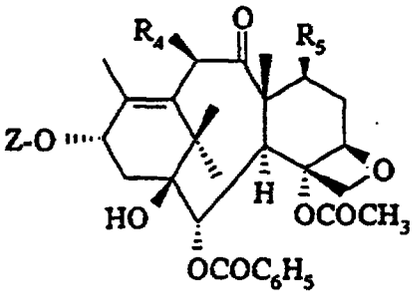
NOUVEAUX TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

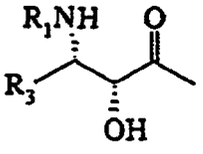
La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



(I)

dans laquelle

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



(II)

dans laquelle :

R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente :

- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle

contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical phényle ou α- ou β-naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,

- ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R_3 représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α- ou β-naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α- ou β-naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α- ou β-naphtyles,

R_4 représente un radical alcanoyloxy dont la partie alcanoyle contient 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, à l'exception du radical acétyle, alcénoyloxy dont la partie alcénoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynoyloxy dont la partie alcynoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou par un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_4 représente un radical cycloalcanoyloxy dont la partie cycloalcanoyle contient 4 à 8 atomes de carbone ou un radical cycloalcénoyloxy dont la partie cyccloalcénoyle contient 4 à 8 atomes de carbone, ou bien R_4 représente un radical benzoyloxy ou hétérocyclylcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

R_5 représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes ce carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque

partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés par R_3 sont des radicaux phényles ou α- ou β-naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluoro-méthyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α- ou β-naphtyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par R_3 sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence les radicaux R_4 représente un radical alcoyloxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cycloalcanoyloxy dont la partie cycloalcanoyle contient 4 à 8 atomes de carbone, cycloacénoyloxy dont la partie cycloalcénoyle contient 4 à 8 atomes de carbone, benzoyloxy ou hétérocyclylcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, et R_5 représente un radical alcoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitués par un radical méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, carboxy, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, cyano, carbamoyle, N-méthyl-carbamoyle, N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthyl-carbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle, N-pyrrolidinocarbonyle ou N-pipéridino-carbonyle.

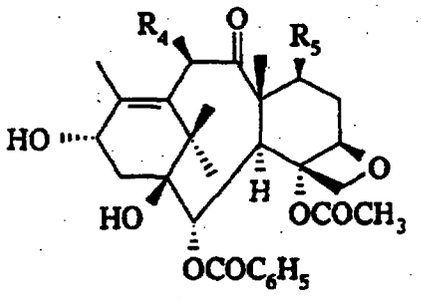
Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R_4 représente un radical alcoyloxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cycloalcanoyloxy dont la partie cycloalcanoyle contient 4 à 6 atomes de carbone, pyridylcarbonyloxy et R_5 représente un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical

R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R_4 représente un radical méthoxyacétoxy, cyclopropylcarbonyloxy, cyclopentylcarbonyloxy, pyridyl-2 carbonyloxy ou pyridyl-3 carbonyloxy et R_5 représente un radical méthoxy.

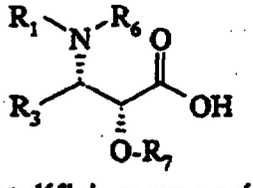
Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

Selon la présente invention, les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale :



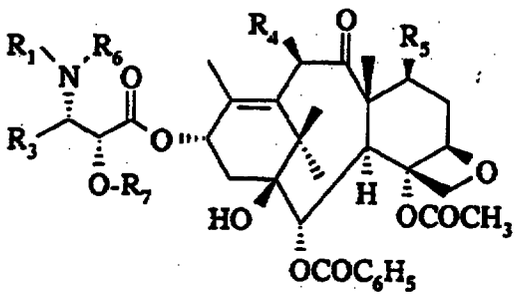
(III)

dans laquelle R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, au moyen d'un acide de formule générale :



(IV)

dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme précédemment, ou bien R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule générale :



(V)

dans laquelle R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, suivi du remplacement des groupements protecteurs représentés par R_7 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène.

L'estérification au moyen d'un produit de formule générale (XII) dans laquelle X_1 représente un radical hydroxy peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant un produit de formule générale (XII) dans laquelle X_1 représente un radical R_4-O- en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant un produit de formule géénrale (XII) dans laquelle X_1 représente un atome d'halogène, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C.

De préférence, R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons.

Lorsque R_6 représente un atome d'hydrogène, R_7 représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle,

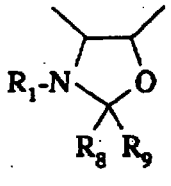
triéthylsilyle, β-triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyle ou tétrahydropyrannyle.

Lorsque R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

Le remplacement des groupements protecteurs R_7 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

1) lorsque R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C,

2) lorsque R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :

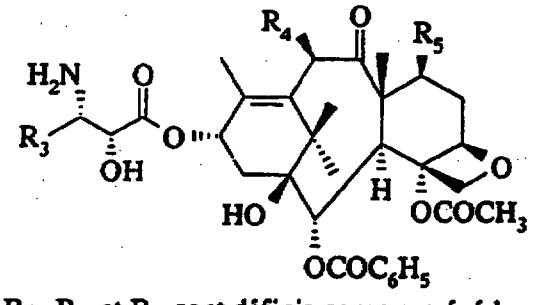


(VI)

dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, R_8 et R_9, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_8 représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de

carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R_9 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_8 et R_9 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le remplacement du groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R_1, R_8 et R_9, de la manière suivante :

a) lorsque R_1 représente un radical tert-butoxycarbonyle, R_8 et R_9, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R_8 représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R_9 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_8 et R_9 forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



(VII)

dans laquelle R_3, R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellemnt substitué, de chlorure de thénoyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

$$R_2\text{-O-CO-X} \qquad \text{(VIII)}$$

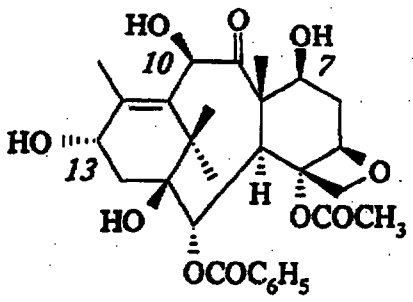
dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R_2 ou -O-CO-O-R_2, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

De préférence, le produit de formule générale (V) est traité par l'acide formique à une température voisine de 20°C pour fournir le produit de formule générale (VII).

De préférence, l'acylation du produit de formule générale (VII) au moyen d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle ou de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale (VIII) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénoyle ou furoyle ou un radical R_2O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_9 représente un atome d'hydrogène, le remplacement du groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluoro-méthanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C.

