁ dans laquelle $\text{R}_1 = \text{R}_2 \neq \text{H}$ et R_3 représente un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir du mikanolide par addition d'un nucléophile tel qu'une amine primaire ou secondaire HNR_4R_5 , ou encore d'un thiol R_4SH en présence d'une base, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'acétone, à une température de préférence comprise entre 0 °C et 50 °C, et plus préférentiellement à température ambiante.

Dans le cas où R_3 n'est pas OH, une deuxième réaction est effectuée à l'aide d'un composé de formule générale $\text{R}_{14}(\text{CO})\text{-Hal}$ (ou un réactif équivalent comme par exemple l'anhydride $(\text{R}_{14}(\text{CO}))_2\text{O}$), $\text{R}_{18}\text{O(CO)-Hal}$, $\text{Hal-SiR}_{15}\text{R}_{16}\text{R}_{17}$ (Hal représentant un atome halogène) ou $\text{R}_{18}\text{-NCO}$ pour obtenir le composé final souhaité. Cette réaction peut être effectuée de façon analogue à celle exposée dans le CAS 1.

**Schéma A.2**

Une méthode supplémentaire pour l'obtention de composés avec $R_3 = \text{OCOR}_{14}$ consiste à traiter l'alcool intermédiaire avec l'acide $R_{14}\text{-COOH}$ en présence d'une base, comme par exemple la diméthylaminopyridine, et d'un agent de couplage, comme par exemple le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC.HCl).

5 CAS 3 : $R_1 \neq \text{H}$ et $R_1 \neq R_2$:

Dans ce cas, le composé de formule générale **(I)₂** sera soumis aux mêmes réactions que dans le CAS 1 pour donner le composé final souhaité dans lequel $R_1 \neq R_2$.

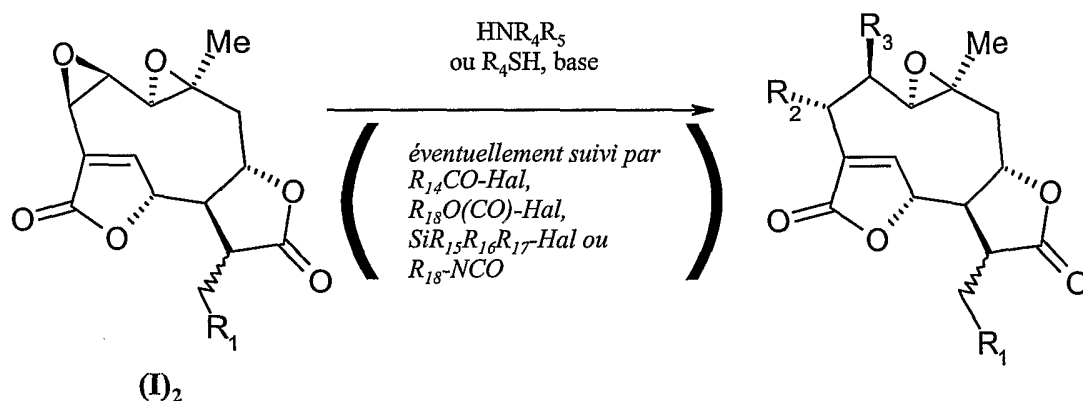


Schéma A.3

Préparation des composés de sous-formule générale **(I)₂ :**

- 10 Les composés de sous-formule **(I)₂** peuvent être préparés, schéma A.4, à partir du mikanolide par addition d'un nucléophile tel qu'une amine primaire ou secondaire HNR_6R_7 , ou encore d'un thiol R_6SH en présence d'une base, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'acétone, à une température comprise de préférence entre 0 °C et 50 °C, et plus préférentiellement à température ambiante.

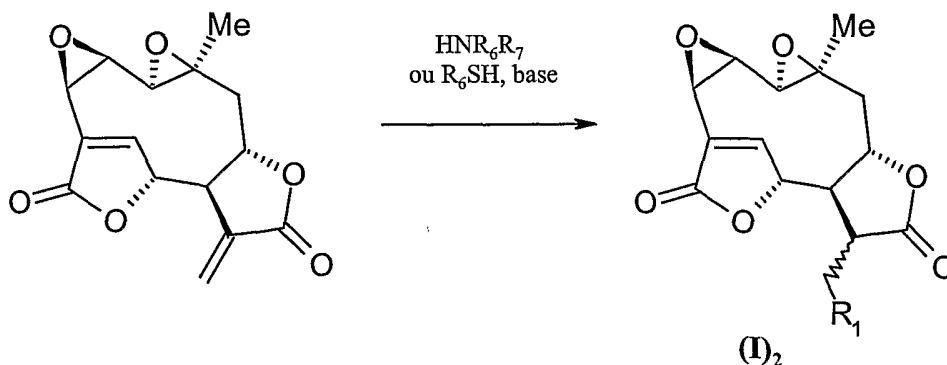


Schéma A.4

Sels de composés de formule générale (I) :

Certains composés de l'invention peuvent être préparés sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables selon les méthodes usuelles. En ce qui concerne ces sels, l'homme du métier pourra utilement consulter l'article de Gould et coll., "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

B. Préparation des composés de formule générale (II)

Pour la préparation des composés de formule générale (II), l'homme du métier pourra s'appuyer sur l'exposé détaillé présent dans les demandes de brevet PCT WO 97/30053 et WO 00/02881.

10 C. Préparation des composés de formule générale (III)

Les procédés de préparation ci-après sont donnés à titre illustratif et l'homme du métier pourra leur faire subir les variations qu'il juge utiles, aussi bien en ce qui concerne les réactifs que les conditions et techniques des réactions.

Méthode générale

15 D'une façon générale, les composés de formule générale (III) peuvent être préparés selon la procédure résumée dans le schéma C.1 ci-après.

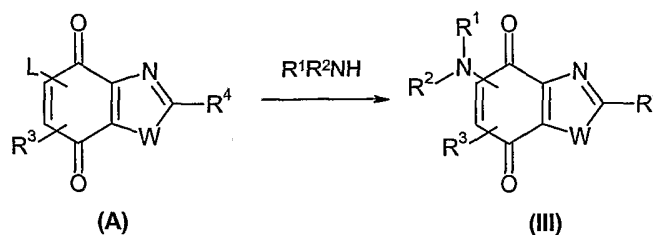


Schéma C.1

Selon cette méthode, les composés de formule générale (III), dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et W sont tels que décrits ci-dessus, sont obtenus par traitement des composés de formule générale (A), dans laquelle L représente un radical méthoxy, un atome halogène ou un atome d'hydrogène et R^3 , R^4 et W ont la même signification que dans la formule générale (III), avec des amines de formule générale $\text{NR}^1\text{R}^2\text{H}$ dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 0 °C et

50 °C et éventuellement en présence d'une base telle que, par exemple, la diisopropyléthylamine (Yasuyuki Kita et coll., *J. Org. Chem.* (1996), **61**, 223-227).

Dans le cas particulier où les composés de formule générale (A) sont tels que L et R³ représentent chacun un atome halogène, les composés de formule générale (III) peuvent être obtenus sous la forme d'un mélange des 2 isomères de position, mais il est alors possible de les séparer par chromatographie sur colonne de silice dans un éluant approprié.

Alternativement, les composés de formule générale (III) dans lesquels R³ représente un atome halogène (Hal) peuvent être obtenus, schéma C.1bis, à partir des composés de formule générale (III) dans lesquels R³ représente un atome d'hydrogène, par exemple par action de N-chlorosuccinimide ou N-bromosuccinimide dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane (Paquette et Farley, *J. Org. Chem.* (1967), **32**, 2725-2731), par action d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dans un solvant tel que l'acide acétique (Jagadeesh et coll., *Synth Commun.* (1998), **28**, 3827-3833), par action de Cu(II) (dans un mélange CuCl₂/HgCl₂) en présence d'une quantité catalytique d'iode dans un solvant tel que l'acide acétique à chaud (Thapliyal, *Synth. Commun.* (1998), **28**, 1123-1126), par action d'un agent tel que le dichloriodate de benzyltriméthylammonium en présence de NaHCO₃ dans un solvant tel qu'un mélange dichlorométhane / méthanol (Kordik et Reitz, *J. Org. Chem.* (1996), **61**, 5644-5645), ou encore par utilisation de chlore, de brome ou d'iode dans un solvant tel que le dichlorométhane (J. Renault, S. Giorgi-Renault et coll., *J. Med. Chem.* (1983), **26**, 1715-1719).

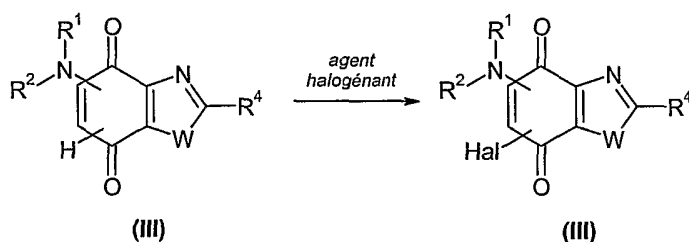


Schéma C.1bis

Préparation des intermédiaires de formule générale (A)

Les composés de formule générale (A) dans lesquels L, R³, R⁴ et W sont tels que définis ci-dessus peuvent être obtenus, schéma C.2, à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴ et W sont tels que définis ci-dessus et :

- l'un de Q et Q' représente un radical amino ou hydroxyle et l'autre représente un atome d'hydrogène ; ou

- Q et Q' représentent chacun un radical amino ; ou
- Q et Q' représentent chacun un radical hydroxyle ; ou enfin
- Q et Q' représentent chacun un radical méthoxy.

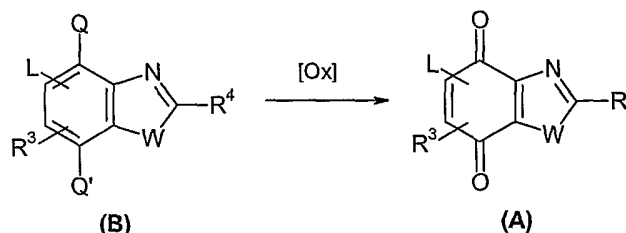


Schéma C.2

Dans le cas où les composés de formule générale (B) sont tels que Q et Q' représentent des radicaux méthoxy, les composés de formule générale (A) sont obtenus par traitement par du nitrate de cérium(IV) et d'ammonium (Beneteau et coll., *Eur. J. Med. Chem.* (1999), 34(12), 1053-1060). Dans les autres cas, les composés de formule générale (A) sont obtenus par oxydation des composés de formule générale (B), par exemple par utilisation de FeCl₃ en milieu acide (Antonini et coll., *Heterocycles* (1982), 19(12), 2313-2317) ou de sel de Fremy (nitrosodisulfonate de potassium). (Ryu et coll., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000), 10, 461-464), ou par l'utilisation d'un réactif comportant un iode hypervalent tel que le [bis(acétoxy)iode]benzène ou le [bis(trifluoroacétoxy)iode]benzène dans l'acétonitrile aqueux à une température de préférence comprise entre -20 °C et la température ambiante (soit environ 25 °C), et de préférence à environ -5 °C (Kinugawa et coll., *Synthesis*, (1996), 5, 633-636).

Dans le cas particulier où L et R³ représentent des atomes halogènes, les composés de formule générale (A) peuvent être obtenus, schéma C.3, par halooxydation des composés de formule générale (B) dans lesquels L et R³ représentent des atomes d'hydrogène et Q et/ou Q' est (sont) choisi(s) parmi un radical amino et un radical hydroxy par action, par exemple, de perchlorate de potassium ou de sodium en milieu acide (Ryu et coll., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1999), 9, 1075-1080).

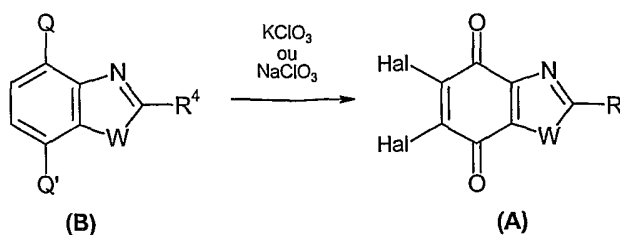


Schéma C.3

Préparation des intermédiaires de formule générale (B)

Certains des composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels.

- 5 S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où Q ou Q' représente un radical amino, les composés de formule générale (B) peuvent notamment être obtenus à partir des dérivés nitro de formule (B.ii) dans lesquels Q ou Q' représente un radical nitro par des méthodes de réduction bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple l'hydrogénation en présence d'un catalyseur palladié ou le traitement par du
- 10 chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique. S'ils ne sont pas commerciaux, les composés de formule (B.ii) peuvent eux-mêmes être obtenus à partir des composés de formule générale (B.i) dans lesquels les positions correspondant aux radicaux Q et Q' sont substituées par des atomes d'hydrogène par des méthodes de nitration bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple, le traitement par un mélange d'acide
- 15 nitrique et d'acide sulfurique (cf. le schéma C.4 où seul le cas dans lequel les composés de formule générale (B) sont tels que Q = NH₂ et Q' = H est représenté).

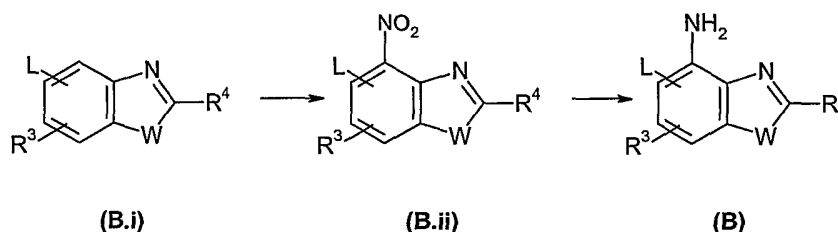


Schéma C.4

- S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où R⁴ représente un radical -CH₂-NR²¹R²², les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus, schéma C.5, à partir des composés de formule générale (B.iii) dans lesquels R⁴ représente le radical méthyle, que l'on soumet d'abord à une réaction radicalaire à l'aide de *N*-bromosuccinimide en présence d'un initiateur tel que le
- 20 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) ou le dibenzoylperoxyde dans un solvant aprotique tel que le tétrachlorure de carbone (CCl₄) à une température de préférence comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 80 °C et sous irradiation par une
- 25 lampe UV (Mylari et coll., *J. Med. Chem.* (1991), **34**, 108-122), suivie d'une substitution de l'intermédiaire de formule générale (B.iv) par des amines de formule HNR²¹R²² avec R²¹ et R²² sont tels que définis ci-dessus.

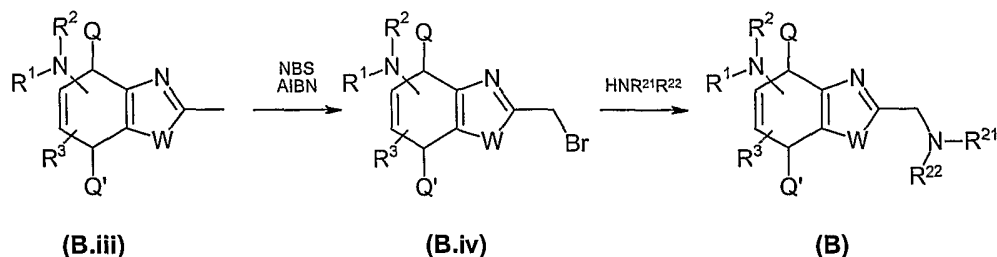


Schéma C.5

S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où R^4 représente un radical $-\text{CH}_2\text{-CO-NR}^{19}\text{R}^{20}$, les composés de formule générale **(B)** peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale **(B)** dans lesquels R^4 représente le radical $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, par les méthodes classiques de la synthèse peptidique (M. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)), par exemple dans le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou le diméthylformamide en présence d'un réactif de couplage tel que le cyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), **35**(23), 4464-4472) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium (PyBOP) (Coste et coll., *Tetrahedron Lett.* (1990), **31**, 205).

