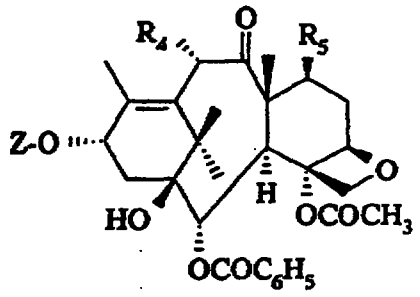
TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

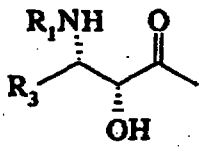
La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



(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 hydroxy ou un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoyloxy dont la partie alcanoyle contient 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, 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, alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 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 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 carbamoyloxy, N-alcoylcarbamoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, N,N-dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, 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.

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 le radical R_4 représente un radical hydroxy ou un radical alcoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcanoyloxy contenanr 2 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, carboxy, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, cyano, carbamoyle, N-méthyl-carbamoyle, N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle, N-pyrrolidinocarbonyle ou N-pipéridinocarbonyle et R_5 représente un radical alcoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

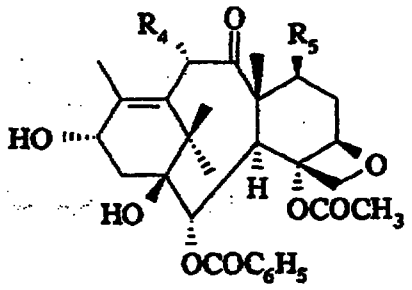
Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle 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 hydroxy ou un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcanoyloxy contenant 2 à 6 atomes de carbone 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, buténule, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R_4 représente un radical hydroxy ou un radical méthoxy, éthoxy ou propoxy et R_5 représente un radical méthoxy.

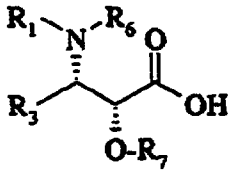
Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

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 :



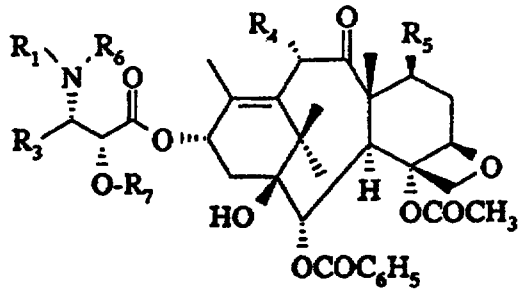
(III)

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.

Pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle R_4 représente un radical hydroxy, il est avantageux de protéger la fonction hydroxy en -10 du produit de formule générale (III) préalablement à l'estérification sous forme, par exemple, d'un radical alcoxyacétoxy puis à remplacer le groupement protecteur en -10 par un radical hydroxy au moyen par exemple d'hydrate d'hydrazine et les groupements protecteurs R_7 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène.

L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (IV) 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 l'acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique 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 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 (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.

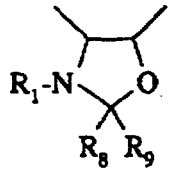
Lorsque R_6 représente un atome d'hydrogène, R_7 représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, β-triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyle ou tétrahydropyrannyle.

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, ou au moyen d'une source d'ions fluorures tel qu'un complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ou par hydrogénation catalytique,

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 :

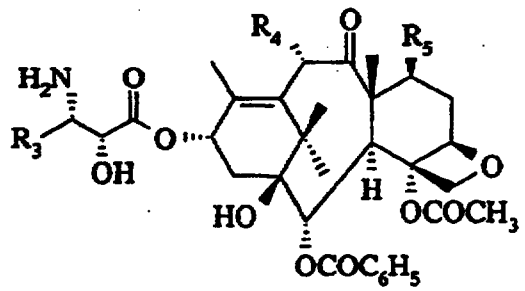


(VI)

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.