Selon l'invention, les produits de formule générale (III), c'est-à-dire les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène, R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, peuvent être obtenus à partir de la 10-désacétyl-baccatine III de formule :

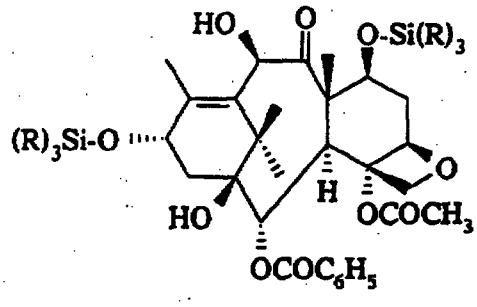


(IX)

Il peut être particulièrement avantageux de protéger sélectivement les fonctions hydroxy en positions 7 et 13, par exemple sous forme d'un di-éther silylé qui peut être obtenu par action d'un halogénure de silyle de formule générale :

$$(R)_3\text{-Si-Hal} \qquad (X)$$

dans laquelle les symboles R, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, ou un radical phényle, sur la 10-désacétyl-baccatine III pour obtenir un produit de formule générale :

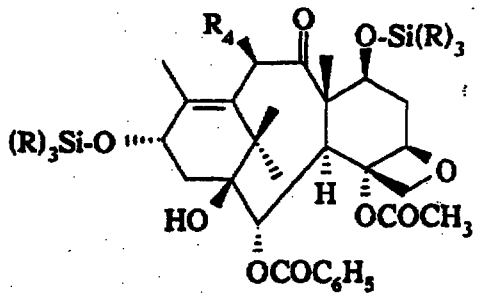


(XI)

dans laquelle R est défini comme précédemment, puis action d'un produit de formule générale :

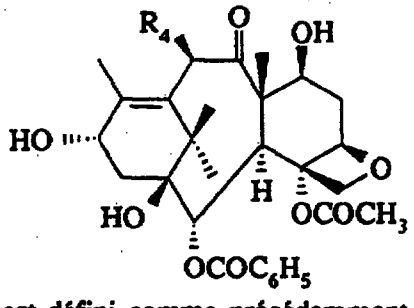
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad (XII)$$

dans laquelle R'_4 est tel que R'_4-O- est identique à R_4 défini comme précédemment mais ne peut pas représenter un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy et X_1 représente un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule générale :



(XIII)

dans laquelle R et R_4 sont définis comme précédemment, dont les groupements protecteurs silylés sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour obtenir un produit de formule générale :



(XIV)

dans laquelle R_4 est défini comme précédemment, qui est éthérifié sélectivement en position 7 par action d'un produit de formule générale :

$$R'_5\text{-}X_2 \qquad \text{(XV)}$$

dans laquelle R'_5 est tel que R'_5-O- est identique à R_5 défini comme précédemment et X_2 représente atome d'halogène ou un reste d'ester sulfurique ou sulfonique pour donner le produit de formule générale (III).

Généralement, l'action d'un dérivé silylé de formule générale (X) sur la 10-désacétyl-baccatine III est effectuée dans la pyridine ou la triéthylamine éventuellement en présence d'un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aromatique comme le benzène, le toluène ou les xylènes à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

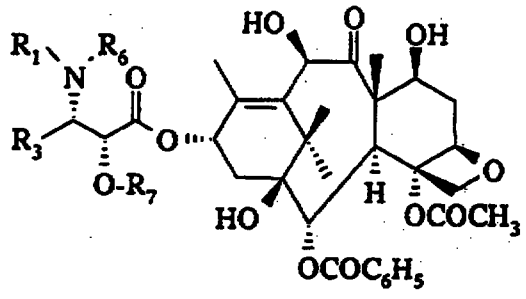
Généralement, l'action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale (XI), est effectuée, après métallation de la fonction hydroxy en position 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, un amidure de métal alcalin tel que l'amidure de lithium ou d'un alcoylure de métal alcalin tel que le butyllithium, en opérant dans un solvant organique tel que le

diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre 0 et 50°C.

Généralement le remplacement des groupements protecteurs silylés du produit de formule générale (XIII) par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide tel que l'acide fluorhydrique ou l'acide trifluoroacétique en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement associée à un solvant organique inerte tel qu'un nitrile comme l'acétonitrile ou un hydrocarbure aliphatique halogéné comme le dichlorométhane à une température comprise entre 0 et 80°C.

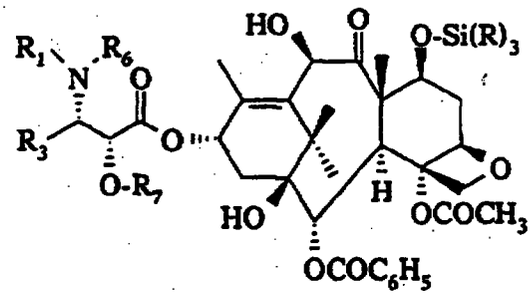
Généralement l'action d'un produit de formule générale (XV) sur un produit de formule générale (XIV) s'effectue dans les conditions indiquées précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale (XI).

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II), R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :



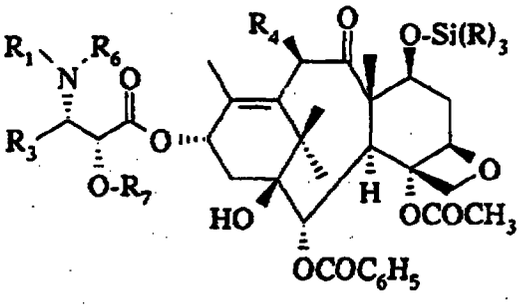
(XVI)

dans laquelle R_1, R_3, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment par silylation en position 7 au moyen d'un produit de formule générale (X) pour obtenir un produit de formule générale :



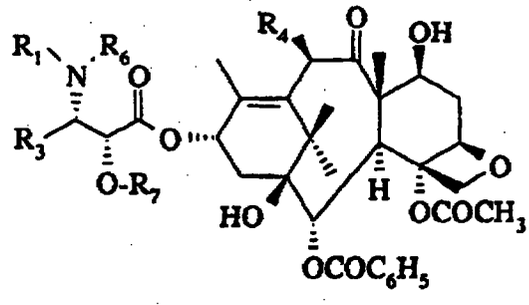
(XVII)

dans laquelle R, R_1, R_3, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, qui est fonctionnalisé en position 10 au moyen d'un produit de formule générale (XII) pour donner un produit de formule générale :



(XVIII)

dans laquelle R, R_1, R_3, R_4, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment dont le groupement protecteur silylé est remplacé par un atome d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :

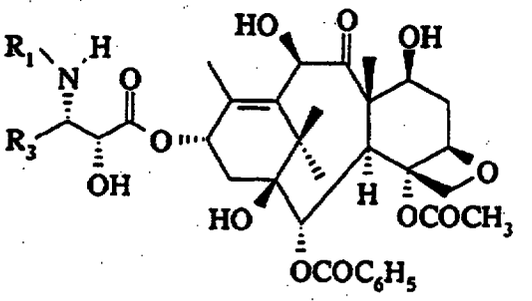


(XIX)

qui, par action d'un produit de formule générale (XV) conduit au produit de formule générale (V) dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour donner un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

Les réactions de silylation, de fonctionnalisation et de remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène sont effectuée dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus.