Les composés de formule générale **(B)** dans lesquels R^4 représente $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale **(B)** dans lesquels R^4 représente le radical $-\text{CH}_2\text{-COOR}^{18}$ dans lequel R^{18} représente un radical alkyle par hydrolyse de la fonction ester dans des conditions connues de l'homme du métier.

Dans les autres cas, les composés de formule générale **(B)** peuvent être obtenus, schéma C.6, à partir des composés de formule générale **(C)** dans lesquels L, R^3 , Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus par condensation avec l'orthoester de formule générale $R^4\text{C(OR)}_3$ dans laquelle R est un radical alkyle, par exemple en présence d'une quantité catalytique d'un acide tel que, par exemple, l'acide paratoluènesulfonique, à une température comprise entre la température ambiante et 200°C et de préférence à environ 110 °C (Jenkins et coll., *J. Org. Chem.* (1961), **26**, 274) ou encore dans un solvant protique tel que l'éthanol à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 80 °C et de préférence à environ 60 °C (Scott et coll., *Synth. Commun.* (1989), **19**, 2921). Un certain nombre d'orthoesters sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels. La préparation d'orthoesters en traitant des composés nitriles variés par du gaz chlorhydrique dans un alcool est connue de l'homme du métier.

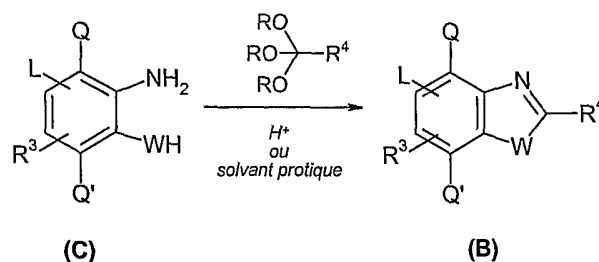


Schéma C.6

Les composés de formule générale **(B)** dans lesquels L, R³, R⁴, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus peuvent aussi être obtenus à partir des composés de formule générale **(C)** dans lesquels L, R³, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus par condensation de ces derniers avec un chlorure d'acide de formule R⁴-COCl sous atmosphère inerte et dans un solvant polaire et légèrement basique tel que la N-méthyl-2-pyrrolidinone

5 (Brembilla et coll., *Synth. Commun* (1990), **20**, 3379-3384).

Les composés de formule générale **(B)** dans lesquels L, R³, R⁴, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus peuvent également être obtenus à partir des composés de formule générale **(C)** dans lesquels L, R³, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus par condensation avec un aldéhyde de formule générale R⁴-CHO puis traitement de la base de Schiff obtenue par un agent oxydant tel que le [bis(acétoxy)iodo]benzène, le chlorure ferrique ou le diméthylsulfoxyde (Racane et coll., *Monatsh. Chem.* (1995), **126**(12), 1375-1381) ou par déshydratation par l'acide acétique glacial à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 100 °C (Katritzky et Fan,

10

15 *J. Heterocyclic Chem.* (1988), **25**, 901-906).

Les composés de formule générale **(B)** dans lesquels L, R³, R⁴, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus peuvent encore être obtenus à partir des composés de formule générale **(C)** dans lesquels L, R³, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus par condensation avec un nitrile de formule générale R⁴-CN dans un mélange de solvants du type méthanol / acide acétique glacial à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 100 °C (Nawwar et Shafik, *Collect. Czech Chem. Commun.* (1995), **60**(12), 2200-2208).

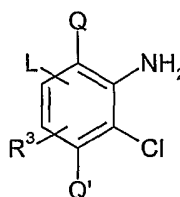
20

Préparation des intermédiaires de formule générale (C)

Certains des composés de formule générale **(C)** dans lesquels L, R³, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels.

25

Certains composés de formule générale (C) peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (D)



(D)

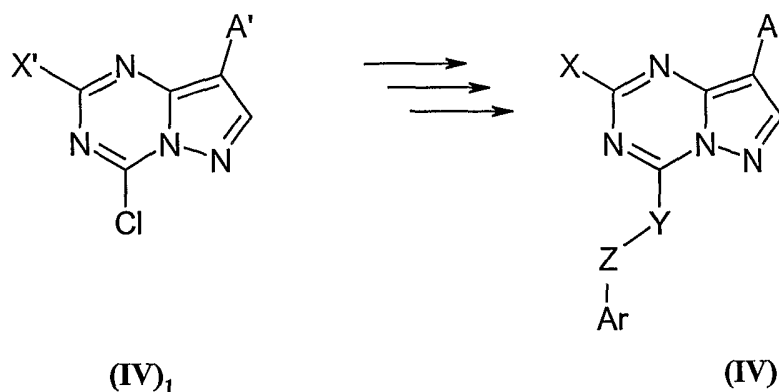
dans lesquels L, R³, Q et Q' sont tels que définis ci-dessus par réaction, dans le cas où W représente S, avec du sulfure de sodium hydraté à une température comprise entre la
5 température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 100 °C (Katritzky et Fan, *J. Heterocyclic Chem.* (1988), **25**, 901-906).

Enfin, dans le cas particulier où W représente O, les composés de formule générale (C) sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels ou peuvent être synthétisés à partir de tels produits selon des méthodes courantes pour l'homme du
10 métier.

D. Préparation des composés de formule générale (IV)

Un certain nombre de triazolopyrazines de formule générale (IV) peut être facilement préparé selon les procédures décrites dans le brevet US 4,565,815.

Les autres composés de formule générale (IV) selon l'invention peuvent être préparés
15 en quelques étapes, schéma D.1, à partir des composés de formule générale (IV)₁ dans laquelle A' représente un atome d'hydrogène ou un atome halogène et X' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkylthio. La préparation des composés de formule générale (III) est décrite dans le brevet US 4,565,815 ou dans Kobe et coll., *J. Het. Chem.* (1974), **11**(2), 199 et s.

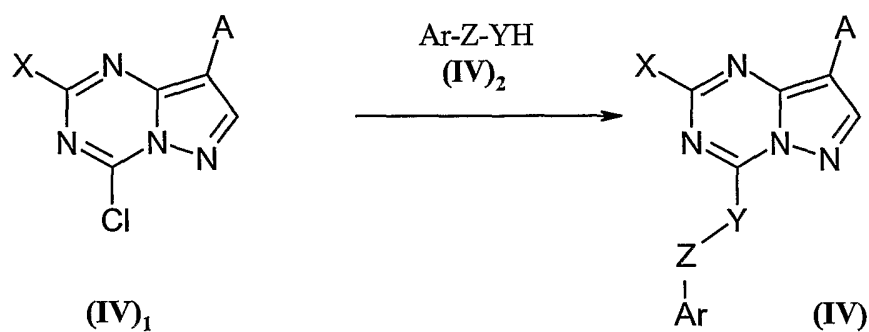
**Schéma D.1**

Différents cas doivent être considérés selon la nature des substituants A, X et Y-Z-Ar des composés de formule générale (IV).

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un atome d'hydrogène ou un atome halogène :

- 5 *Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels X représente un atome d'hydrogène ou alkylthio :*

Dans ce cas, le composé de formule générale (IV)₁ de départ est tel que X représente H ou alkylthio et A représente H ou un atome halogène Hal. La stratégie de synthèse est résumée dans le schéma D.2 ci-après.

**Schéma D.2**

- 10 Le composé de formule générale (IV)₁ est soumis à une réaction de substitution nucléophile avec le composé de formule générale (IV)₂ pour donner le composé de formule générale (IV). La réaction peut, si besoin, être effectuée dans un solvant comme le chloroforme.

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels X représente un radical NR^4R^5 :

Dans ce cas, le composé de formule générale (IV)₁ de départ est tel que X' représente alkylthio et de préférence méthylthio. La stratégie de synthèse est résumée dans le schéma D.3 ci-après.

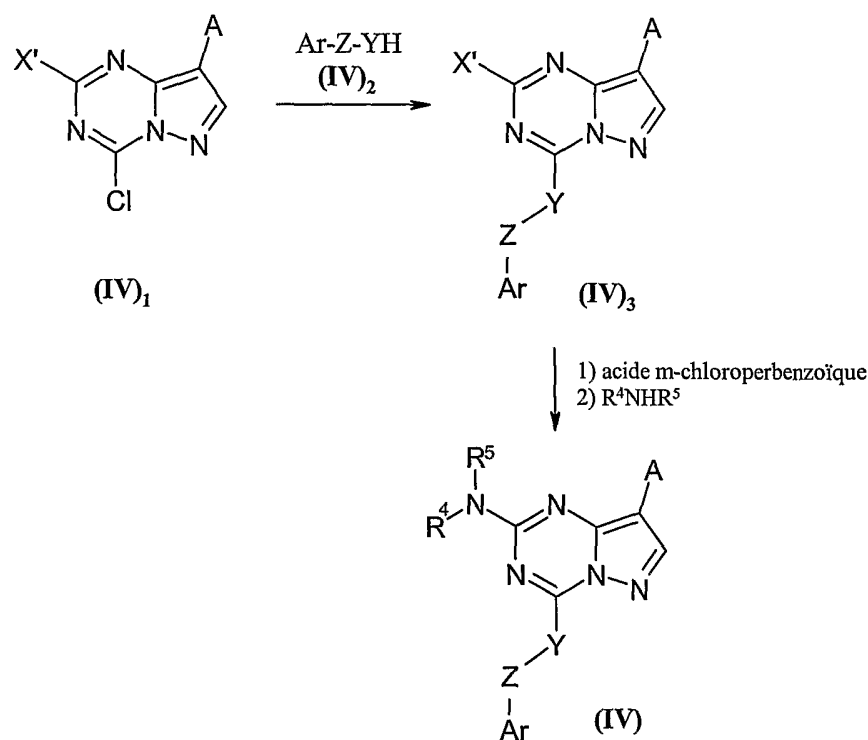
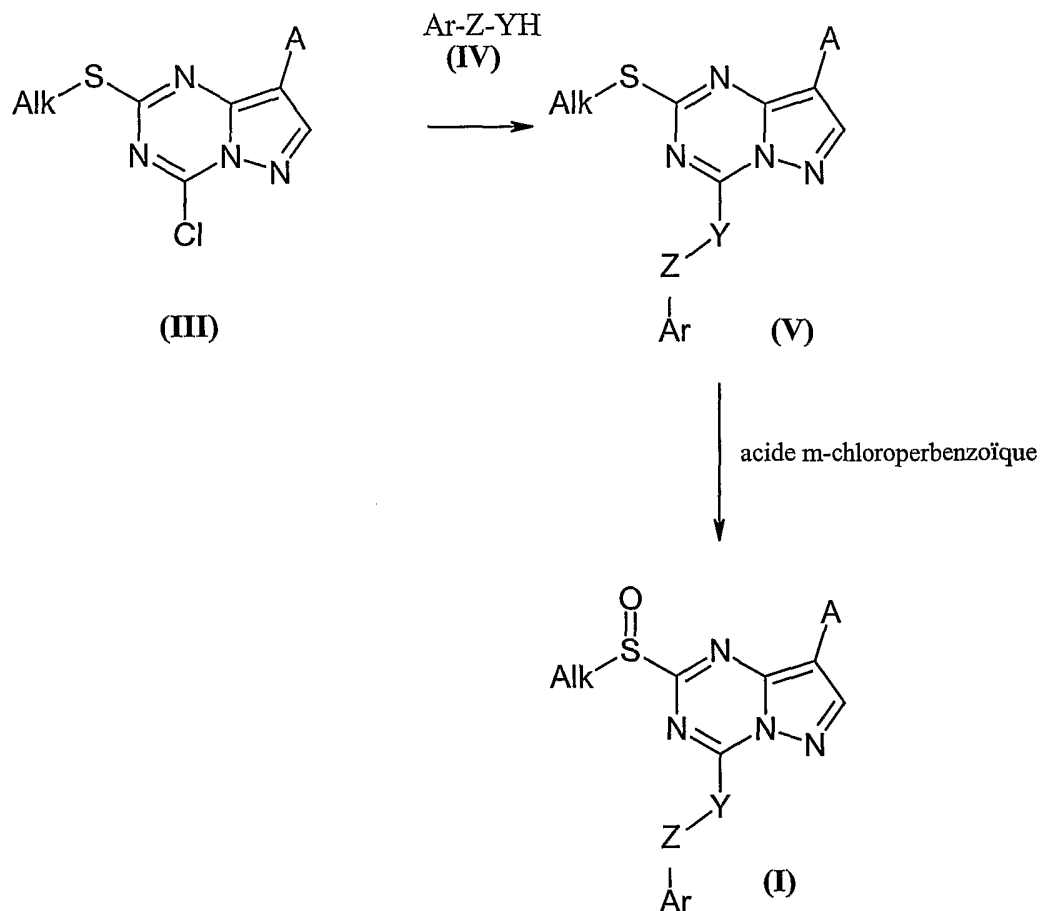


Schéma D.3

Le composé de formule générale (IV)₁ est d'abord soumis à une réaction de substitution avec l'alcool ou l'amine de formule générale (IV)₂ pour donner le composé de formule générale (IV)₃. Le composé de formule générale (IV)₃ est ensuite traité avec de l'acide *m*-chloroperbenzoïque puis avec l'amine de formule générale R^4NHR^5 pour donner finalement le composé de formule générale (IV). Ces réactions sont effectuées de préférence dans un solvant comme le chloroforme.

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels X représente un radical alkylthioxo :

Cette préparation est effectuée de façon analogue à celle décrite dans le schéma D.3, la seule différence étant que le dérivé thioxo est isolé lors de la deuxième étape au lieu d'être substitué par l'amine de formule générale R^4NHR^5 (cf. schéma D.3bis).

**Schéma D.3bis**

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A ne représente pas un atome d'hydrogène ou un atome halogène :

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical $-\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$:

- 5 Lorsque A représente un radical $-\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2$ dans lequel L représente $-\text{CH}_2-$, on utilise par exemple comme composé de départ le composé de formule générale (IV)₄ représentée dans le schéma D.4. Ce composé est un composé de formule générale (IV) dans laquelle A représente H et sa synthèse a donc été décrite précédemment. Le composé de formule générale (IV)₄ est par exemple d'abord traité avec un excès de chlorure de
- 10 (chlorométhylène)-diméthylammonium dans un solvant polaire aprotique tel qu'un mélange acétonitrile-diméthylformamide. Ceci permet d'obtenir des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente le radical formyle. Ces composés permettent à l'homme du métier de construire par des réactions chimiques classiques différents composés de formule générale (IV) avec des radicaux A variés.

Dans le cas particulier où A représente un radical $-L-NR^1R^2$ dans lequel L représente $-CH_2-$ et R^1 et R^2 sont des groupes méthyle, on peut obtenir directement le composé de formule générale (IV) à partir du composé de formule générale (IV)₄ par réaction avec du chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium en excès suivi par l'action de $NaBH_4$.