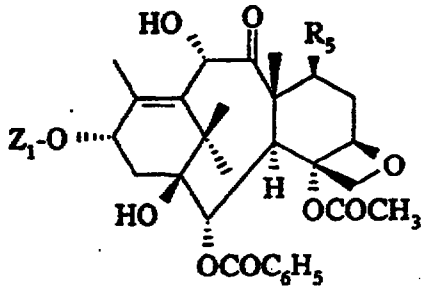
b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénoyle ou furoyle ou un radical R_2O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs 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 (I) dans laquelle R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, R4 ne pouvant pas représente un radical hydroxy

et Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale :

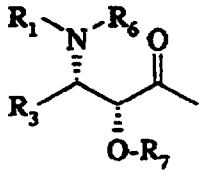
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad (IX)$$

dans laquelle R'_4 est tel que R'_4-O est identique à R_4 défini comme précédemment et X_1 représente un atome d'halogène, sur un produit de formule générale :



(X)

dans laquelle R_5 est défini comme précédemment et Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou un radical de formule générale :



(XI)

dans laquelle R_1, R_3, R_6 et R_7 sont définis comme précédememnt, suivie éventuellement du remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

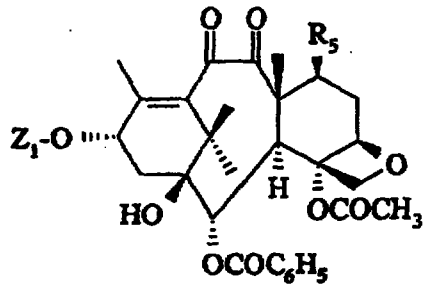
Généralement, l'action du produit de formule générale (IX) sur un produit de formule générale (X) est effectuée, après métallation de la fonction hydroxy en position 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, un amidure de métal alcalin tel que l'amidure de lithium ou d'un alcoylure de métal alcalin tel que le butyllithium, en opérant dans un solvant organique tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofuarne à une température comprise entre 0 et 50°C.

Lorsque Z_1 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, celui-ci est de préference un radical silylé, tel qu'un radical trialcoylsilyle, dont le remplacement par un atome 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.

Lorsque Z_1 représente un radical de formule générale (XI), le remplacement des groupements protecteurs R_6 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour le remplacement des groupements protecteurs du produit de formule générale (V).

Le produit de formule générale (X) peut être obtenu par réduction d'un produit de formule générale :

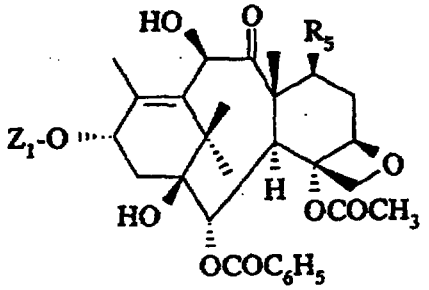


(XII)

dans laquelle R_5 et Z_1 sont définis comme précédemment.

Généralement, l'agent de réduction est choisi parmi les aluminohydrures ou les hydroborures tels que les hydroborures de métal alcalin ou alcalino-terreux, comme l'hydroborure de sodium, en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone tel que le méthanol, la réduction étant mise en oeuvre à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

Le produit de formule générale (XII) peut être obtenu par action d'un agent d'oxydation sur un produit de formule générale :

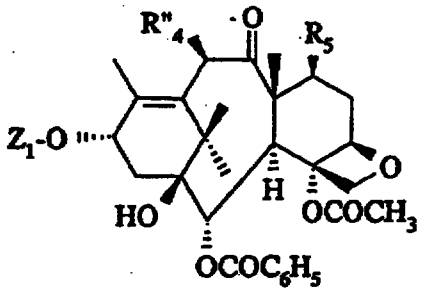


(XIII)

dans laquelle R_5 et Z_1 sont définis comme précédemment.

Généralement, l'agent d'oxydation est choisi parmi les agents qui permettent d'oxyder la fonction alcool secondaire sans toucher au reste de la molécule comme par exemple l'oxygène, le perruthénate d'ammonium, le bioxyde de manganèse, l'acétate de cuivre ou le chlorochromate de pyridinium en opérant dans un solvant organique tel que les hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés comme le dichlorométhane à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 25°C.