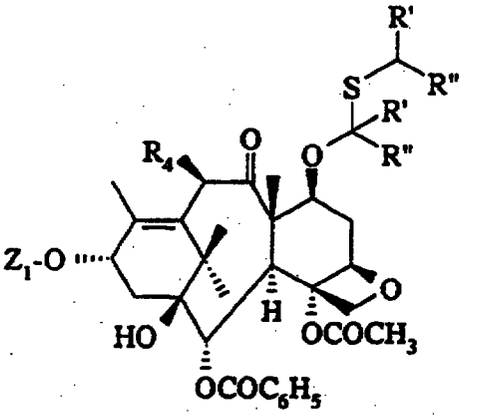
Les produits de formule générale (XVI) peuvent être obtenus dans les conditions décrites dans le brevet européen EP 0 336 841 et les demandes internationales PCT WO 92/09589 et WO 94/07878 ou à partir des produits de formule générale :



(XX)

dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme précédemment selon les méthodes connues de protection de la fonction hydroxy de la chaîne latérale sans toucher au reste de la molécule.

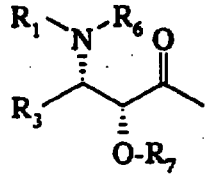
Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par action de nickel de Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone sur un produit de formule générale :



(XXI)

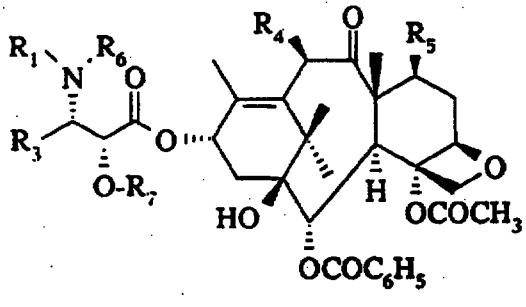
dans laquelle R_4 est défini comme précédemment et R' et R", identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, alcynyle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou cycloalcényle

contenant 3 à 6 atomes de carbone, ou bien R' et R" forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cycloacoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, et Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



(XXII)

dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme précédemment et, ou bien, R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et, ou bien, R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, R_4 est défini comme précedemment, pour obtenir un produit de formule générale :

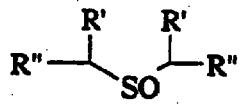


(XXIII)

suivi, lorsque Z_1 représente un radical de formule générale (XXII), c'est-à-dire lorsque le produit de formule générale (XXIII) est identique au produit de formule générale (V), du remplacement des groupements protecteurs représentés par R_6 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène dans les conditions décrites précédemment.

Généralement, l'action du nickel de Raney activé en présence de l'alcool aliphatique est effectuée à une température comprise entre -10 et 60°C.

Selon l'invention, le produit de formule générale (XXI) dans laquelle Z_1 et R_4 sont définis comme précédemment peut être obtenu par action d'un dialcoylsulfoxyde de formule générale:

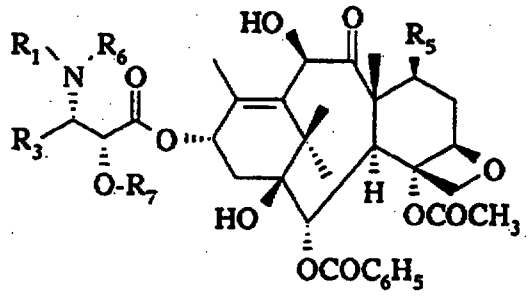


(XXIV)

dans laquelle R' et R" sont définis comme précédemment, sur un produit de formule générale (XIX).

Généralement la réaction du sulfoxyde de formule générale (XXIV), de préférence le diméthylsulfoxyde, sur le produit de formule générale (XIX) s'effectue en présence d'un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique ou d'un dérivé de l'acide acétique tel qu'un acide halogénoacétique à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 25°C.

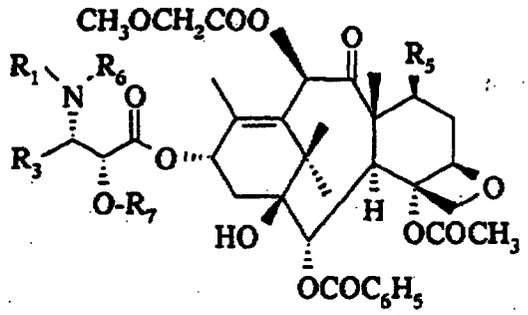
Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale :



(XXV)

dans laquelle R_1, R_3, R_5, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, en opérant dans les conditions décrites pour l'action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale (XI), suivie du remplacement des groupements protecteurs représentés par R_7 ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène dans les conditions décrites précédemment.

Le produit de formule générale (XXV) peut être obtenu par action d'un halogénure de zinc tel que l'iodure de zinc ou l'hydrazine sur un produit de formule générale :

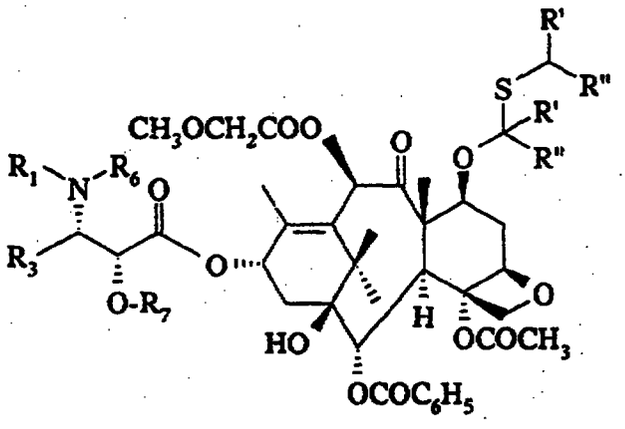


(XXVI)

dans laquelle R_1, R_3, R_5, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment.