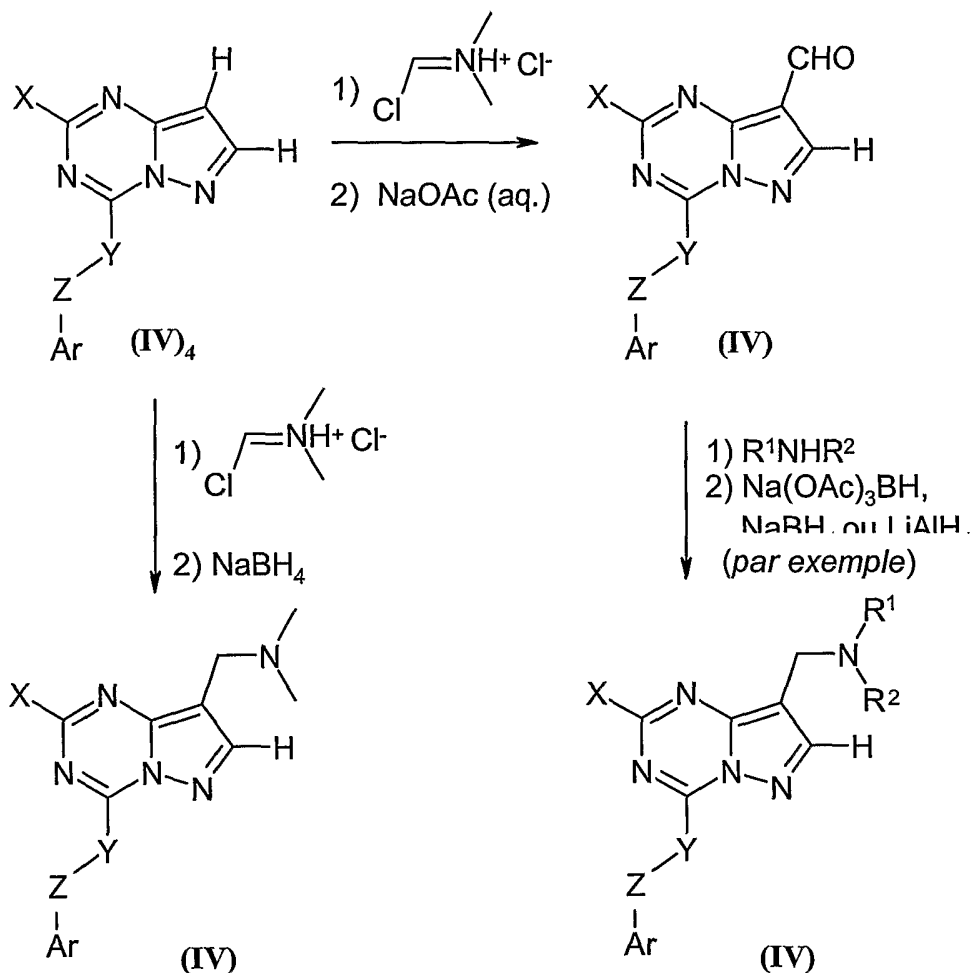


Schéma D.4

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un radical $-L-NR^1R^2$:

Ces composés peuvent être préparés de façon classique à partir du composé de formule générale (IV)₄, par exemple selon la procédé représenté dans le schéma D.5. Le composé de formule générale (IV)₄ peut par exemple être traité à basse température (par exemple à $-78^\circ C$) successivement par du butyllithium dans un solvant polaire aprotique tel l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane puis le composé de formule générale (IV)₅, dans lequel Hal représente un atome halogène, avant d'être hydrolysé par de l'eau

légèrement acidifiée pour donner le composé de formule générale (IV) dans lequel A représente un radical $-L-NR^1R^2$.

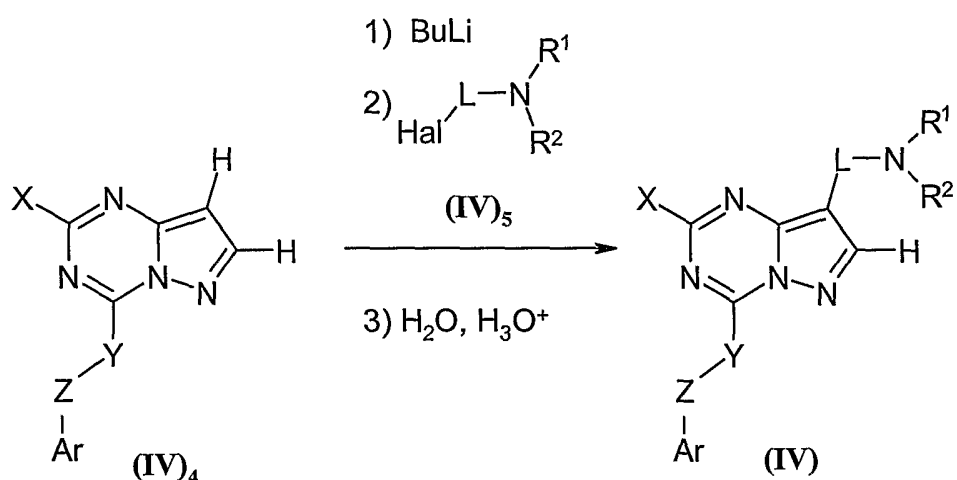


Schéma D.5

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un radical alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle, hétéroaralkylcarbonyle :

- 5 Lorsque l'on souhaite obtenir un composé de formule générale (IV) dans laquelle A soit un radical $-CO-\Delta$ dans lequel Δ représente un radical alkyle, aralkyle ou hétéroaralkyle, le composé de formule générale (IV)₄ est traité, schéma D.6, par le composé de formule générale $\Delta-COCl$ en présence de $AlCl_3$ dans un solvant adapté, par exemple dans du dichlorométhane.



Schéma D.6

- 10 Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un radical guanidinoaminométhylényle ou (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle :

Le composé de formule générale (IV) dans lequel A représente un radical formyle est converti en le composé de formule générale (IV) dans lequel A représente un radical guanidinoaminométhylényle, schéma D.7, par réaction avec le bicarbonate de l'aminoguanidine dans un solvant comme l'éthanol et en présence catalytique d'une base comme la pipéridine. Le composé de formule générale (IV) dans lequel A représente un radical formyle est converti en le composé de formule générale (IV) dans lequel A représente un radical (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle par le même type de réaction, l'oxoindole remplaçant le bicarbonate de l'aminoguanidine.

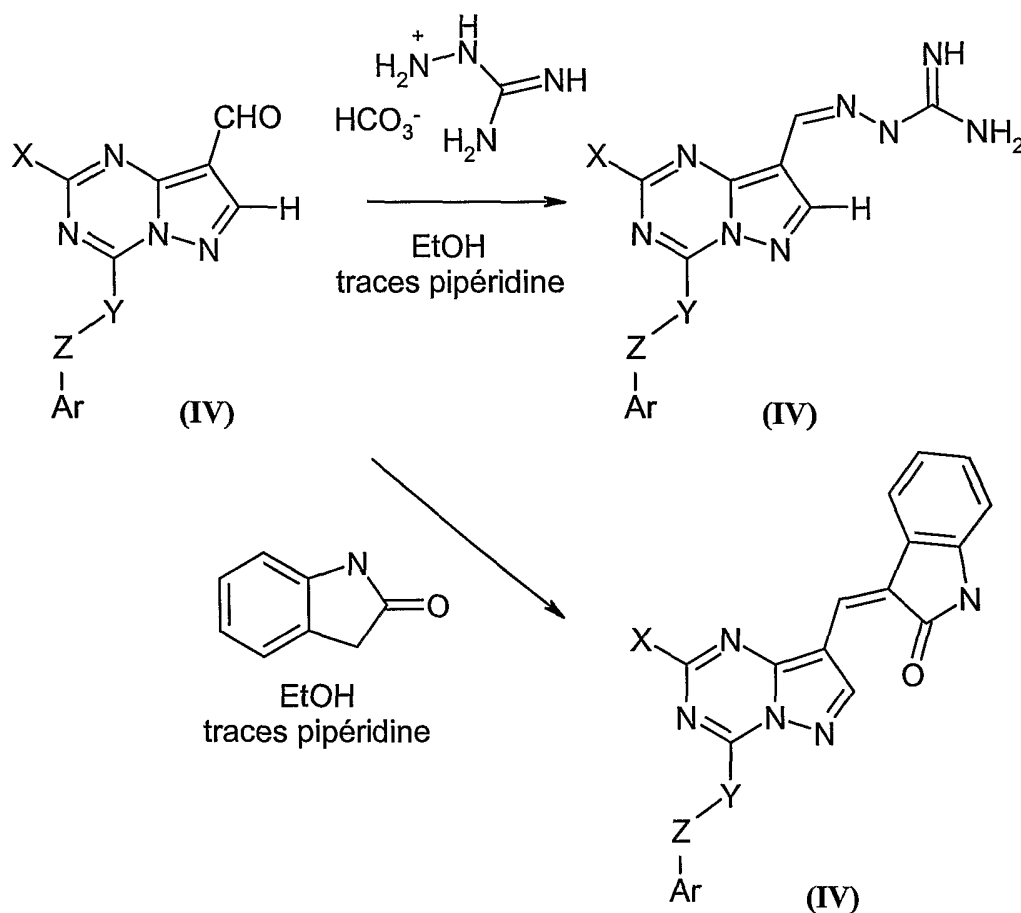
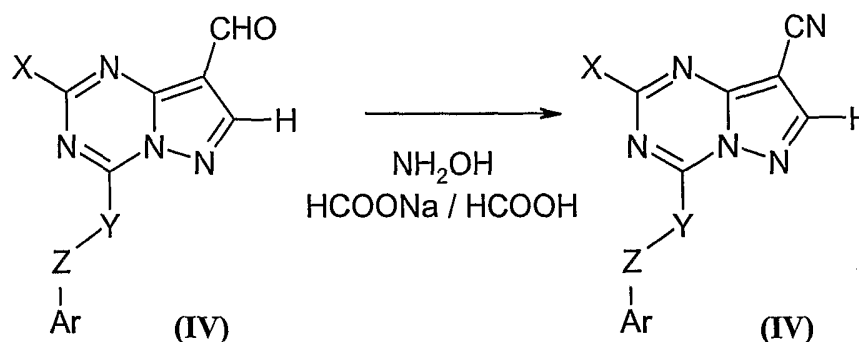


Schéma D.7

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un radical cyano :

Le composé de formule générale (IV) dans lequel A représente un radical formyle est converti en le composé de formule générale (IV) dans lequel A représente un radical cyano, schéma D.8, par réaction avec l'hydroxylamine dans un mélange de formate de sodium et d'acide formique. La réaction est de préférence effectuée en chauffant.

**Schéma D.8**

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un radical nitro :

Ces composés sont facilement préparés à partir de composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un atome d'hydrogène par diverses méthodes de nitration, par exemple en faisant réagir ces derniers avec un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique ou avec des sels nitrate inorganiques en présence d'un acide comme l'acide sulfurique (cf. Cao et coll., *Synthesis* (1998), 1724). L'introduction des autres groupes (X et Y-Z-Ar) est effectuée, de préférence après, en utilisant des procédés analogues à ceux décrits précédemment.

10 **E. Préparation des composés de formule générale (V)**

Ces composés peuvent être préparés à l'aide des méthodes de préparation décrites dans la demande de brevet PCT WO 00/39130.

F. Autres composés

La préparation de ces composés, quand ils ne sont pas commerciaux, est amplement décrite dans les brevets et demandes de brevet cités et/ou la littérature et est donc bien connue de l'homme du métier.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

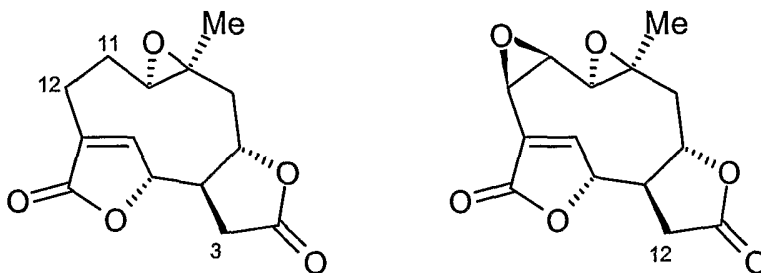
Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

α) Exemples 1 à 52 :

Les composés des exemples 1 à 52 sont des composés de formule générale (I). La nomenclature utilisée pour les exemples est en principe en conformité avec les normes IUPAC. Elle a été déterminée à l'aide du logiciel ACD/Name® (version 4.53) pour les exemples 1 à 36 et à l'aide du logiciel ACD/Name® (version 5.0) pour les exemples 37 à 52.

La numérotation indiquée sur la figure ci-dessous est employée pour les exemples 1 à 36 en ce qui concerne les positions des substituants $-CH_2-R_1$, R_2 et R_3 sur les polycycles de sous-formules générales (I)₁ et (I)₂ :



Exemple 1 : 12-diisopropylaminométhyl-7-méthyl-3,6,10,15-tétraoxapentacyclo [12.2.1.0^{2,4}.0^{5,7}.0^{9,13}]heptadéc-1(17)-ène-11,16-dione :

A une solution de mikanolide (100 μ mol ; 29 mg) dans de l'acétone (1 ml), on ajoute de la diisopropylamine (500 μ mol ; 70 μ l). La masse réactionnelle est agitée 30 min à température ambiante puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient 10 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,90-1,30 (m, 15H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,15 (t, 2H) ; 3,15-3,50 (m, 4H) ; 3,95 (s, 1H) ; 4,75 (m, 1H) ; 5,50 (s, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 6,25 (s, 1H) ; 7,60 (s, 1H).

Exemple 2 : 12-diméthylamino-3-diméthylaminométhyl-11-hydroxy-8-méthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

A une solution de mikanolide (30 µmol ; 9 mg) dans de l'acétone (0,3 ml), on ajoute une solution de diméthylamine (160 µmol ; 80 µl ; 2M dans du THF). La masse réactionnelle est agitée 30 min à température ambiante puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient 6 mg du composé attendu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,11 (s, 3H) ; 1,94-1,97 (m, 2H) ; 2,20 (s, 6H) ; 2,47 (s, 6H) ; 2,67 (m, 2H) ; 2,85 (t, 1H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,15 (m, 1H) ; 3,52 (d, 1H) ; 3,63 (m, 1H) ; 4,62 (m, 1H) ; 5,36 (s, 1H) ; 5,47 (s, 1H) ; 8,00 (s, 1H).

RMN-¹³C (DMSO) : 20,68 ; 42,85 ; 43,37 ; 44, 71 ; 45,92 ; 49,95 ; 57,84 ; 58,24 ; 61,61 ; 62,97 ; 67,94 ; 77,09 ; 80,67 ; 131,46 ; 151,01 ; 172,03 ; 174,98.

Exemple 3 : 12-benzyl(méthyl)amino-3-benzyl(méthyl)aminométhyl-11-hydroxy-8-méthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 2. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,12 (s, 3H) ; 1,96 (m, 2H) ; 2,10 (m, 1H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,47 (m, 2H) ; 2,83 (d, 2H) ; 2,89 (d, 1H) ; 3,22 (d, 1H) ; 3,26 (m, 1H) ; 3,58 (dd, 2H) ; 3,69 (m, 1H) ; 3,89 (d, 1H) ; 3,93 (s, 2H) ; 4,73 (m, 1H) ; 5,47 (d, 1H) ; 5,52 (s, 1H) ; 7,23-7,40 (m, 10H) ; 8,10 (s, 1H).