Le produit de formule générale (XIII) peut être obtenu par action de l'hydrazine, de préférence sous forme d'hydrate, sur un produit de formule générale :

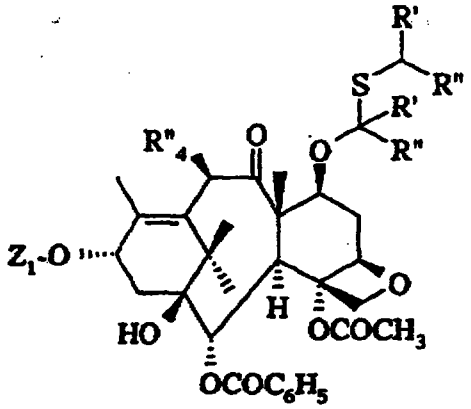


(XIV)

dans laquelle Z_1 et R_5 sont définis comme précédemment et R''_4 représente un radical alcoxyacétoxy ou alcoylthioacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

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

Le produit de formule générale (XIV) 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 :

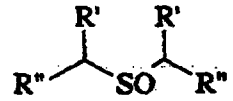


(XV)

dans laquelle Z_1 et $R"_4$ sont définis comme précédemment, 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 cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone.

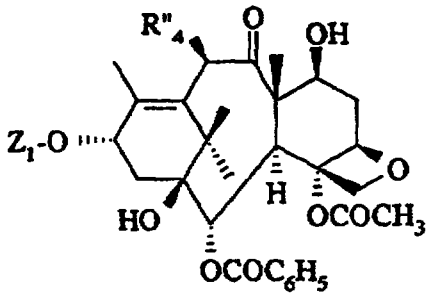
Généralement, l'action du nickel de Raney activé en présence de l'alcool aliphatique est effectuée à une température comprise entre -10 et 60°C.

Le produit de formule générale (XV) peut être obtenu par action d'un dialcoylsulfoxyde de formule générale :



(XVI)

dans laquelle R' et R" sont définis comme précédemment, sur un produit de formule générale :

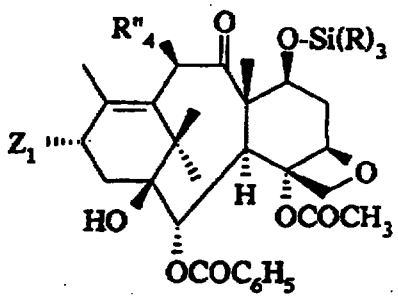


(XVII)

dans laquelle Z_1 et $R"_4$ sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction du sulfoxyde de formule générale (XVI), de préférence le diméthylsulfoxyde, sur le produit de formule géénrale (XVII) 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.

Le produit de formule générale (XVII) peut être obtenu par action, par exemple d'un complexe triéthylamine-acide fluorhydrique sur un produit de formule générale :



(XVIII)

dans laquelle Z_1 et $R"_4$ sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction est effectuée en opérant dans un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aliphatique éventuellement halogéné à un température comprise entre -25 et 25°C.

Le produit de formule générale (XVIII) peut être obtenu 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.

L'exemple suivant illustre la présente invention.

EXEMPLE 1

35 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,10α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α, sont dissous dans 0,74 cm3 d'une solution éthanolique 0,1N d'acide chlorhydrique à 1% d'eau. La solution ainsi obtenue est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 1 cm3 d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de 3 cm3 de dichlorométhane. On agite pendant 5 minutes à une température voisine de 20°C et sépare par décantation la phase organique. La phase aqueuse est réextraite par 2 fois 3 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 34 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaques [(gel de 1mm d'épaisseur, 1 plaque de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. 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 2 cm3 d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 22 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; $CDCl_3$; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,13 (s, 3H : -CH_3 en 16 ou en 17) ; 1,27 (s, 3H : -CH_3 en 16 ou en 17) ; 1,38 [s, 9H : -$C(CH_3)_3$] ; 1,72 (s, 3H : -CH_3) ; 1,76 (s, 1H : OH en 1) ; 1,82 et 2,75 (2 mts, 1H chacun : -CH_2- en 6) ; 2,08 (s, 3H : -CH_3) ; 2,28 et 2,35 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : -CH_2- en 14) ; 2,40 (s, 3H : -$COCH_3$) ; 2,71 (d, J = 2, 1H : -OH en 10) ; 3,30 (s, 3H : -OCH_3) ; 3,42 (s large, 1H : -OH en 2') ; 4,20 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -CH_2- en 20) ; 4,27 (d, J = 7,5, 1H : -H en 3) ; 4,31 (mt, 1H : -H en 7) ; 4,64 (mt, 1H : -H en 2') ; 5,02 (d large, J = 10, 1H : -H en 5) ; 5,21 (mt, 1H : -H en 10) ; 5,32 (d large, J = 10, 1H : -H en 3') ; 5,48 (d, J = 10, 1H : -CONH-) ; 5,65 (d, J = 7,5, 1H : -H en 2) ; 6,18 (t large, J = 9, 1H : -H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C_6H_5 en 3') ; 7,52 [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)] ; 8,13 [d, J = 7,5, 2H : -$OCOC_6H_5$ (-H en 2 et H en 6)].