Généralement la réaction est effectuée en opérant dans un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone tel que le méthanol ou l'éthanol à une température comprise entre 0 et 50°C.

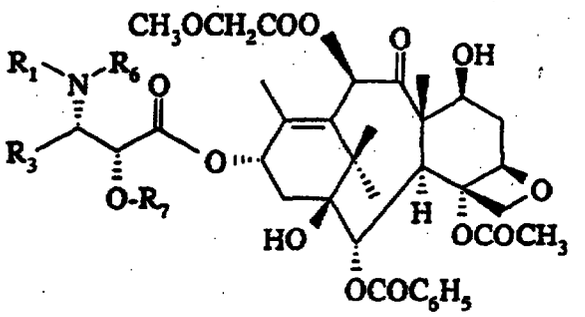
Le produit de formule générale (XXVI) peut être obtenu par action de nickel de Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone sur un produit de formule générale :



(XXVII)

dans laquelle R_1, R_3, R_6, R_7, R' et R" sont définis comme précédemment, en opérant dans les conditions décrites précédemment pour la préparation d'un produit de formule générale (I) à partir d'un produit de formule générale (XXI).

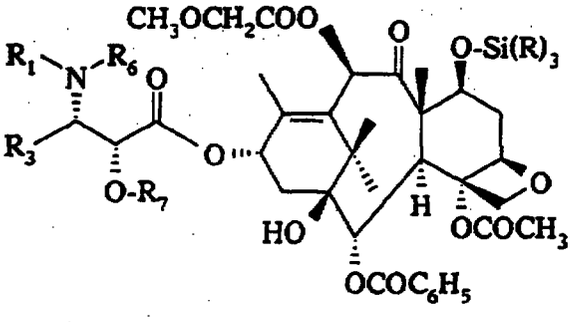
Le produit de formule générale (XXVII) peut être obtenu par action d'un sulfoxyde de formule générale (XXIV) sur un produit de formule générale :



(XXVIII)

dans laquelle R_1, R_3, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, en opérant dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un sulfoxyde de formule générale (XXIV) sur un produit de formule générale (XIX).

Le produit de formule générale (XXVIII) peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale :



(XXIX)

dans laquelle R_1, R_3, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, en opérant dans les conditions décrites précédemment pour remplacer les groupements sylilés du produit de formule générale (XIII) par des atomes d'hydrogène.

Le produit de formule générale (XXIX) peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 95/11241.

Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl.

Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX. une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) qui exprime mdr 1.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

On dissout 243 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 (pyridyl-3 carbonyl)oxy-10β taxène-11 yle-13α dans 4,5 cm3 d'une solution éthanolique 0,1N d'acide chlorhydrique à 1% d'eau. La solution ainsi obtenue est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 25 cm3 de dichlorométhane. La phase organique est séparée par décantation et lavée successivement par 2 fois 10 cm3 d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 290 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur

plaques [(gel de 1mm d'épaisseur, plaques de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)] par fractions de 80 mg (4 plaques). Après localisation aux rayons U.V. de la zone correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 10 cm3 d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient une meringue blanche que l'on repurifie selon la même technique [(2 plaques : 20 x 20 x 1 mm; éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. On obtient ainsi 132 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 (pyridyl-3 carbonyl)oxy-10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{D}_{20}$ = - 34 (c = 0,5 ; méthanol).

- spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz ; $CDCl_3$; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,30 (s, 3H : $-CH_3$ en 16 ou en 17) ; 1,35 [(s, 12H : $-C(CH_3)_3$ et $-CH_3$ en 16 ou en 17] ; 1,75 (s, 3H : $-CH_3$) ; 1,82 et 2,77 (2 mts, 1H chacun : $-CH_2-$ en 6) ; 1,97 (s, 3H : $-CH_3$) ; 2,35 (d, J = 9, 2H : $-CH_2-$ en 14) ; 2,39 (s, 3H : $-COCH_3$) ; 3,38 (d, J = 5, 1H : -OH en 2') ; 3,42 (s, 3H : $-OCH_3$) ; 3,88 (d, J = 7,5, 1H : -H en 3) ; 3,96 (dd, J = 11 et 7,5, 1H : -H en 7) ; 4,18 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : $-CH_2-$ en 20) ; 4,64 (mt, 1H : -H en 2') ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : -H en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H : -H en 3') ; 5,39 (d, J = 10, 1H : -CONH-) ; 5,70 (d, J = 7,5, 1H : -H en 2) ; 6,22 (t large, J = 9, 1H : -H en 13) ; 6,69 (s, 1H : -H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : $-C_6H_5$ en 3') ; 7,44 [(dd, J = 8,5 et 6, 1H : $-OCOC_5H_4N$(-H en 5)] ; 7,50 [(d, J = 7,5, 2H : $-OCOC_6H_5$(-H en 3 et H en 5)] ; 7,62 [(t, J = 7,5, 1H : $-OCOC_6H_5$(-H en 4)] ; 8,12 [(d, J = 7,5, 2H : $-OCOC_6H_5$ (-H en 2 et -H en 6)] ; 8,35 [(dt, J = 8,5 et 1, 1H : $-OCOC_5H_4N$(-H en 4)] ; 8,82 (dd, J = 6 et 1, 1H : $-OCOC_5H_4N$(-H en 6)] ; 9,32 (d, J = 1, 1H : $-OCOC_5H_4N$(-H en 2)].

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 (pyridyl-3 carbonyl)oxy-10β taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 46 mg d'acide pyridine-3 carboxylique dans 25 cm3 d'acétate d'éthyle anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 290 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α, 18,5 mg de diméthylamino-4 pyridine, 0,5 g de tamis moléculaire 4 Å et 112 mg de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 16 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 46 mg d'acide pyridine-2 carboxylique, 18,5 mg de diméthylamino-4 pyridine, 0,5 g de tamis moléculaire 4 Å et 112 mg de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et maintient à nouveau sous agitation pendant 24 heures puis répète ce cycle deux autres fois. Le mélange

réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 2 fois 50 cm3 d'acétate d'éthyle, les filtrats sont réunis, lavés successivement par 2 fois 10 cm3 d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et par 6 fois 20 cm3 d'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 298 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 (pyridyl-3 carbonyl)oxy-10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante

A une solution de 150 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 4 cm3 d'éthanol anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, goutte à goutte et à une température voisine de 20°C, 0,263 cm3 d'hydrazine monohydratée. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis versé dans un mélange de 100 cm3 d'acétate d'éthyle et de 50 cm3 d'eau distillée. La phase organique est séparée par décantation et on réextrait la phase aqueuse par 2 fois 50 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies lavées par 4 fois 50 cm3 d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 180 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaques [(gel de 1 mm d'épaisseur, plaques de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes)] par fractions de 90 mg (2 plaques). Après localisation aux rayons U.V. de la zone correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 10 cm3 d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 113 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-

5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,041 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β méthylthiométhoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 100 cm3 d'éthanol anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 100 cm3 d'une suspension éthanolique de nickel activé selon Raney (obtenue à partir de 80 cm3 de la suspension aqueuse commerciale à environ 50 %, par lavage successifs jusqu'à un pH voisin de 7 par 15 fois 100 cm3 d'eau distillée et par 4 fois 150 cm3 d'éthanol). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 7 jours à une température voisine de 20°C puis filtré sur verre fritté. Le verre fritté est lavé par 3 fois 100 cm3 d'éthanol, les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 821 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 75 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 5 cm3. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 228 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β

méthoxyacétoxy-10β méthylthiométhoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de le manière suivante :

A une solution de 5 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,7β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 165 cm3 de diméthylsulfoxyde anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 3,35 cm3 d'acide acétique et 11,5 cm3 d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 jours à une température voisine de 20°C puis versé dans 500 cm3 de dichlorométhane. On additionne ensuite sous bonne agitation 100 cm3 d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium jusqu'à un pH voisin de 7. Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on réextrait la phase aqueuse par 2 fois 250 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 100 cm3 d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 9,5 g d'une huile jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur 250 g de silice (0,063-0,4 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes)] en recueillant des fractions de 50 cm3. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,01 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β méthylthiométhoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,7β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 20 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-

5β,20 triéthylsilyloxy-7β hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 200 cm3 de dichlorométhane anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, goutte à goutte, à une température voisine de 0°C, 220 cm3 du complexe triéthylamine- acide fluorhydrique (1-3 en moles). Le mélange réactionnel est ensuite réchauffé jusqu'à une température voisine de 20°C, maintenu pendant 3 heures à cette température et versé dans 4 litres d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le pH du milieu réactionnel étant ainsi amené aux environs de 7. Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on extrait la phase aqeuse par 2 fois 100 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 100 cm3 d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 17,4 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,7β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 triéthylsilyloxy-7β hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 95/11241.

EXEMPLE 2

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 210 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 (pyridyl-2 carbonyl)oxy-10β taxène-11 yle-13α, on obtient 145 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 (pyridyl-2 carbonyl)oxy-10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{D}_{20} = -52$ (c = 0,5 ; méthanol).

- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; $CDCl_3$; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,31 (s, 3H : $-CH_3$ en 16 ou en 17) ; 1,37 [(s, 12H : $-C(CH_3)_3$ et $-CH_3$ en 16 ou en 17] ; 1,74 (s, 1H : -OH en 1) ; 1,78 (s, 3H : $-CH_3$) ; 1,82 et 2,78 (2 mts, 1H chacun : $-CH_2-$ en 6) ; 1,97 (s, 3H : $-CH_3$) ; 2,35 (d, J = 9, 2H : $-CH_2-$ en 14) ; 2,40 (s, 3H : $-COCH_3$) ; 3,40 (d, J = 4,5, 1H : -OH en 2') ; 3,43 (s, 3H : $-OCH_3$) ; 3,92 (d, J = 7,5, 1H : -H en 3) ; 3,98 (dd, J = 11 et 7, 1H : -H en 7); 4,20 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : $-CH_2-$ en 20) ; 4,64 (mt, 1H : -H en 2') ; 5,00 (d large, J = 10, 1H : -H en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H : -H en 3') ; 5,43 (d, J = 10, 1H : -CONH-) ; 5,73 (d, J = 7,5, 1H : -H en 2) ; 6,22 (t large, J = 9, 1H : -H en 13) ; 6,67 (s, 1H : -H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : $-C_6H_5$ en 3') ; 7,51 [(mt, 3H : $-OCOC_6H_5$(-H en 3 et H en 5) et $-OCOC_5H_4N$(-H en 5)] ; 7,61 [(t, J = 7,5, 1H : $-OCOC_6H_5$(-H en 4)] ; 7,88 [(t dédoublé, J = 8 et 1, 1H : $-OCOC_5H_4N$(-H en 4)] ; 8,12 [(d, J = 7,5, 2H : $-OCOC_6H_5$(-H en 2 et -H en 6)] ; 8,20 (d large, J = 8, 1H : $-OCOC_5H_4N$(-H en 3)] ; 8,82 (dd large J = 5 et 1, 1H : $-OCOC_5H_4N$(-H en 6)].

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 300 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α, on obtient 230 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 (pyridyl-2 carbonyl)oxy-10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

EXEMPLE 3

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 300 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α cyclopentylcarbonyloxy-10β époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α, on obtient 96 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α cyclopentylcarbonyloxy-10β époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β

oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{D}_{20}$ = - 66 (c = 0,5 ; méthanol).

- spectre de R.M.N. ^{1}H (400 MHz ; $CDCl_3$; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,25 (s, 6H : -CH_3 en 16 et en 17) ; 1,39 [s, 9H : -$C(CH_3)_3$] ; de 1,55 à 1,80 et de 1,90 à 2,10 (2 mts, 4H chacun : -CH_2- du cyclopentyl) ; 1,71 (s, 1H : -OH en 1) ; 1,75 (s, 3H : -CH_3) ; 1,82 et 2,75 (2 mts, 1H chacun : -CH_2- en 6) ; 1,93 (s, 3H : -CH_3) ; 2,33 (d, J = 9 Hz, 2H : -CH_2- en 14) ; 2,39 (s, 3H : -$COCH_3$) ; 2,95 (mt, 1H : =CH- du cyclopentyl) ; 3,38 (s, 3H : -OCH_3); 3,40 (d, J = 5, 1H : -OH en 2') ; 3,88 (d, J = 7,5, 1H : -H en 3) ; 3,91 (dd, J = 11 et 7,5, 1H : -H en 7) ; 4,19 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -CH_2- en 20) ; 4,65 (mt, 1H : -H en 2') ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : -H en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H : -H en 3') ; 5,41 (d, J = 10, 1H : -CONH-) ; 5,68 (d, J = 7,5, 1H : -H en 2) ; 6,21 (t large, J = 9, 1H : -H en 13) ; 6,45 (s, 1H : -H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C_6H_5 en 3') ; 7,51 [t, J = 7,5, 2H : -$OCOC_6H_5$ (-H en 3 et H en 5)] ; 7,63 [t, J = 7,5, 1H : -$OCOC_6H_5$ (-H en 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H : -$OCOC_6H_5$ (-H en 2 et -H en 6)].