RMN-¹³C (DMSO) : 20,65 ; 39,08 ; 40,54 ; 42,09 ; 43,09 ; 43,52 ; 50,18 ; 56,57 ; 57,85 ; 60,17 ; 61,14 ; 62,21 ; 62,33 ; 68,37 ; 77,22 ; 81,01 ; 126,07 ; 128,30 ; 131,48 ; 138,88 ; 139,67 ; 150,35 ; 172,16 ; 175,18.

Exemple 4 : 11-hydroxy-8-méthyl-12-morpholino-3-morpholinométhyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 2. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,13 (s, 3H) ; 1,85-2,10 (m, 2H) ; 2,36 (m, 2H) ; 2,40 (m, 2H) ; 2,74 (m, 4H) ; 2,88 (t, 1H) ; 2,95 (m, 2H) ; 3,10 (d, 1H) ; 3,24 (m, 1H) ; 3,50-3,70 (m, 10H) ; 4,64 (m, 1H) ; 5,49 (s, 1H) ; 5,50 (d, 1H) ; 8,01 (s, 1H).

Exemple 5 : 12-diméthylamino-11-hydroxy-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

A une solution de dihydromikanolide (100 µmol, 29 mg) dans de l'acétone (1 ml), on ajoute une solution de diméthylamine (500 µmol, 250 µl, 2M dans du THF). La masse réactionnelle est agitée 2 heures à température ambiante puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient 25 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,10 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H), 1,90 (dd, 1H) ; 1,99 (t, 1H) ; 2,49 (s, 6H) ; 2,58 (t, 1H) ; 2,94 (m, 1H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,51 (m, 1H) ; 3,63 (m, 1H) ; 4,62 (m, 1H) ; 5,34 (s, 1H) ; 5,37 (d, 1H) ; 8,00 (s, 1H).

Exemple 6 : maléate de 11-hydroxy-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-12-yl(diméthyl)ammonium :

On ajoute une solution d'acide maléique (0,1 mmol ; 11,6 mg) dans de l'acétone (0,5 ml) à une solution du composé de l'exemple 5 (0,1 mmol ; 34 mg) dans de l'acétone (0,5 ml). Le précipité est filtré, lavé avec de l'acétone et séché sous pression réduite. On obtient 24 mg du produit attendu sous la forme d'une poudre blanche. Point de fusion : 178,5 °C.

RMN-¹H (DMSO) : 1,09 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,63 (t, 1H) ; 2,70-3,70 (m, 9H) ; 3,79 (t, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 5,45 (s, 1H) ; 6,07 (s, 2H) ; 8,31 (s, 1H).

Exemple 7 : fumarate de 11-hydroxy-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-12-yl(diméthyl)ammonium :

On ajoute une solution d'acide fumarique (0,1 mmol ; 11,6 mg) dans de l'acétone (3 ml) à une solution du composé de l'exemple 5 (0,1 mmol ; 34 mg) dans de l'acétone (0,5 ml). Le précipité est filtré, lavé avec de l'acétone et séché sous pression réduite. On obtient 15 mg du produit attendu sous la forme d'une poudre blanche. Point de fusion : 159 °C.

RMN-¹H (DMSO) : 1,11 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,92 (dd, 1H) ; 2,02 (m, 1H) ; 2,58 (t, 1H) ; 2,80-4,00 (m, 11H) ; 4,64 (m, 1H) ; 5,34 (s, 1H) ; 6,61 (s, 2H) ; 8,01 (s, 1H).

Exemple 8 : méthanesulfonate de 11-hydroxy-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-
5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-
12-yl(diméthyl)ammonium :

On ajoute une solution d'acide méthanesulfonique (0,1 mmol ; 1 ml ; 0,1N dans
5 l'acétone) à une solution du composé de l'exemple 5 (0,1 mmol ; 34 mg) dans de
l'acétone (2 ml). Le précipité est filtré, lavé avec de l'acétone et séché sous pression
réduite. On obtient 24 mg du produit attendu sous la forme d'une poudre blanche. Point
de fusion : 220 °C.

RMN-¹H (DMSO) : 1,09 (s, 3H) ; 1,29 (d, 3H) ; 1,97 (dd, 1H) ; 2,07 (m, 1H) ;
10 2,30 (s, 3H) ; 2,65 (t, 1H) ; 2,80-3,15 (m, 7H) ; 3,28 (d, 1H) ; 3,85 (t, 1H) ;
4,66-4,72 (m, 2H) ; 5,49 (s, 1H) ; 6,94 (s, 1H) ; 8,44 (s, 1H) ; 10,04 (s, 1H).

Exemple 9 : 11-hydroxy-3,8-diméthyl-12-(4-méthylpipéridino)-
5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du
15 composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre
blanche. Point de fusion : 210 °C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,80-3,50 (m, 23H) ; 3,60-3,75 (m, 2H) ; 4,62 (m, 1H) ;
5,32 (s, 2H) ; 8,01 (s, 1H).

Exemple 10 : 11-hydroxy-3,8-diméthyl-12-pyrrolidino-
20 5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du
composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre
blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,12 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,69 (m, 4H) ; 1,91 (dd, 1H) ;
25 2,00 (m, 1H) ; 2,60 (t, 1H) ; 2,80 (m, 4H) ; 2,95 (m, 1H) ; 3,02 (d, 1H) ; 3,45 (s, 1H) ;
3,63 (m, 1H) ; 4,61 (m, 1H) ; 5,34 (s, 1H) ; 5,42 (d, 1H) ; 7,97 (s, 1H).

Exemple 11 : 1-[11-hydroxy-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-
5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-12-yl]-
4-pipéridinecarboxylate d'éthyle :

30 Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du
composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre
blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,00-4,00 (m, 25H) ; 4,04 (q, 2H) ; 4,64 (m, 1H) ; 5,35 (s, 1H) ; 5,48 (d, 1H) ; 8,07 (s, 1H).

Exemple 12 : 12-(4-benzylpipéridino)-11-hydroxy-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

- 5 Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,00-1,80 (m, 12H) ; 1,85-2,10 (m, 2H) ; 2,35-4,00 (m, 6H) ; 4,63 (m, 1H) ; 5,33 (m, 2H) ; 7,00-7,20 (m, 5H) ; 8,03 (s, 1H).

- 10 **Exemple 13 :** 11-hydroxy-3,8-diméthyl-12-pipéridino-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

- 15 RMN-¹H (DMSO) : 1,11 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,35-1,70 (m, 6H) ; 1,85-2,14 (m, 2H) ; 2,57-3,18 (m, 7H) ; 3,50-3,75 (m, 2H) ; 4,64 (m, 1H) ; 5,34 (m, 2H) ; 8,04 (s, 1H).

Exemple 14 : 12-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]déc-8-yl)-11-hydroxy-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

- 20 Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,11 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,40-1,80 (m, 6H) ; 1,85-2,05 (m, 2H) ; 2,58-4,00 (m, 17H) ; 4,67 (m, 1H) ; 5,37 (s, 1H) ; 5,44 (d, 1H) ; 8,08 (s, 1H).

- 25 **Exemple 15 :** 11-hydroxy-3,8-diméthyl-12-morpholino-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

- 30 RMN-¹H (DMSO) : 1,10 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,89 (dd, 1H) ; 2,01 (m, 1H) ; 2,61 (t, 1H) ; 2,75 (m, 2H) ; 3,95 (m, 3H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,55-3,75 (m, 5H) ; 4,63 (1H) ; 5,33 (s, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 8,04 (s, 1H).

Exemple 16 : 11-(*tert*-butyldiméthylsiloxyl)-12-diméthylamino-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

A une solution du composé de l'exemple 5 (80 µmol ; 27 mg) et d'imidazole (160 µmol ; 11 mg) dans du DMF (0,5 ml), on ajoute du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (80 µmol, 12 mg). On agite la solution obtenue pendant 20 heures puis on verse la masse réactionnelle dans l'eau. On extrait deux fois la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau puis avec une solution de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium filtrée puis évaporée. Le résidu est élué sur silice avec un mélange d'acétate d'isopropyle et de dichlorométhane (20/80). On obtient 20 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,04 (s, 3H) ; 0,07 (s, 3H) ; 0,89 (s, 9H) ; 1,14 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,90 (dd, 1H) ; 1,99 (dd, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,63 (t, 1H) ; 2,93-2,98 (m, 1H) ; 3,12 (d, 1H) ; 3,43 (m, 1H) ; 3,80 (m, 1H) ; 4,61 (m, 1H) ; 5,36 (s, 1H) ; 8,03 (s, 1H).

Exemple 17 : acétate de 3,8-diméthyl-12-(4-méthylpipéridino)-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

A une solution du composé de l'exemple 9 (100 µmol ; 40 mg) dans de la pyridine (0,5 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (150 µmol ; 15 µl). On agite la solution obtenue pendant 20 heures puis on verse la masse réactionnelle dans l'eau. On extrait deux fois la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique obtenue à l'eau puis par une solution de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le résidu est élué sur silice avec un mélange d'acétate d'isopropyle et de dichlorométhane (20/80). On obtient 16 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,90 (d, 3H) ; 1,11 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,35 (m, 1H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,03 (d, 1H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,43 (t, 1H) ; 2,60 (t, 1H) ; 2,98 (d, 1H) ; 2,94-3,05 (m, 2H) ; 3,36-3,45 (m, 4H) ; 4,07 (d, 1H) ; 4,64 (dd, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 5,38 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

Exemple 18 : 3,8-diméthyl-12-(4-méthylpipéridino)-4,14-dioxo-11-phénylcarbonyloxy-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène :

A une solution du composé de l'exemple 9 (100 µmol ; 40 mg) dans de la pyridine (0,5 ml), on ajoute du chlorure de benzoyle (400 µmol ; 46 µl). La masse réactionnelle est agitée pendant 2 heures puis traitée de la même manière que pour la préparation du

composé de l'exemple 17. On obtient 25 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche. Point de fusion : 234 °C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,73 (d, 3H) ; 1,18 (s, 3H) ; 1,25 (m, 1H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,45-1,60 (m, 2H) ; 2,00 (dd, 1H) ; 2,10 (m, 1H) ; 2,65 (t, 1H) ; 2,92-3,15 (m, 3H) ;
5 3,45 (m, 2H) ; 3,54 (d, 1H) ; 4,18 (d, 1H) ; 4,36 (t, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 4,95 (t, 1H) ; 5,41 (s, 1H) ; 7,58 (t, 2H) ; 7,70 (t, 1H) ; 8,01 (d, 2H) ; 8,19 (s, 1H).

Exemple 19 : 3,8-diméthyl-12-(4-méthylpipéridino)-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-ylcarbonate d'éthyle :

A une solution du composé de l'exemple 9 (100 µmol ; 40 mg) dans de la pyridine
10 (0,5 ml), on ajoute du chloroformate d'éthyle (300 µmol ; 28 µl). La masse réactionnelle est agitée pendant 2 heures puis traitée de la même manière que pour la préparation du composé de l'exemple 17. On obtient 20 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,88 (d, 3H) ; 1,10-1,40 (m, 12H) ; 1,59 (m, 2H) ; 2,90-2,10 (m,
15 2H) ; 2,35-2,50 (m, 2H) ; 2,58 (t, 1H) ; 2,80 (d, 1H) ; 2,95-3,07 (m, 2H) ; 3,40 (d, 1H) ; 4,11-4,25 (m, 3H) ; 4,43 (dd, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 5,39 (s, 1H) ; 8,13 (s, 1H).

Exemple 20 : 11-hydroxy-12-isobutylsulfanyl-3-isobutylsulfanylméthyl-8-méthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

A une solution de mikanolide (100 µmol ; 30 mg) et de diméthylaminopyridine
20 (10 µmol ; 1,2 mg) dans de l'acétone (1 ml), on ajoute du 2-méthyl-1-propanethiol (500 µmol ; 54 µl). La masse réactionnelle est agitée pendant deux heures à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther, le précipité est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. On obtient 35 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,96 (m, 12H) ; 1,15 (s, 3H) ; 1,77 (m, 2H) ; 1,93 (d, 2H) ;
25 2,50 (m, 4H) ; 2,80-2,98 (m, 4H) ; 3,39 (m, 1H) ; 3,76 (m, 1H) ; 4,07 (d, 1H) ; 4,62 (q, 1H) ; 5,52 (s, 1H) ; 5,62 (s, 1H) ; 8,06 (s, 1H).

Exemple 21 : 11-hydroxy-12-isobutylsulfanyl-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

30 A une solution de dihydromikanolide (100 µmol ; 30 mg) et de diméthylaminopyridine (10 µmol ; 1,2 mg) dans de l'acétone (1 ml), on ajoute du 2-méthyl-1-propanethiol (500 µmol ; 54 µl). La masse réactionnelle est agitée pendant deux heures à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans de

l'éther puis le précipité formé est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. On obtient 25 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,96 (t, 6H) ; 1,13 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,78 (m, 1H) ; 1,89 (dd, 1H) ; 2,00 (t, 1H) ; 2,48 (m, 2H) ; 2,62 (t, 1H) ; 2,82 (d, 1H), 2,98 (m, 1H) ;
5 3,78 (m, 1H) ; 4,07 (d, 1H) ; 4,57 (m, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 5,61 (d, 1H) ; 8,06 (s, 1H).

Exemple 22 : benzoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre
10 blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,21 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,98 (dd, 1H) ; 2,08 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,66 (t, 1H) ; 3,01 (m, 1H) ; 3,51 (d, 1H) ; 4,04 (d, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 5,06 (dd, 1H) ; 4,43 (s, 1H) ; 7,58 (m, 2H) ; 7,70 (t, 1H) ; 8,01 (d, 2H) ; 8,20 (s, 1H).

Exemple 23 : acétate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 17. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre
20 blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,05 (t, 1H) ; 2,08 (s, 3H) ; 2,45 (s, 6H) ; 2,62 (t, 1H) ; 3,97 (m, 1H) ; 3,32 (m, 1H) ; 3,90 (d, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,78 (m, 1H) ; 5,39 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

Exemple 24 : cyclohexanecarboxylate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre
25 blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,08-1,48 (m, 5H) ; 1,58 (m, 1H) ; 1,68 (m, 2H) ; 1,84 (t, 2H) ; 1,93 (dd, 1H) ; 2,03 (t, 1H) ; 2,37 (m, 1H) ; 2,44 (s, 6H) ; 2,61 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,32 (t, 1H) ; 3,87 (d, 1H) ; 4,66 (m, 1H) ; 4,77 (dd, 1H) ;
30 5,40 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

Exemple 25 : 4-fluorobenzoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,20 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,97 (dd, 1H) ; 2,08 (t, 1H) ; 2,46 (s, 6H) ; 2,65 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,50 (d, 1H) ; 4,04 (d, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 5,04 (dd, 1H) ; 5,43 (s, 1H) ; 7,41 (t, 2H) ; 8,06 (dd, 2H) ; 8,20 (s, 1H).

Exemple 26 : chlorhydrate de 11-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}-12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

On ajoute une solution d'acide chlorhydrique (0,3 mmol ; 0,3 ml ; 1N dans l'éther) à une solution du composé de l'exemple 16 (0,22 mmol ; 100 mg) dans de l'acétone (2 ml). Le précipité est filtré, lavé avec un peu d'acétone, à l'éther et séché sous pression réduite. On obtient 70 mg du produit attendu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,14 (d, 6H) ; 0,90 (s, 9H) ; 1,15 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,85 (dd, 1H) ; 2,05 (t, 1H) ; 2,72 (t, 1H) ; 2,90-3,25 (m, 7H) ; 3,72 (m, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,76 (m, 2H) ; 5,46 (s, 1H) ; 8,70 (d, 1H) ; 11,64 (s, 1H).