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 300 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α, on obtient 410 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α cyclopentylcarbonyloxy-10β époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

EXEMPLE 4

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 300 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α cyclopropylcarbonyloxy-10β époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α, on obtient 130 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α

benzoyloxy-2α cyclopropylcarbonyloxy-10β époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{D}_{20}$ = -71 (c = 0,5 ; méthanol).
- spectre de R.M.N. ^{1}H (400 MHz ; $CDCl_3$, déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,00 et 1,19 (2 mts, 2H chacun : -C<u>H</u>2- du cyclopropyl) ; 1,25 (s, 3H : -C<u>H</u>3 en 16 ou en 17) ; 1,27 (s, 3H : -C<u>H</u>3 en 16 ou en 17 ; 1,39 [s, 9H : -C(C<u>H</u>3)3] ; 1,71 (s, 1H : -O<u>H</u> en 1) ; 1,75 (s, 3H : -C<u>H</u>3) ; de 1,70 à 1,90 (mt, 1H : =C<u>H</u>- du cyclopropyl) ; 1,82 et 2,75 (2 mts, 1H chacun : -C<u>H</u>2- en 6) ; 1,93 (s, 3H : -C<u>H</u>3) ; 2,33 (d, J = 9, 2H : -C<u>H</u>2- en 14) ; 2,40 (s, 3H : -COC<u>H</u>3) ; 3,35 (s, 3H : -OC<u>H</u>3) ; 3,40 (d, J = 5, 1H : -O<u>H</u> en 2') ; 3,88 (d, J = 7,5, 1H : -<u>H</u> en 3) ; 3,89 (dd, J = 11 et 7,5, 1H : -<u>H</u> en 7) ; 4,19 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -C<u>H</u>2- en 20) ; 4,65 (mt, 1H : -<u>H</u> en 2') ; 5,00 (d large, J = 10, 1H : -<u>H</u> en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H : -<u>H</u> en 3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H : -CON<u>H</u>-) ; 5,68 (d, J = 7,5, 1H : -<u>H</u> en 2) ; 6,21 (t large, J = 9, 1H : -<u>H</u> en 13) ; 6,48 (s, 1H : -<u>H</u> en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C_6<u>H</u>5 en 3') ; 7,52 [t, J = 7,5, 2H : -OCOC_6<u>H</u>5 (-<u>H</u> en 3 et <u>H</u> en 5)] ; 7,64 [t, J = 7,5, 1H : -OCOC_6<u>H</u>5 (-<u>H</u> en 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H : -OCOC_6<u>H</u>5 (-<u>H</u> en 2 et -<u>H</u> en 6)].

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 300 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13a, on obtient 435 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α cyclopropylcarbonyloxy-10β époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

<u>EXEMPLE 5</u>

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 430 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β

méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α, on obtient 164 mg de de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{D}_{20}$ = - 48 (c = 0,5 ; méthanol)
- spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz ; $CDCl_3$; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,17 (s, 3H : -$C\underline{H}_3$) ; 1,22 (s, 3H : -$C\underline{H}_3$) ; 1,35 (s, 9H : -$C(C\underline{H}_3)_3$; 1,75 (s, 3H : -$C\underline{H}_3$) ; 1,80 et 2,75 (2 mts, 1H chacun : -$C\underline{H}_2$- 6) ; 1,90 (s, 3H : -$C\underline{H}_3$) ; 2,30 (d, J = 9, 2H : -$C\underline{H}_2$- 14) ; 2,37 (s, 3H : -$COC\underline{H}_3$) ; 3,35 et 3,55 (2 s, 3H chacun : -$OC\underline{H}_3$) ; 3,40 (d, J = 5, 1H : -O$\underline{H}$ 2') ; 3,85 (d, J = 7, 1H : -$\underline{H}$ 3) ; 3,88 (dd, J = 11 et 7, 1H : -$\underline{H}$ 7) ; 4,17 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -$C\underline{H}_2$- 20) ; 4,19 et 4,27 (2 d, J = 15, 1H chacun : -$OCOC\underline{H}_2OCH_3$) ; 4,65 (mt, 1H : -$\underline{H}$ 2') ; 4,97 (d large, J = 10, 1H : -$\underline{H}$ 5) ; 5,25 (d large, J = 10, 1H : -$\underline{H}$ 3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H : -CON$\underline{H}$ -) ; 5,66 (d, J = 7, 1H : -$\underline{H}$ 2) ; 6,18 (t large, J = 9, 1H : -$\underline{H}$ 13) ; 6,52 (s, 1H : -$\underline{H}$ 10) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H : -$C_6\underline{H}_5$ 3') ; 7,51 [(t, J = 7,5, 2H : -$OCOC_6H_5$(-$\underline{H}$ 3 et $\underline{H}$ 5)] ; 7,63 [(t, J = 7,5, 1H : -$OCOC_6H_5$(-$\underline{H}$ 4)] ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : -$OCOC_6H_5$(-$\underline{H}$ 2 et $\underline{H}$ 6)].

Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des

testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émusifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants. Cependant, les compositions peuvent aussi se présenter sous forme de comprimés, de pilules, de poudres ou de granulés administrables par voie orale.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel

que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable, en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concuremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques , des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons (α, β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechloretamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de

coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées telles que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les suppresseurs adrénocoticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticostéroïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade,

son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

EXEMPLE

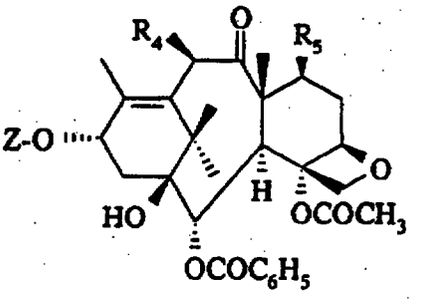
On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm3 d'Emulphor EL 620 et 1 cm3 d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm3 de sérum physiologique.