Exemple 27 : heptanoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,14 (s, 3H) ; 1,20-1,35 (m, 9H) ; 1,55 (m, 2H) ; 1,95 (dd, 1H) ; 2,02 (t, 1H) ; 2,35 (t, 2H) ; 2,44 (s, 6H) ; 2,61 (t, 1H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,33 (t, 1H) ; 3,89 (d, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,77 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

Exemple 28 : 4-(trifluorométhyl)benzoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,21 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 2,01 (dd, 1H) ; 2,06 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,66 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,55 (d, 1H) ; 4,09 (d, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 5,04 (dd, 1H) ; 5,44 (s, 1H) ; 7,96 (d, 2H) ; 8,19 (d, 2H) ; 8,21 (s, 1H).

Exemple 29 : 2-thiophènecarboxylate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-
5 4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

10 RMN-¹H (DMSO) : 1,20 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,99 (m, 1H) ; 2,07 (t, 1H) ; 2,49 (s, 6H) ; 2,65 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,00 (d, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 5,01 (dd, 1H) ; 5,43 (s, 1H) ; 7,26 (t, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 8,01 (dd, 1H) ; 8,18 (s, 1H).

Exemple 30 : 3,3-diméthylbutanoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-
4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

15 Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,00 (s, 9H) ; 1,15 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,03 (t, 1H) ; 2,24 (dd, 2H) ; 2,45 (s, 6H) ; 2,62 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,32 (d, 1H) ; 3,86 (d, 1H) ; 4,65 (m, 1H) ; 4,81 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

20 **Exemple 31 :** 1-benzothiophène-2-carboxylate de 12-(diméthylamino)-
3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-
11-yle :

25 Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,22 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 2,01 (dd, 1H) ; 2,08 (m, 1H) ; 2,50 (s, 6H) ; 2,66 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,52 (d, 1H) ; 4,05 (d, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 5,06 (dd, 1H) ; 5,44 (s, 1H) ; 7,50 (t, 1H) ; 7,56 (t, 1H) ; 8,09 (t, 2H) ; 8,21 (s, 1H) ; 8,27 (s, 1H).

Exemple 32 : 2-furoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,19 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,97 (dd, 1H) ; 2,07 (t, 1H) ; 2,47 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 4,00 (d, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 4,98 (dd, 1H) ; 5,43 (s, 1H) ; 6,72 (d, 1H) ; 7,36 (d, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,18 (s, 1H).

Exemple 33 : 5-nitro-2-furoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,19 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,98 (dd, 1H) ; 2,08 (t, 1H) ; 2,45 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,53 (d, 1H) ; 4,08 (d, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 4,97 (dd, 1H) ; 5,44 (s, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 8,21 (s, 1H).

Exemple 34 : chlorhydrate de 2-thiophénecarboxylate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

On ajoute une solution d'acide chlorhydrique (0,8 mmol ; 0,8 ml ; 1N dans l'éther) à une solution du composé de l'exemple 29 (0,44 mmol ; 196 mg) dans de l'acétone (4 ml). Le précipité est filtré, lavé avec un peu d'acétone, à l'éther et séché sous pression réduite. On obtient 180 mg du produit attendu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,23 (s, 3H) ; 1,29 (d, 3H) ; 1,90 (dd, 1H) ; 2,13 (t, 1H) ; 2,76 (t, 1H) ; 2,85-3,25 (m, 7H) ; 3,95 (m, 1H) ; 4,78 (m, 1H) ; 5,02 (m, 1H) ; 5,38 (m, 1H) ; 5,51 (s, 1H) ; 7,29 (t, 1H) ; 7,97 (s, 1H) ; 8,08 (d, 1H) ; 8,86 (s, 1H) ; 12,12 (s, 1H).

Exemple 35 : 2-thiénylacétate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,04 (m, 1H) ; 2,38 (s, 6H) ; 2,61 (t, 1H) ; 2,97 (m, 1H) ; 3,37 (d, 1H) ; 3,88 (d, 1H) ; 4,00 (d, 2H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,78 (dd, 1H) ; 5,39 (s, 1H) ; 6,98 (m, 2H) ; 7,43 (d, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

Exemple 36 : phénoxyacétate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-
5 5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

10 RMN-¹H (DMSO) : 1,23 (s, 3H) ; 1,35 (d, 3H) ; 2,04 (dd, 1H) ; 2,13 (t, 1H) ; 2,58 (s, 6H) ; 2,67 (t, 1H) ; 3,06 (m, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,08 (d, 1H) ; 4,77 (m, 1H) ; 4,86 (m, 1H) ; 4,96 (dd, 2H) ; 5,50 (s, 1H) ; 7,05 (m, 3H) ; 7,38 (m, 2H) ; 8,23 (s, 1H).

Exemple 37 : 4-*tert*-butylphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-
2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécine-9-yle :

15 A une solution du composé de l'exemple 5 (200 µmol ; 67 mg) dans du 1,2-dichloroéthane (10 ml), on ajoute du 4-*tert*-butylphénylisocyanate (250 µmol ; 44 mg). On agite la solution obtenue pendant 20 heures à 60 °C avant d'évaporer le solvant sous pression réduite. Le résidu est élué sur silice en utilisant un mélange d'acétone et de dichlorométhane (20/80). Le résidu est repris dans de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient 36 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

20 RMN-¹H (DMSO) : 1,18 (s, 3H) ; 1,25 (s, 9H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,95 (dd, 1H) ; 2,08 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,37 (m, 1H) ; 3,91 (d, 1H) ; 4,69 (m, 1H) ; 4,80 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 7,29 (d, 2H) ; 7,38 (d, 2H) ; 8,12 (s, 1H) ; 9,67 (s, 1H).

Exemple 38 : thién-2-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-
25 2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécine-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

30 RMN-¹H (DMSO) : 1,18 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,95 (m, 1H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 2,97 (m, 1H) ; 3,36 (m, 1H) ; 3,90 (m, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,79 (m, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 6,61 (s, 1H) ; 6,82 (s, 1H) ; 6,94 (s, 1H) ; 8,13 (s, 1H) ; 10,78 (s, 1H).

Exemple 39 : 2-méthoxyphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécine-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,17 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,05 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,63 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,37 (m, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,87 (d, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,80 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 6,90 (t, 1H) ; 7,02 (d, 1H) ; 7,09 (t, 1H) ; 7,59 (d, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 8,59 (s, 1H).

Exemple 40 : 2(méthylthio)phénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécine-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,17 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,95 (dd, 1H) ; 2,08 (t, 1H) ; 2,40 (s, 3H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,63 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,37 (s, 1H) ; 3,84 (d, 1H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,80 (dd, 1H) ; 5,39 (s, 1H) ; 7,15-7,25 (m, 3H) ; 7,32 (t, 1H) ; 8,10 (s, 1H) ; 8,90 (s, 1H).

Exemple 41 : 2-éthoxyphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécine-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,17 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,35 (t, 3H) ; 1,95 (dd, 1H) ; 2,05 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,63 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,34 (m, 1H) ; 3,90 (d, 1H) ; 4,07 (q, 2H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,79 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 6,90 (t, 1H) ; 7,01 (d, 1H) ; 7,07 (t, 1H) ; 7,58 (d, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 8,46 (s, 1H).

Exemple 42 : thién-3-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécine-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,18 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,95 (dd, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,36 (m, 1H) ; 3,90 (d, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,80 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 7,04 (d, 1H) ; 7,22 (s, 1H) ; 7,43 (t, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 10,08 (s, 1H).

5 **Exemple 43 :** 1-benzothiën-3-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

10 RMN-¹H (DMSO) : 1,20 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,98 (dd, 1H) ; 2,07 (m, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,65 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,40 (m, 1H) ; 3,97 (d, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 4,82 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,14 (m, 2H) ; 10,00 (s, 1H).

15 **Exemple 44 :** N-(*ter*-butoxycarbonyl)glycinate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle :

A une solution du composé de l'exemple 5 (200 µmol ; 60 mg) dans du dichlorométhane (5 ml), on ajoute du chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (200 µmol ; 38 mg), la N-*ter*butyloxycarbonylglycine (200 µmol ; 35mg), la triéthylamine (200 µmol ; 28 µl) et la diméthylaminopyridine (10 µmol ; 3mg). La solution est agitée trois heures à température ambiante, versée sur une solution de NaHCO₃ puis extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchée sur MgSO₄ et filtrée. Le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu est élué
25 sur silice en utilisant un mélange d'acétone et de dichlorométhane (40/60). Le résidu est repris dans de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient 25 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

30 RMN-¹H (DMSO) : 1,15 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,39 (s, 9H) ; 1,92 (dd, 1H) ; 2,05 (t, 1H) ; 2,43 (s, 6H) ; 2,62 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,35 (t, 1H) ; 3,75 (t, 2H) ; 3,84 (d, 1H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,81 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 8,13 (s, 1H).

Exemple 45 : thién-3-ylacétate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 44. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,37 (s, 6H) ; 2,61 (t, 1H) ; 2,97 (m, 1H) ; 3,33 (t, 1H) ; 3,77 (s, 2H) ; 3,88 (d, 1H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,78 (dd, 1H) ; 5,39 (s, 1H) ; 7,04 (d, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 7,50 (t, 1H) ; 8,11 (s, 1H).

Exemple 46 : 1-benzothién-3-ylacétate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 44. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,13 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,04 (t, 1H) ; 2,26 (s, 6H) ; 2,60 (t, 1H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,32 (m, 1H) ; 3,88 (d, 1H) ; 4,04 (s, 2H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,74 (dd, 1H) ; 5,38 (s, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,64 (s, 1H) ; 7,79 (d, 1H) ; 7,99 (d, 1H) ; 8,09 (s, 1H).

Exemple 47 : thiophène-3-carboxylate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 44. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,19 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,97 (dd, 1H) ; 2,07 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,65 (t, 1H) ; 2,99 (m, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 3,98 (s, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 5,02 (m, 1H) ; 5,43 (s, 1H) ; 7,49 (s, 1H) ; 7,69 (s, 1H) ; 8,18 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H).

Exemple 48 : 5-phénylthién-2-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 37. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,20 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,97 (dd, 1H) ; 2,03 (t, 1H) ; 2,38 (s, 6H) ; 2,67 (m, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,37 (d, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,69 (m, 1H) ;

4,81 (m, 1H) ; 5,41 (s, 1H) ; 6,60 (s, 1H) ; 7,22 (m, 2H) ; 7,36 (t, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 8,14 (s, 1H) ; 10,93 (s, 1H).

Exemple 49 : 1-adamantylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécine-9-yle :

- 5 Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 37. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,80-1,94 (m, 6H) ; 1,94-2,09 (m, 4H) ; 2,47 (s, 6H) ; 2,62 (t, 1H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,21 (d, 1H) ;
10 3,38 (s, 1H) ; 3,76 (s, 1H) ; 4,64 (m, 2H) ; 5,37 (s, 1H) ; 6,96 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H).

Exemple 50 : 2-naphtylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécine-9-yle :

- 15 Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 37. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,20 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,96 (dd, 1H) ; 2,07 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,66 (t, 1H) ; 3,01 (m, 1H) ; 3,37 (m, 1H) ; 3,95 (d, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 4,87 (dd, 1H) ; 5,42 (s, 1H) ; 7,38 (t, 1H) ; 7,46 (t, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,82 (m, 3H) ; 8,10 (s, 1H) ; 8,14 (s, 1H) ; 10,01 (s, 1H).

- 20 **Exemple 51 :** 2-*tert*-butyl-6-méthylphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécine-9-yle :

- 25 Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 37. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,20-1,42 (m, 12H) ; 1,92 (dd, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,25 (s, 3H) ; 2,52 (s, 6H) ; 2,62 (m, 1H) ; 2,95 (m, 1H) ; 3,36 (m, 1H) ; 3,88 (m, 1H) ; 4,80-4,95 (m, 2H) ; 5,40 (s, 1H) ; 7,13 (m, 2H) ; 7,22 (s, 1H) ; 8,13 (s, 1H) ; 8,69 (s, 1H).

Exemple 52 : 2,5-diméthoxyphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthèno-furo[3,2-c]oxiréno[f]oxa-cycloundécin-9-yle :

5 Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 37. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,17 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,33 (m, 1H) ; 3,69 (s, 3H) ; 3,76 (s, 3H) ; 3,89 (d, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,80 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 6,63 (d, 1H) ; 6,94 (d, 1H) ;
10 7,32 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 8,58 (s, 1H).

β) Exemples 53 à 69 :

Les composés des exemples 53 à 69 sont des composés de formule générale (III). Ces composés ont été caractérisés par leur temps de rétention et leur pic de masse moléculaire (MH⁺) comme décrit ci-après.

15 Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (t.r.), exprimé en minutes, déterminé par chromatographie liquide (CL), et leur pic moléculaire (MH⁺) déterminé par spectrométrie de masse (SM), un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source électrospray est utilisé avec une résolution de 0,8 da à 50% de vallée. Pour les exemples 53 à 69 ci-après, les conditions
20 d'élution correspondant aux résultats indiqués sont les suivantes : passage d'un mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 8,5 minutes, puis élution avec le mélange B pur pendant 10,5 minutes.

Exemple 53 : 2-méthyl-5-[[2-(4-morpholinyl)éthyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

25 51,2 µl (0,39 mmol ; 3 équivalents) de 4-(2-aminoéthyl)morpholine sont ajoutés à 27 mg (0,129 mmol) de 5-méthoxy-2-méthyl-4,7-dioxobenzothiazole en solution dans 2 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice
30 (éluant : méthanol à 5% dans du dichlorométhane). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,45 (t, 1H, NH); 5,49 (s, 1H, CH); 3,58-3,55 (m, 4H, 2 CH₂); 3,26 (t, 2H, CH₂); 2,75 (s, 3H, CH₃); 2,54 (t, 2H, CH₂); 2,42-2,40 (m, 4H, 2 CH₂).

SM-CL : MH⁺ = 308,25 ; t.r. = 6,89 min.

- 5 *Les composés des exemples 54 à 66 sont obtenus de façon analogue à celle employée pour l'exemple 53.*

Exemple 54 : 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

10 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,34 (t, 1H, NH); 5,48 (s, 1H, CH); 3,24-3,20 (m, H, CH₂); 2,77 (s, 3H, CH₃); 2,47 (m, 2H, CH₂); 2,18 (s, 6H, 2 CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 266,27 ; t.r. = 6,83 min.

Exemple 55 : 5-[[6-(diméthylamino)hexyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 322,33 ; t.r. = 7,36 min.

- 15 **Exemple 56 : 5-[[3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :**

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 8,62 (t, 1H, NH); 5,45 (s, 1H, CH); 3,07-3,06 (m, 2H, CH₂); 2,74 (s, 3H, CH₃); 2,29-2,30 (m, 2H, CH₂); 2,27 (s, 6H, 2CH₃); 0,93 (s, 6H, 2 CH₃).

- 20 LC-MS : MH⁺ = 308,32 ; t.r. = 7,16 min.