La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

* C L M S *

REVENDICATIONS

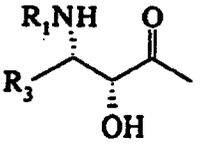
1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



(I)

dans laquelle

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



(II)

dans laquelle :

R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente :

- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou

plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical phényle ou α- ou β-naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,
- ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R_3 représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α- ou β-naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α- ou β-naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α- ou β-naphtyles,

R_4 représente un radical alcanoyloxy dont la partie alcanoyle contient 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, à l'exception du radical acétoxy, alcénoyloxy dont la partie alcénoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynoyloxy dont la partie alcynoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou par un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_4 représente un radical cycloalcanoyloxy dont la partie cycloalcanoyle contient 4 à 8 atomes de carbone ou un radical cycloalcénoyloxy dont la partie cycloalcénoyle contient 4 à 8 atomes de carbone, ou bien R_4 représente un radical benzoyloxy ou hétérocyclylcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique à 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

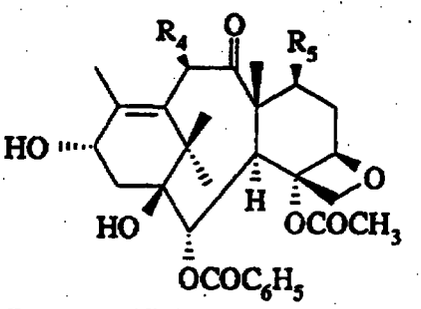
R_5 représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes ce carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque

partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles , alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R_4 représente un radical alcoyloxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cycloalcanoyloxy dont la partie cycloalcanoyle contient 4 à 8 atomes de carbone, pyridylcarbonyloxy et R_5 représente un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

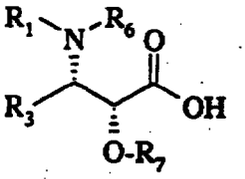
3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R_4 représente un radical méthoxyacétoxy, cyclopropylcarbonyloxy, cyclopentylcarbonyloxy, pyridyl-2 carbonyloxy ou pyridyl-3 carbonyloxy et R_5 représente un radical méthoxy.

4 - Procédé de préparation des taxoïdes selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



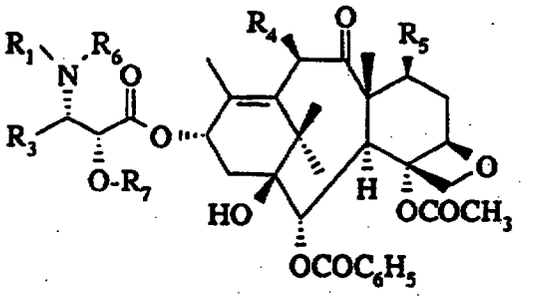
(III)

dans laquelle R_4 et R_5 sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, au moyen d'un acide de formule générale :



(IV)

dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme précédemment, ou bien R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule générale :



(V)

dans laquelle R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs représentés par R_7 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène.

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) en présence d'un agent de

condensation et d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 90°C.

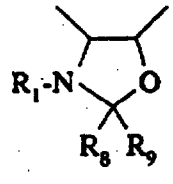
6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 90°C.

7 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 80°C.

8 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on remplace les groupements protecteurs R_7 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène en opérant, selon leur nature de la manière suivante :

1) lorsque R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène au moyen d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C,

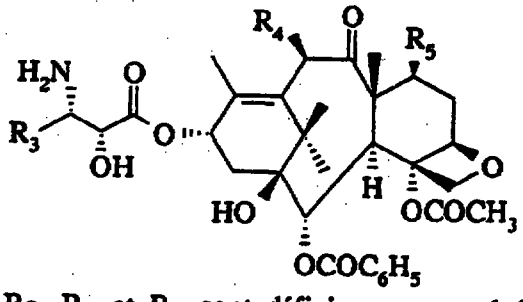
2) lorsque R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons de formule générale :



(VI)

dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, R_8 et R_9, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_8 représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R_9 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_8 et R_9 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, on remplace le groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène en opérant, selon les significations de R_1, R_8 et R_9, de la manière suivante :

a) lorsque R_1 représente un radical tert-butoxycarbonyle, R_8 et R_9, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien R_8 représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R_9 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_8 et R_9 forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, on traite l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool pour obtenir le produit de formule générale :



(VII)

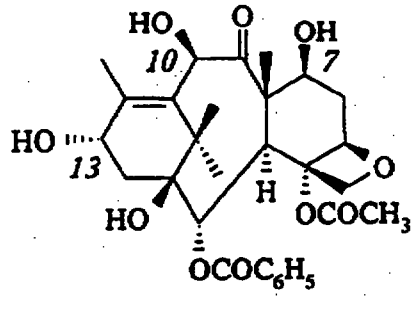
dans laquelle R_3, R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, que l'on acyle au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

R_2-O-CO-X (VIII)

dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un reste -O-R_2 ou -O-CO-O-R_2, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II),

b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénoyle ou furoyle ou un radical R_2O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_9 représente un atome d'hydrogène, on remplace le groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène en présence d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C.

9 - Procédé de préparation d'un nouveau taxoïde selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un atome d'hydrogène, R_4 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et R_5 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on traite la 10-désacétyl-baccatine III de formule :

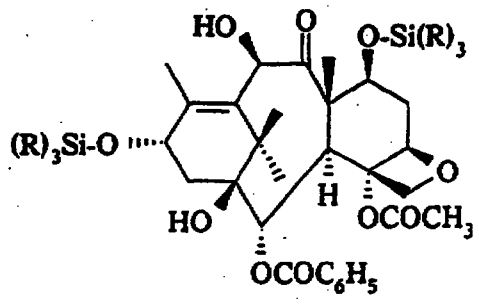


(IX)

par un halogénure de silyle de formule générale :

$(R)_3$-Si-Hal (X)

dans laquelle les symboles R, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle pour obtenir un produit de formule générale :

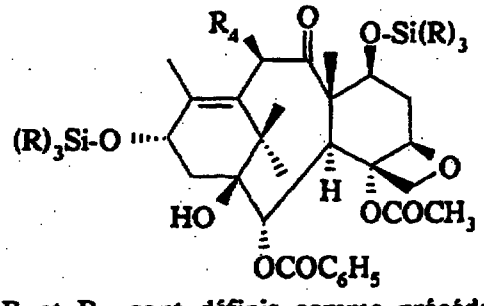


(XI)

dans laquelle R est défini comme précédemment, que l'on traite par un produit de formule générale :

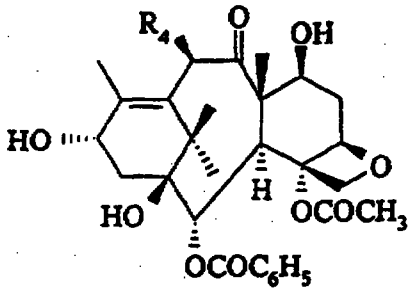
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad \text{(XII)}$$

dans laquelle R'_4 est tel que R'_4-O- est identique à R_4 défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X_1 représente un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule générale :



(XIII)

dans laquelle R et R_4 sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs silylés par des atomes d'hydrogène pour obtenir un produit de formule générale :



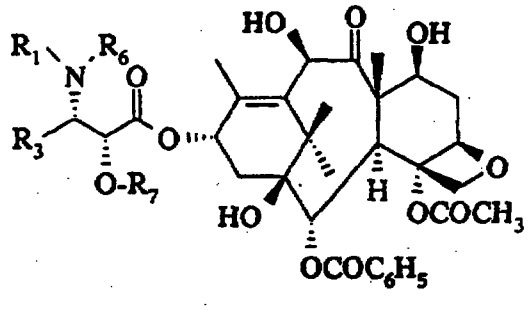
(XIV)

dans laquelle R_4 est défini comme précédemment, qui est éthérifié sélectivement en position 7 par action d'un produit de formule générale :

$$R'_5\text{-}X_2 \qquad (XV)$$

dans laquelle R'_5 est tel que R'_5-O- est identique à R_5 défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X_2 représente un reste d'ester réactif ou un atome d'halogène pour donner le produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène.

10 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II), R_4 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et R_5 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule générale :

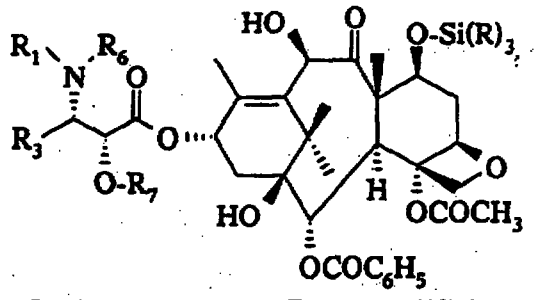


(XVI)

dans laquelle R_1, R_3, R_6 et R_7 sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4 au moyen d'un produit de formule générale :

$$(R)_3Si\text{-}Hal \quad (X)$$

dans laquelle les symboles R, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, ou un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, ou un radical phényle pour obtenir un produit de formule générale :

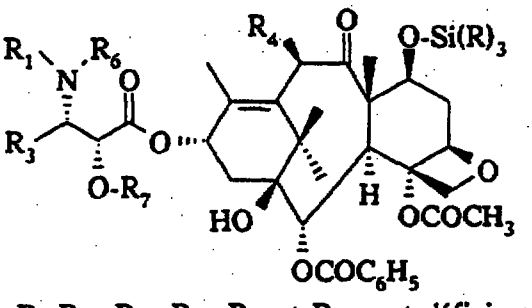


(XVII)

dans laquelle R, R_1, R_3, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, qui est fonctionnalisé en position 10 au moyen d'un produit de formule générale :

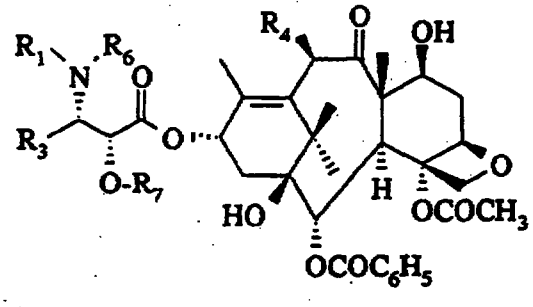
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad \text{(XII)}$$

dans laquelle R_4 est tel que R'_4-O- est identique à R_4 défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X_1 représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif pour donner un produit de formule générale :



(XVIII)

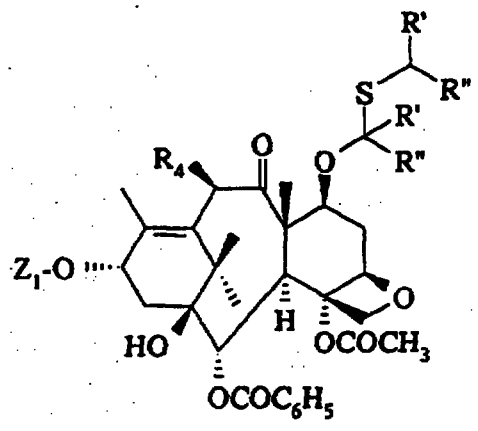
dans laquelle R, R_1, R_3, R_4, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment dont le groupement protecteur silylé est remplacé par un atome d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :



(XIX)

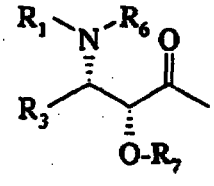
qui, par action d'un produit de formule générale (XV) conduit au produit de formule générale (V) dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour donner un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

11 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir du nickel Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou d'un éther sur un produit de formule générale :



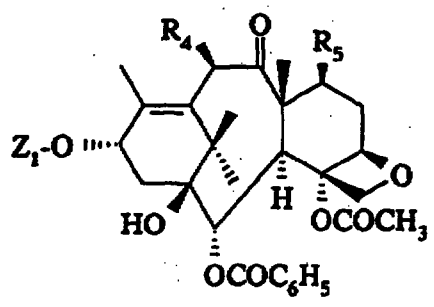
(XXI)

dans laquelle R_4 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou3, R' et R", identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 2 à 6 atomes de carbone ou cycloalcényle contenant 3 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué, ou bien R' et R" forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, et Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



(XXII)

dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3 et R_6 et R_7 sont définis comme dans la revendication 4, pour obtenir un produit de formule générale :



(XXIII)

suivi, lorsque Z_1 représente un radical de formule générale (XXII), du remplacement des groupements protecteurs représentés par R_6 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène dans les conditions de la revendication 8.

12 - Procédé de préparation selon la revendication 11 caractérisé en ce que l'on opére à une température comprise entre -10 et 60°C.

13 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α.

14 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α hydroxy-1β époxy-5β,20 méthoxy-7β cyclopropylcarbonyloxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α.

15 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α hydroxy-1β époxy-5β,20 méthoxy-7β cyclopentylcarbonyloxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α.

16 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α hydroxy-1β époxy-5β,20 méthoxy-7β (pyridyl-2)carbonyloxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α.

17 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α hydroxy-1β époxy-5β,20 méthoxy-7β (pyridyl-3)carbonyloxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α.

18 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

19 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 13 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

20 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 14 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

21 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 15 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

22 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 16 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs

23 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 17 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.