Exemple 57 : 2-méthyl-5-[[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

25 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 8,14 (t, 1H, NH); 5,46 (s, 1H, CH); 3,25-3,26 (m, 2H, CH₂); 3,21-3,19 (m, 2H, CH₂); 2,74 (s, 3H, CH₃); 2,49-2,48 (m, 2H, CH₂); 2,37-2,32 (m, 6H, 3CH₂); 2,16 (s, 3H, CH₃); 1,72 (t, 2H, CH₂).

SM-CL : MH⁺ = 335,34 ; t.r. = 6,87 min.

Exemple 58 : 5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 307,32 ; t.r. = 11,45 min.

Exemple 59 : 5-[(1-adamantylméthyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : $MH^+ = 343,31$; t.r. = 11,73 min.

Exemple 60 : 2-méthyl-5-[(2-thiénylméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

5 SM-CL : $MH^+ = 291,16$; t.r. = 9,24 min.

Exemple 61 : 5-[(3-chlorobenzyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : $MH^+ = 319,24$; t.r. = 9,95 min.

Exemple 62 : 2-méthyl-5-[(4-pyridinylméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : $MH^+ = 286,13$; t.r. = 6,97 min.

10 **Exemple 63 : 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :**

SM-CL : $MH^+ = 237,16$; t.r. = 8,74 min.

Exemple 64 : 5-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : $MH^+ = 303,17$; t.r. = 7,07 min.

15 **Exemple 65 : 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl} benzènesulfonamide :**

SM-CL : $MH^+ = 378,10$; t.r. = 8,31 min.

Exemple 66 : 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : $MH^+ = 354,19$; t.r. = 7,53 min.

20 **Exemple 67 : 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :**

67.1) *2-éthyl-4-nitrobenzo[d][1,3]oxazole :*

Un mélange de 2-amino-3-nitrophénol (1 éq.), de triéthyl orthopropionate (2 éq.) et d'acide *p*-toluènesulfonique (en quantité catalytique) est agité à 110 °C jusqu'à

- disparition de l'aminophénol vérifiée par chromatographie sur couche mince (2 h). Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris au toluène et évaporé sous vide puis traité à l'isopropanol. Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'isopropanol et de l'isopentane, puis séché sous pression réduite pour donner un solide
5 brun-violet.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 8,15 (dd, 2H) ; 7,58 (t, 1H) ; 3,06 (q, 2H) ; 1,38 (t, 3H).

SM-CL : MH⁺ = 193,02 ; t.r. = 9,23 min.

67.2) 2-éthylbenzo[d][1,3]oxazol-4-amine :

- 10 Le 2-éthyl-4-nitrobenzo[d][1,3]oxazole est hydrogéné sous une pression de 8 bars en présence de charbon palladié à 10% (0,01 éq.) en employant du méthanol comme solvant. Le catalyseur est séparé par filtration et le méthanol est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther éthylique pour donner un solide violet-pâle qui est recueilli par filtration et séché. Point de fusion : 46 °C.

- 15 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 6,97 (t, 1H) ; 6,72 (d, 1H) ; 6,47, d, 1H) ; 5,45 (s, 2H) ; 2,87 (q, 2H) ; 1,32 (t, 3H).

SM-CL : MH⁺ = 162,99 ; t.r. = 8,72 min.

67.3) 2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :

- 20 Une solution de [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène (2,2 éq.) dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (80/20) est ajouté au goutte-à-goutte à une solution de 2-éthylbenzo[d][1,3]oxazol-4-amine (1 éq.) dans un même mélange acétonitrile/eau maintenue à -5 °C. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique résultante est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée pour donner une pâte brune. Une purification par
25 chromatographie à moyenne pression sur gel de silice donne, après reprise dans de l'éther diisopropylique, un solide cristallin jaune. Point de fusion : 99 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 6,75 (dd, 2H) ; 2,99 (q, 2H) ; 1,45 (t, 3H).

SM-CL : MH⁺ = 177,83 ; t.r. = 8,29 min.

67.4) 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :

- 30 Un mélange de 2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione (1 éq) et d'aniline (1,1 éq.) dans de l'éthanol est maintenu sous agitation pendant 1 heure. Le milieu réactionnel tourne au violet foncé. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie à moyenne pression sur silice pour donner une poudre violette. Point de fusion : 200 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) : 9,38 (s, 1H) ; 7,44 (t, 2H) ; 7,36 (d, 2H) ; 7,22 (t, 1H) ; 5,69 (s ; 1H) ; 2,94 (q, 2H) ; 1,29 (t, 3H).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 269,11$; t.r. = 9,76 min.

Exemple 68 : 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :

Une solution de 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione (1 éq.) dans l'acide acétique est traitée par du *N*-chlorosuccinimide (1,1 éq.) à température ambiante. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures avant d'être concentré, repris dans de l'éthanol et concentré de nouveau. Le résidu est purifié par chromatographie à moyenne pression sur silice pour donner une poudre violette. Point de fusion : 159 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) : 9,39 (s, 1H) ; 7,30 (t, 2H) ; 7,11 (m, 3H) ; 2,96 (q, 2H) ; 1,30 (t, 3H).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 303,01$; t.r. = 10,28 min.

Exemple 69 : 2-éthyl-5-(4-fluoroanilino)-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 67, la 4-fluoroaniline remplaçant l'aniline dans la quatrième et dernière étape. Point de fusion : 232 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) : 9,38 (s, 1H) ; 7,37 (t, 2H) ; 7,26 (t, 2H) ; 5,57 (s, 1H) ; 2,93 (q, 2H) ; 1,30 (t, 3H).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 287,09$; t.r. = 9,88 min.

γ) Exemples 70 à 102 :

Les composés des exemples 70 à 102 sont des composés de formule générale (IV).

Exemple 70 : 8-bromo-4-[2-(5-méthyl-4-imidazolylméthylthio)-éthylamino]-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite dans le brevet américain 4,565,815. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 416,0.

Exemple 71 : 8-bromo-4-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furannyl]-méthyl]thio}éthylamino-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite dans le brevet américain 4,565,815. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 459,1.

Exemple 72 : 8-bromo-4-(3-(1-imidazolyl-propylamino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

- 5 A une solution de 8-bromo-4-chloro-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (50 mg) dans un mélange de 2 ml de chloroforme et 2 ml de méthanol, on ajoute 60 µl de 1-(3-aminopropyl)imidazole et le mélange est agité une nuit à température ambiante. Après évaporation des solvants, le résidu est partagé entre le chloroforme et l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, puis, après évaporation des solvants, le
- 10 résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / méthanol 4/1 comme éluant. La fraction appropriée est isolée, extraite avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide blanc. Chromatographie sur Couche Mince (gel de silice ; chloroforme / méthanol en mélange 4/1) : $R_f = 0,32$. Spectrométrie de
- 15 masse (Electrospray) : 368,4 ; 370,1.

Les composés des exemples 73 à 80 sont préparés selon un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 72.

Exemple 73 : 8-bromo-4-[(3-pyridyl)méthylamino]-2-méthylthio-pyrazolo [1,5-a]-1,3,5-triazine

- 20 Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 353,0.

Exemple 74 : 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo [1,5-a]-1,3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 369,9 ; 371,9.

- Exemple 75 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-**
- 25 **1,3,5-triazine**

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 352,9.

Exemple 76 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridyléthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 365,0 ; 366,9.

Exemple 77 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 352,9.

Exemple 78 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,9 ; 369,9.

Exemple 79 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,9 ; 369,8.

Exemple 80 : 8-bromo-2-méthylthio-4-[4-N-méthylpipérazinyl]anilino]-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Poudre blanche. Point de fusion : 223-224 °C.

Exemple 81 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

81.1) 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

A une solution de 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (200 mg ; préparée de façon analogue à celle utilisée pour les composés des exemples 72 à 74 à partir de la 8-bromo-4-chloro-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine et de la 3-chloroaniline) dans 5 ml de chloroforme sont ajoutés 280 mg d'acide m-chloroperbenzoïque. Le mélange est agité une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué avec du chloroforme (10 ml) et est lavé avec une solution aqueuse de NaHSO₃, puis une solution aqueuse de NaHCO₃. On sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore les solvants à sec sous vide. On obtient 200 mg d'un solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 402,0 ; 404,0.

81.2) 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

A une suspension partielle de l'intermédiaire 81.1 (130 mg) dans 5 ml de chloroforme, on ajoute 2 ml de solution de R-Valinol dans du propanol (50 mg/ml). Le mélange résultant est agité une nuit à température ambiante. Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un

mélange chloroforme / acétone (9:1) comme éluant. La fraction appropriée est isolée, extraite avec un mélange chloroforme-acétone et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide brun. CCM (gel de silice ; chloroforme/acétone en mélange 9/1) : $R_f = 0,28$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 425,1 ; 427,0.

- 5 *Les composés des exemples 82 à 86 sont préparés selon un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 81.*

Exemple 82 : 8-bromo-2-(2-aminocyclohexylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Solide jaune pâle. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 436,1 ; 438,1.

- 10 **Exemple 83 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Liquide jaune-brun pâle. Spectrométrie de masse = 422,1.

Exemple 84 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

- 15 Spectrométrie de masse (Electrospray) : 424,9.

Exemple 85 : 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 451,0.

- 20 **Exemple 86 : 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 435,0.

Exemple 87 : 2,4-bis-(3-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

- 25 A une solution de 8-bromo-4-chloro-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (270 mg) dans 10 ml de chloroforme sont ajoutés 430 mg d'acide m-chloroperbenzoïque. Le mélange est agité une heure à température ambiante. 4 équivalents de 3-aminométhylpyridine sont ajoutés et le mélange est agité une nuit à température ambiante. Après dilution avec du chloroforme (20 ml) et lavage avec de l'eau, la phase organique récupérée est séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en
- 30

utilisant un mélange chloroforme / méthanol 95/5 comme éluant. La fraction appropriée est isolée, extraite avec un mélange chloroforme – méthanol et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide jaune. CCM (gel de silice ; chloroforme / méthanol en mélange 9/1) : $R_f = 0,33$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 411,2 ; 413,2.

Exemple 88 : 2,4-bis-(2-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 86. Solide jaune. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 383,1 ; 385,1.

Exemple 89 : 8-acétyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

A une solution de 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazine (110 mg) dans 15 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 213 mg $AlCl_3$, puis 90 μl de chlorure d'acétyle. Le mélange est porté à reflux durant 4 heures. Après dilution avec du chloroforme (20 ml), le mélange est acidifié avec HCl dilué, puis basifié avec une solution aqueuse de $NaHCO_3$ et la phase organique récupérée est séchée sur $MgSO_4$. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / acétone (9:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées, extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 65 mg d'un solide blanc. CCM (gel de silice ; chloroforme / acétone en mélange 9/1) : $R_f = 0,18$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 315,1.

Exemple 90 : 8-diméthylaminométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Une solution de 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (50 mg) et de chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium (2 équivalents) dans un mélange d'acétonitrile et de diméthylformamide (4:1 ; 10 ml) porté à reflux durant 4 heures. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 20 ml d'éthanol et traité avec un excès de $NaBH_4$. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, de l'acide acétique est ajouté au mélange réactionnel pour décomposer le réactif en excès. Après élimination sous vide des solvants, le résidu est partagé entre $CHCl_3$ et de l'eau. La phase organique récupérée est séchée sur $MgSO_4$. Après élimination des solvants, le résidu est soumis à une

chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (3:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 19 mg d'une poudre ocre. CCM (gel de silice ;
5 chloroforme / méthanol en mélange 3/1) : $R_f = 0,19$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 330,1.

Exemple 91 : 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

De la 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (100 mg)
10 et du chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium (4 équivalents) dans un mélange acétonitrile-diméthylformamide (4:1 ; 50 ml) est porté à reflux durant 2 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est dissous dans du tétrahydrofurane (50 ml) et 25 ml d'une solution aqueuse 0,5M d'acétate de sodium. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, la plus grande partie du tétrahydrofurane est éliminée sous vide.
15 Le résidu concentré est partagé entre du chloroforme et de l'eau. La phase organique récupérée est ensuite séchée sur $MgSO_4$ et les solvants sont sous vide pour donner la 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 9/1) : $R_f = 0,5$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 301,0.

20 **Exemple 92 : 8-morpholinométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

A une solution de 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (90 mg) et de morpholine (52 mg) dans 40 ml de dichloroéthylène contenant 1% d'acide acétique, on ajoute des tamis moléculaires 3Å (0,5 g) et
25 $Na(OAc)_3BH$ (134 mg). Le mélange obtenu est agité pendant une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat dilué avec du chloroforme (50 ml). La solution résultante est ensuite lavée avec une solution aqueuse de $NaHCO_3$ et une solution aqueuse de $NaCl$ avant d'être séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en
30 utilisant un mélange chloroforme / méthanol (9:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 26 mg d'un solide blanchâtre. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 9/1) : $R_f = 0,19$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 372,2.

Exemple 93 : 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Un mélange de 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (70 mg), d'oxoindole (64 mg) et d'une goutte de pipéridine dans 50 ml d'éthanol est porté à reflux pendant 7 heures. Après retour à température ambiante, un solide jaune est récupéré par filtration et séché. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 9/1 : R_f = 0,49). Spectrométrie de masse (Electrospray) : 416,2.

Exemple 94 : 8-(guanidinoaminométhylène)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 93, l'oxoindole étant remplacé par le bicarbonate de l'aminoguanidine. Solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 359,2.

Exemple 95 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'intermédiaire 81.1. Poudre jaune foncé. Point de fusion : 70-71 °C.

Exemple 96 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-chloroanilino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Il s'agit de l'intermédiaire 81.1.

Exemple 97 : 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-[3-(1-imidazolyl)propylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 93, la 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine étant remplacée par la 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-(1-imidazolyl)propylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine. Solide jaune. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 433,2.

Exemple 98 : 8-cyano-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé en chauffant à reflux un mélange contenant le composé de l'exemple 91 (1 équivalent), du chlorhydrate d'hydroxylamine (2 équivalents), du

formate de sodium (10 équivalents) et de l'acide formique (100 équivalents) (cf. *J. Chem. Soc.* (1965), 1564). Solide jaune pâle. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 298,2.

Exemple 99 : 8-(N-méthylpipérazinométhyl)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 92, la morpholine étant remplacée par la N-méthylpipérazine. Solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 385,4 ; 386,4.

Exemple 100 : 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

A une solution de 4-chloro-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (2,0 g) dans 40 ml de chloroforme et 14 ml de méthanol, on ajoute de la 3-aminométhylpyridine (3,0 g). Le mélange obtenu est agité pendant une nuit à température ambiante. Après évaporation des solvants à sec sous vide, le résidu est partagé entre du chloroforme et de l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et les solvants sont évaporés à sec sous vide. Le mélange résiduel est soumis à une chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / méthanol (19:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 1,47 g d'un solide blanc. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 19/1) : $R_f = 0,58$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 273,1.

Exemple 101 : 2-méthylthio-8-nitro-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Du nitrate cuprique (70 mg) est ajouté à une suspension de 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (50 mg ; composé de l'exemple 100) dans 6 ml d'anhydride acétique. Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit avant d'être partagé entre du chloroforme et une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et les solvants sont évaporés à sec sous vide. Le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (15:1) comme éluant. La fraction appropriée est isolée et extraite avec le mélange chloroforme méthanol. Une fois les solvants évaporés à sec sous vide, on obtient le produit attendu sous la forme d'un solide blanchâtre. Chromatographie sur couche mince (gel de silice ; mélange chloroforme-méthanol 9:1) : $R_f = 0,46$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 318,1.

Exemple 102 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

102.1) *8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine*

- 5 A une solution de chlorhydrate de 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (100 mg) dans un mélange éthanol-eau (1:1 ; 50 ml), on ajoute 100 mg d'oxone. Après 15 minutes, on dilue le mélange avec de l'eau (20 ml), on ajoute NaHCO₃ afin de rendre le milieu basique et on extrait avec un mélange chloroforme-méthanol (9:1). La phase organique est séchée (MgSO₄) et les solvants
10 sont éliminés pour donner le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (100 mg). Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,2 ; 369,2.

102.2) *8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine*

- Un mélange de l'intermédiaire 33.1 (100 mg) et de R-valinol (2 éq. ; 60 mg) dans 3 ml
15 de CH₃CN est porté à reflux pendant 3 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est repris dans un mélange chloroforme-méthanol (9:1 ; 30 ml), lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl puis séché sur MgSO₄. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide et le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (19:1) comme éluant. La
20 fraction appropriée est isolée et extraite à l'aide du mélange chloroforme-méthanol. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide amorphe blanchâtre (50 mg). Chromatographie sur couche mince (gel de silice ; mélange chloroforme-méthanol 9:1) : R_f = 0,32. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 406,2 ; 408,2.

ETUDES PHARMACOLOGIQUES

- 25 Afin d'illustrer l'utilité de l'invention, on étudiera l'effet d'un traitement sur une lignée tumorale de cellules humaines coliques HT29 par le dihydromikanolide (A₁) ou le chlorhydrate de 2-naphtylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-c]oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle (A₂) en association avec les agents anti-cancéreux suivants :

- 30 - le cis-platine (composé B₁) ;

- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine (composé **B₂**) ;
- 8-bromo-2-(1*R*-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (composé **B₃**) ;
- 5 - 4-(2-bromophényl)-1-(2-(1-((4-cyano-3-méthoxy)phénylméthyl)imidazo-5-yl)-1-oxoéthyl)-1,2-dihydro-8-fluoroimidazol[1,2a][1,4]-benzodiazépine (composé **B₄**) ;
et
- chlorhydrate de 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione (composé **B₅**).

10 1) Procédures

Lignée cellulaire

La lignée cellulaire HT-29 (cellules humaines de cancer du colon) a été acquise auprès de American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA).

Mesure de la prolifération cellulaire in vitro

- 15 Les cellules HT-29 (4000 cellules/puits) sont cultivées en plaques 96.
Au jour 0, ces cellules sontensemencées dans 90 µl de milieu de Eagle modifié par Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) complété avec 10% de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), 50000 unités/l de pénicilline et 50 mg/l de streptomycine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), et 2 mM
- 20 de glutamine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France).
Les cellules ont été traitées simultanément avec des concentrations des composés à tester seuls ou en association pendant 120 heures.
A la fin de cette période, la quantification de la prolifération cellulaire est évaluée par test colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolium WST1 par les
- 25 déhydrogénases mitochondriales dans les cellules vivantes conduisant à la formation de formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces tests sont effectués quatre fois avec 6 déterminations pour chaque produit seul et pour chaque association testée. Ceci permet de déterminer le nombre de cellules vivantes à la fin de chaque traitement.

2) Résultats :

Les résultats obtenus pour les associations testées sont reportés dans les tableaux I à VI figurant ci-après.

5 Les résultats reportés dans les tableaux, montrent que les produits comprenant le dihydromikanolide en association avec le composé **B₁** ou le composé **B₂** sont capables d'inhiber la prolifération *in vitro* des cellules tumorales humaines HT29 de manière plus importante que les produits séparés. Il en est de même pour l'analogue du dihydromikanolide testé avec les composés **B₂**, **B₃**, **B₄** et **B₅**.

	A ₁ (5 µg/ml)	B ₁ (6,25 µM)	A ₁ (5 µg/ml) + B ₁ (6,25 µM)
% de cellules vivantes	61	48	22

Tableau I

	A ₁ (5 µg/ml)	B ₂ (25 µM)	A ₁ (5 µg/ml) + B ₂ (25 µM)
% de cellules vivantes	64	37	13

Tableau II

	A ₂ (5 µM)	B ₂ (25 µM)	A ₂ (5 µM) + B ₂ (25 µM)
% de cellules vivantes	67	64	16,9

Tableau III

	A ₂ (5 µM)	B ₃ (100 nM)	A ₂ (5 µM) + B ₃ (100 nM)
% de cellules vivantes	72	104	34

Tableau IV

	A ₂ (5 µM)	B ₄ (5 µM)	A ₂ (5 µM) + B ₄ (5 µM)
% de cellules vivantes	55	93	33

Tableau V

	A ₂ (5 µM)	B ₄ (5 µM)	A ₂ (5 µM) + B ₄ (5 µM)
% de cellules vivantes	55	78	8

Tableau VI

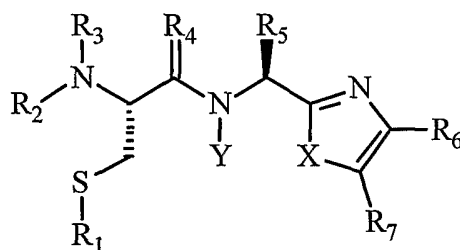
Revendications

1. Produit comprenant au moins du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci, éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, en association avec au moins un autre agent anti-cancéreux pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer.
5
 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent anti-cancéreux associé au mikanolide, au dihydromikanolide ou à un analogue de ceux-ci possède un autre mécanisme d'action que ledit mikanolide, dihydromikanolide ou analogue.
 3. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est
10 choisi parmi des inhibiteurs enzymatiques, des inducteurs d'apoptose, des agents alkylants, des agents anti-métaboliques, des agents de différenciation, des poisons du fuseau cellulaire, des inhibiteurs d'angiogénèse, des anti-hormones ou des antagonistes des récepteurs stéroïdiens, des anti-oxydants, des agents anti-sens, des agents anti-p53, des agents de chimoprévention, des antibiotiques ou des agents anti-viraux, des agents
15 immunothérapeutiques et des anti-corps.
 4. Produit selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est choisi parmi des inhibiteurs enzymatiques et des agents alkylants.
 5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est un inhibiteur enzymatique choisi parmi les inhibiteurs de topoisomérases.
 - 20 6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'inhibiteur de topoisomérases est choisi parmi les analogues de la camptothécine.
 7. Produit selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'analogue de la camptothécine est choisi parmi les composés suivants :
 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione ;
25
 - (5*R*)-1-[9-chloro-5-éthyl-5-hydroxy-10-méthyl-3,15-dioxo-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-12-ylméthyl]-4-méthyl-hexahydropyridine ;
- et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

8. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'analogue de la camptothécine est la (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

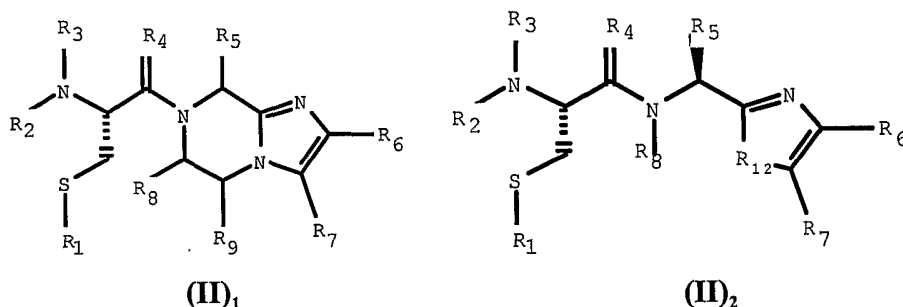
5 9. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'analogue de la camptothécine est la (5*R*)-1-[9-chloro-5-éthyl-5-hydroxy-10-méthyl-3,15-dioxo-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-12-ylméthyl]-4-méthyl-hexahydropyridine.

10 10. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'inhibiteur enzymatique est un inhibiteur de transduction de protéine G hétérotrimérique répondant à la formule générale (II)



(II)

correspondant aux sous-formules (II)₁ ou (II)₂ :



dans lesquelles :

X représente R₁₂ et Y représente R₈, ou X et Y complètent un cycle à 6 chaînons, l'ensemble X-Y représentant le radical -CH(R₈)-CH(R₉)- ;

- 5 R₁ représente H, un radical alkyle ou alkylthio inférieur ;
- R₂ et R₃ représentent indépendamment H ou un radical alkyle inférieur ;
- R₄ représente H₂ ou O ;
- R₅ représente H, ou l'un des radicaux alkyle inférieur, cycloalkylalkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétérocycle ou
- 10 hétérocycle alkyle inférieur, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un radical alkyle inférieur, -O-R₁₀, -S(O)_mR₁₀ (m représentant 0, 1, ou 2), -N(R₁₀)(R₁₁), -N-C(O)-R₁₀, -NH-(SO₂)-R₁₀, -CO₂-R₁₀, C(O)-N(R₁₀)(R₁₁), et -(SO₂)-N(R₁₀)(R₁₁) ;
- R₆ et R₇ représentent indépendamment H, un radical -C(O)-NH-CHR₁₃-CO₂R₁₄, ou
- 15 l'un des radicaux alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétérocycle ou hétérocycle alkyle inférieur, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy inférieur, N(R₁₀)(R₁₁), COOH, CON(R₁₀)(R₁₁), et halo, ou R₆ et R₇ forment ensemble un radical aryle ou un hétérocycle ;
- 20 R₈ et R₉ représentent indépendamment, H, ou l'un des radicaux alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétérocycle ou hétérocycle alkyle inférieur, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy inférieur, N(R₁₀)(R₁₁), COOH, CON(R₁₀)(R₁₁) et halo, ou R₈ et R₉ forment ensemble un radical aryle ou un hétérocycle ;
- 25 R₁₀ et R₁₁, représentent indépendamment H, un radical aryle ou hétérocycle, ou un radical alkyle, arylalkyle ou hétérocycle alkyle inférieur ;

R_{12} représente NR_9 , S, ou O ;

R_{13} représente un radical alkyle inférieur éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux alkyle inférieur, $-OR_{10}$, $-S(O)_mR_{10}$ (m représentant 0, 1, ou 2) et $-N(R_{10})(R_{11})$;

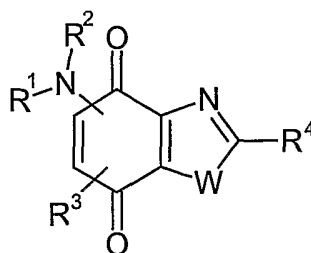
5 R_{14} représente H ou un radical alkyle inférieur ;

ou est un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé de formule générale (II).

11. Produit selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'inhibiteur de transduction de protéine G hétérotrimérique est choisi parmi :

- 10 - la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-(2-méthylphényl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ;
- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ;
- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(phénylméthoxy)méthyl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ;
- 15 - la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(1-phénylméthoxy)éthyl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ;
- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(phénoxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine ;
- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(phénoxyéthyl)-
20 5,6,7,8-tétrahydro-imidazo[1,2a]pyrazine, ou sa forme dimérique ;
- la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(phénylesulfonyléthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-imidazo[1,2a]pyrazine ;
- et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

25 12. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est un inhibiteur de phosphatase Cdc25 de formule générale (III)



(III)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$,

5 R^1 pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

10 Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^7-$,

15 $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ et $-S-$, R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un
20 radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $NR^{10}R^{11}$, R^9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{10} et R^{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5
25 atomes de carbone,

R^5 et R^6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R^5 et R^6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis
30 indépendamment parmi les radicaux $-CR^{12}R^{13}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{14}-$, R^{12} et R^{13} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{14} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un
35 radical alkyle ou alkoxy,

R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{15}R^{16}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{17}-$, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ;

R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical $NR^{24}R^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle, R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{28}-$, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle, R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

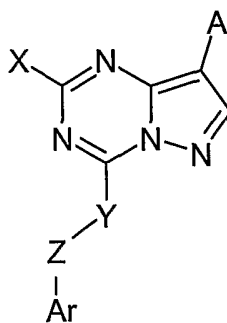
- ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{34}$ -, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ; et

W représente O ou S ;

- ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (III) définie ci-dessus.

13. Produit selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'inhibiteur de phosphatase Cdc25 est choisi parmi la 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione et ses pharmaceutiquement acceptables.

14. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est un inhibiteur de kinases dépendantes des cyclines (CDK) et/ou de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) répondant à la formule générale (IV)



(IV)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

- A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle ou hétéroaralkylcarbonyle, ou encore un radical $-L-NR^1R^2$ dans lequel L représente un radical alkylène et R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^1 et R^2 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons,

les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^3-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^3 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthio ou
5 aralkylthio, ou encore un radical NR^4R^5 dans lequel R^4 représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R^4
10 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R^5 représente un atome d'hydrogène, ou alors R^4 et R^5 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^6 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un
15 atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

Y représente NH ou un atome d'oxygène ;

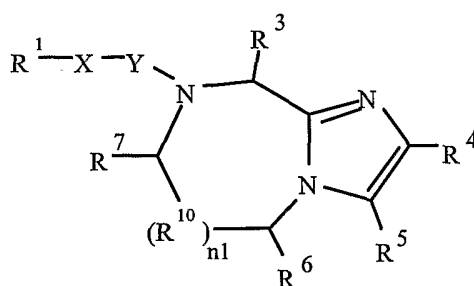
Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par
20 des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical NR^7R^8 dans lequel R^7 et R^8 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R^7 et R^8 pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe
25 composé de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$, $-\text{S}-$ et $-\text{O}-$, R^9 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle
30 hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (IV) définie ci-dessus.

15. Produit selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'inhibiteur de CDK et/ou GSK-3 est choisi parmi la 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine, la 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

16. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est un inhibiteur de farnésyltransférases répondant à la formule générale (V)



(V)

dans laquelle :

n1 représente 0 ou 1;

- 10 X représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, $(CHR^{11})_{n3}(CH_2)_{n4}Z(CH_2)_{n5}$;

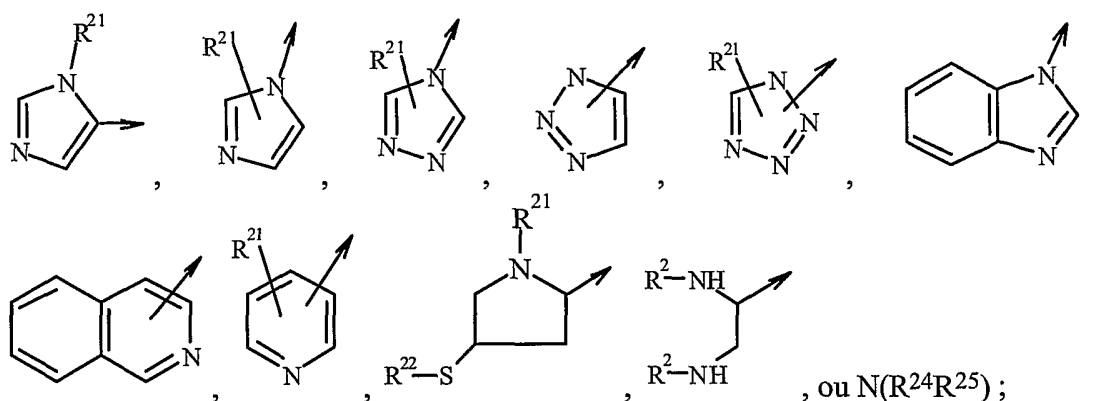
Z représentant O, N(R¹²), S, ou une liaison ;

n3 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, 0 or 1;

- 15 chacun de n4 et n5 représentant, indépendamment chaque fois qu'ils intervient, 0, 1, 2, ou 3 ;

Y représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, CO, CH₂, CS, ou une liaison ;

R¹ représente l'un des radicaux



chacun de R^2 , R^{11} , et R^{12} représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en un radical
 5 (C₁₋₆)alkyle et un radical aryle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R^8 et R^{30} , chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R^3 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux
 10 (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkényle, (C₂₋₆)alkynyle, (C₃₋₆)cycloalkyle, (C₃₋₆)cycloalkyl(C₁₋₆)alkyle, (C₅₋₇)cycloalkényle, (C₅₋₇)cycloalkényl(C₁₋₆)alkyle, aryle, aryl(C₁₋₆)alkyle, hétérocyclyle, et hétérocyclyl(C₁₋₆)alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R^{30} , chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

15 chacun de R^4 et R^5 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux (C₁₋₆)alkyle, (C₃₋₆)cycloalkyle, aryle et hétérocyclyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R^{30} , chaque substituant étant choisi indépendamment des autres, ou R^4 et R^5
 20 pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment ensemble un radical aryle ;

R^6 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux
 25 (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkényle, (C₃₋₆)cycloalkyle, (C₃₋₆)cycloalkyl(C₁₋₆)alkyle, (C₅₋₇)cycloalkényle, (C₅₋₇)cycloalkényl(C₁₋₆)alkyle, aryle, aryl(C₁₋₆)alkyle, hétérocyclyle et hétérocyclyl(C₁₋₆)alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux OH, (C₁₋₆)alkyle, (C₁₋₆)alkoxy, -N(R^8R^9), -COOH, -CON(R^8R^9) et halo, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R⁷ représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, =O, =S, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkényle, (C₃₋₆)cycloalkyle, (C₃₋₆)cycloalkyl(C₁₋₆)alkyle, (C₅₋₇)cycloalkényle, (C₅₋₇)cycloalkényl(C₁₋₆)alkyle, aryle, aryl(C₁₋₆)alkyle, 5 hétérocyclyle et hétérocyclyl(C₁₋₆)alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux OH, (C₁₋₆)alkyle, (C₁₋₆)alkoxy, -N(R⁸R⁹), -COOH, -CON(R⁸R⁹) et halo, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

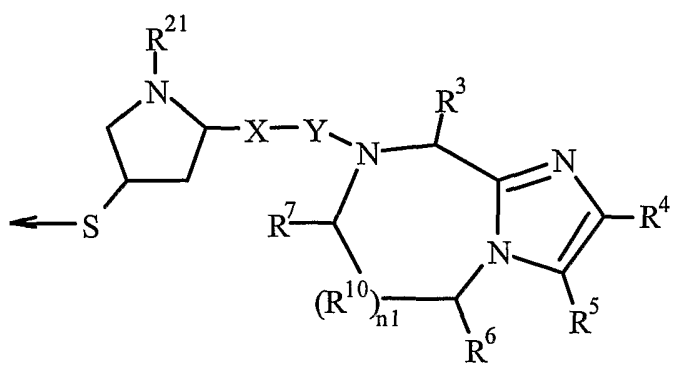
chacun de R⁸ et R⁹ représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, 10 (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkényle, (C₂₋₆)alkynyle, aryle, or aryl(C₁₋₆)alkyle ;

R¹⁰ représente C ;

ou bien, lorsque n₁ = 0, R⁶ and R⁷ peuvent être pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés pour former un radical aryle ou cyclohexyle ;

R²¹ représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical 15 optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux (C₁₋₆)alkyle et aryl(C₁₋₆)alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R⁸ et R³⁰, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R²² représente H, (C₁₋₆)alkylthio, (C₃₋₆)cycloalkylthio, R⁸-CO-, ou un substituant de 20 formule



chacun de R²⁴ et R²⁵ représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, (C₁₋₆)alkyle ou aryl(C₁₋₆)alkyle ;

R³⁰ représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, (C₁₋₆)alkyle, -O-R⁸, -S(O)_{n6}R⁸, -S(O)_{n7}N(R⁸R⁹), -N(R⁸R⁹), -CN, -NO₂, -CO₂R⁸, -CON(R⁸R⁹), 25 -NCO-R⁸, ou halogène,

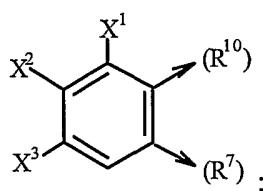
chacun de n_6 et n_7 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, 0, 1 ou 2 ;

ledit radical hétérocyclyle étant azépinyle, benzimidazolyle, benzisoxazolyle, benzofurazanyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzofuryl, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromanyl, cinnoliny, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzothiényl, dihydrobenzothiopyranyl, dihydrobenzothio-pyranyl sulfone, furyl, imidazolidinyle, imidazolinyle, imidazolyle, indolinyle, indolyle, isochromanyl, isoindolinyle, isoquinolinyle, isothiazolidinyle, isothiazolyle, isothiazolidinyle, morpholinyle, naphthyridinyle, oxadiazolyle, 2-oxoazépinyle, 2-oxopipérazinyle, 2-oxopipéridinyle, 2-oxopyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, pyridyle, pyridyl-N-oxyde, quinoxaliny, tétrahydrofuryl, tétrahydroisoquinolinyle, tétrahydro-quinolinyle, thiamorpholinyle, thiamorpholinyle sulfoxyde, thiazolyle, thiazolinyle, thiénofuryl, thiénothiényl ou thiényl ;

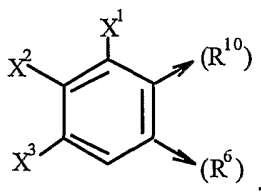
ledit radical aryle étant phényle ou naphthyle ;

étant entendu que :

lorsque $n_1 = 1$, R^{10} est C et R^6 représente H, alors R^{10} et R^7 peuvent former, pris ensemble, le radical

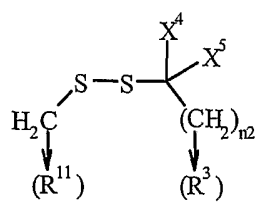


ou lorsque $n_1 = 1$, R^{10} est C, et R^7 est =O, -H, ou =S, alors R^{10} et R^6 peuvent former, pris ensemble, le radical



avec chacun de X^1 , X^2 , et X^3 représentant, indépendamment, H, un atome halogène, $-NO_2$, $-NCO-R^8$, $-CO_2R^8$, $-CN$, ou $-CON(R^8R^9)$; et

lorsque R^1 est $N(R^{24}R^{25})$, alors n_3 représente 1, chacun de n_4 et n_5 représente 0, Z est une liaison, et R^3 et R^{11} peuvent former, pris ensemble, le radical



avec $n2$ représentant un entier de 1 à 6, et chacun de X^4 et X^5 représentant, indépendamment, H, (C_{1-6}) alkyle ou aryle, ou X^4 et X^5 formant, pris ensemble, un radical (C_{3-6}) cycloalkyle ;

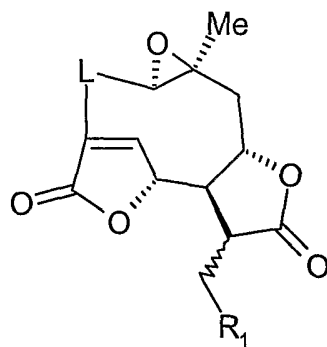
ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de **formule générale (V)**
 5 définie ci-dessus.

17. Produit selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'inhibiteur de farnésyltransférases est choisi parmi la 1-(2-(1-((4-cyano)phénylméthyl)imidazol-4-yl)-1-oxoéthyl-2,5-dihydro-4-(2-méthoxyphényl)imidazo[1,2c][1,4]benzodiazépine et la 4-(2-bromophényl)-1-(2-(1-((4-cyano-3-méthoxy)phénylméthyl)-imidazo-5-yl)-1-oxoéthyl)-1,2-dihydro-8-fluoro-imidazo[1,2a][1,4]-benzodiazépine, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

18. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est choisi parmi la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine, le cisplatine, 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine, la 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine, la 1-(2-(1-((4-cyano)phénylméthyl)imidazol-4-yl)-1-oxoéthyl-2,5-dihydro-4-(2-méthoxyphényl)imidazo[1,2c][1,4]benzodiazépine, la 4-(2-bromophényl)-1-(2-(1-((4-cyano-3-méthoxy)phénylméthyl)-imidazo-5-yl)-1-oxoéthyl)-1,2-dihydro-8-fluoro-imidazo[1,2a][1,4]-benzodiazépine et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

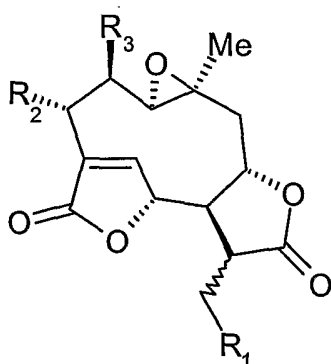
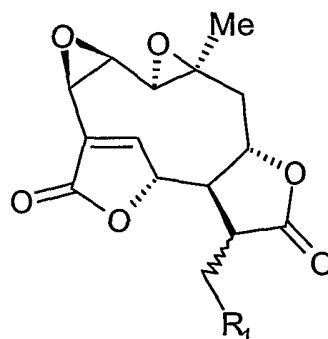
19. Produit selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est choisi parmi la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2a]pyrazine et le cis-platine.

20. Produit selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisé en ce qu'il comprend un analogue du mikanolide ou du dihydromikanolide choisi parmi les composés répondant à la formule générale (I) :



(I)

correspondant aux sous-formules générales (I)₁ et (I)₂

(I)₁(I)₂

dans lesquelles

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical SR₄ ou NR₄R₅ ;

R₂ représente SR₆ ou NR₆R₇ ;

5 R₃ représente OH, O(CO)R₁₄, OSiR₁₅R₁₆R₁₇, O(CO)OR₁₈ ou O(CO)NHR₁₈ ;

R₄ et R₆ représentent, indépendamment, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy,

10 R₅ et R₇ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy,

R₄ et R₅ pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux -CR₈R₉-,
15

- NR₁₀-, -O- et -S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi parmi -O- ou -S- dans ledit hétérocycle,
- et R₆ et R₇ pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux
- 5 -CR₁₁R₁₂-, -NR₁₃-, -O- et -S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi parmi -O- ou -S- dans ledit hétérocycle,
- R₈, R₁₀, R₁₁ et R₁₃ représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxycarbonyle ou aralkyle,
- R₉ et R₁₂ représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome
- 10 d'hydrogène ou chacun de R₉ et R₁₂ pouvant former avec respectivement R₈ et R₁₁ un radical -O-(CH₂)₂-O- attaché de part et d'autre à l'atome de carbone qui le porte, un tel radical n'étant présent toutefois qu'une fois au maximum par radical NR₄R₅ ou NR₆R₇,
- représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- 15 R₁₄ représente un radical alkyle, cycloalkyle ou adamantyle ou l'un des radicaux aryle, hétéroaryle, aralkyle ou hétéroaralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle, haloalkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, alkylthio ou phényle,
- ou encore R₁₄ est tel que R₁₄-COOH représente un acide aminé naturel ou l'énantiomère
- 20 optique d'un tel acide aminé ;
- R₁₅, R₁₆ et R₁₇ représentent, indépendamment, un radical alkyle ou un radical phényle ;
- R₁₈ représente un radical alkyle, cycloalkyle ou adamantyle ou l'un des radicaux aryle, hétéroaryle, aralkyle ou hétéroaralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux
- 25 alkyle, haloalkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, alkylthio ou phényle ;
- étant entendu toutefois que lorsque les composés répondent à la sous-formule générale (I)₂, alors R₁ ne représente pas un atome d'hydrogène ;
- ou est un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (I).
21. Produit selon la revendication 20, caractérisé en ce que l'analogue du mikanolide ou
- 30 du dihydromikanolide est choisi parmi :
- 12-diisopropylaminométhyl-7-méthyl-3,6,10,15-tétraoxapentacyclo
[12.2.1.0^{2,4}.0^{5,7}.0^{9,13}]heptadéc-1(17)-ène-11,16-dione ;

- 12-diméthylamino-3-diméthylaminométhyl-11-hydroxy-8-méthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 12-benzyl(méthyl)amino-3-benzyl(méthyl)aminométhyl-11-hydroxy-8-méthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 5 - 11-hydroxy-8-méthyl-12-morpholino-3-morpholinométhyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 12-diméthylamino-11-hydroxy-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 11-hydroxy-3,8-diméthyl-12-(4-méthylpipéridino)-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 10 - 11-hydroxy-3,8-diméthyl-12-pyrrolidino-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 1-[11-hydroxy-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-12-yl]-
- 15 4-pipéridinecarboxylate d'éthyle ;
- 12-(4-benzylpipéridino)-11-hydroxy-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 11-hydroxy-3,8-diméthyl-12-pipéridino-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 20 - 12-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]déc-8-yl)-11-hydroxy-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 11-hydroxy-3,8-diméthyl-12-morpholino-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 11-(tert-butyl)diméthylsiloxy)-12-diméthylamino-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- 25 - acétate de 3,8-diméthyl-12-(4-méthylpipéridino)-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 3,8-diméthyl-12-(4-méthylpipéridino)-4,14-dioxo-11-phénylcarbonyloxy-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène ;
- 30 - 3,8-diméthyl-12-(4-méthylpipéridino)-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-ylcarbonate d'éthyle ;
- 11-hydroxy-12-isobutylsulfanyl-3-isobutylsulfanylméthyl-8-méthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;

- 11-hydroxy-12-isobutylsulfanyl-3,8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ;
- benzoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 5 - acétate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- cyclohexanecarboxylate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 4-fluorobenzoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-10 5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- heptanoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 4-(trifluorométhyl)benzoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 15 - 2-thiophèncarboxylate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 3,3-diméthylbutanoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 1-benzothiophène-2-carboxylate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-20 5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 2-furoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 5-nitro-2-furoate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 25 - 2-thiénylacétate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- phénoxyacétate de 12-(diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadéc-13(16)-èn-11-yle ;
- 4-*tert*-butylphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-30 2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- thién-2-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;

- 2-méthoxyphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- 2(méthylthio)phénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- 5 - 2-éthoxyphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- thién-3-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- 1-benzothién-3-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- 10 - *N*-(*ter*-butoxycarbonyl)glycinate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- thién-3-ylacétate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- 15 - 1-benzothién-3-ylacétate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- thiophène-3-carboxylate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- 5-phénylthién-2-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- 20 - 1-adamantylocarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- 2-naphtylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- 25 - 2-*tert*-butyl-6-méthylphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- 2,5-diméthoxyphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle ;
- et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.
- 30 **22.** Produit selon la revendication 21, caractérisé en ce que l'analogue du mikanolide ou du dihydromikanolide est le 2-naphtylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3,2-*c*]oxiréno[*f*]oxacycloundécin-9-yle, et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

23. Produit selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisé en ce qu'il comprend du dihydromikanolide.

24. Produit selon l'une des revendications 1 à 23, caractérisé en ce que le traitement vise un cancer choisi parmi les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du poumon, du colon, du sein, du cervix uteri, du *corpus endometrium*, des ovaires, de la prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin et les myélomes multiples.

25. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un produit selon l'une des revendications 1 à 24.