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,10α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 45 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 dioxo-9,10 taxène-11 yle-13α dans 2 cm3 d'éthanol anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 9 mg de tétrahydruroborate de sodium et maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 1 heure à une température voisine de

20°C puis additionne 1 cm3 d'eau distillée et agite pendant 5 minutes à 20°C. On ajoute 3 cm3 de dichlorométhane et sépare par décantation la phase organique. La phase aqueuse est réextraite par 2 fois 3 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaque [(gel de 1 mm d'épaisseur, 1 plaque de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. 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 2 cm3 d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 22,5 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,10α 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 dioxo-9,10 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 100 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 dans 5 cm3 de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 500 mg de tamis moléculaire 4Å en poudre et 43 mg de chlorochromate de pyridinium. La suspension obtenue est agitée pendant 21 heures à une température voisine de 20°C puis filtrée sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 3 fois 5 cm^3 de dichlorométhane. Les filtrats sont réunis et additionnés de charbon animal en poudre puis filtrés sur verre fritté et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaque [(gel de 1mm d'épaisseur, 1 plaque de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. 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 5 cm3 d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 47 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 dioxo-9,10 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue beige clair.

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 mono hydratée. 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 1mm 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 milieu 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 milieu 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 milieu 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 est ainsi amené aux environs de 7. Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on extrait la phase aqueuse 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

Une solution de 40 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 diméthoxy-7β,10α oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 0,84 cm3 d'une solution éthanolique 0,1N d'acide chlorhydrique à 1 % d'eau est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 1 cm3 d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de 2 cm3 de dichlorométhane. On agite pendant 5 minutes à une température voisine de 20°C et sépare par décantation la phase organique. La phase aqueuse est réextraite par 2 fois 2 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 38 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaque [(gel de 1mm d'épaisseur, 1 plaque de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. 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 2 cm3 d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 14 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β diméthoxy-7β,10α oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz ; $CDCl_3$; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,13 (s, 3H : -CH_3 en 16 ou 1en 7) ; 1,27 (s, 3H : -CH_3 en 16 ou en 17) ; 1,39 [s, 9H : -$C(CH_3)_3$] ; 1,72 (s, 3H : -CH_3) ; 1,76 (s, 1H : -OH en 1) ; 1,78 et 2,78 (2 mts, 1H chacun : -CH_2- en 6) ; 2,03 (s, 3H : -CH_3) ; 2,27 et 2,37 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : -CH_2- en 14) ; 2,38 (s, 3H : -$COCH_3$) ; 3,28 (s, 3H : -OCH_3) ; 3,42 (s large, 1H : -OH en 2') ; 3,47 (s, 3H : -OCH_3) ; de 4,15 à 4,25 (mt, 2H : -H en 3 et -H en 7) ; 4,18 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -CH_2- en 20) ; 4,52 (s large, 1H : -H en 10) ; 4,64 (mt, 1H : -H en 2') ; 5,01 (d large, J = 10, 1H : -H en 5) ; 5,30 (d large, J = 10, 1H : -H en 3') ; 5,45 (d, J = 10, 1H : -CONH-) ; 5,65 (d, J = 7,5, 1H : -H en 2) ; 6,15 (t large, J = 9, 1H : -H en 13) ; 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)] ; 7,62 [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)].

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 diméthoxy-7β,10α oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante

A une solution de 37 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,10α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 0,5 cm3 de diméthylformamide anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 0°C, 0,5 cm3 d'iodure de méthyle et 3,6 mg d'une dispersion à 50% en poids d'hydrure de sodium dans l'huile minérale. Le milieu réactionnel est maitenu sous agitation pendant 30 minutes à une

température voisine de 0°C puis on ajoute 10 cm3 d'acétate d'éthyle et 5 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après 5 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on réextrait la phase aqueuse par 2 fois 5 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 10 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 une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaque [(gel de 1mm d'épaisseur, 1 plaque de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. 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 2 cm3 d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 26 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 diméthoxy-7β,10α oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

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 concurremment 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.

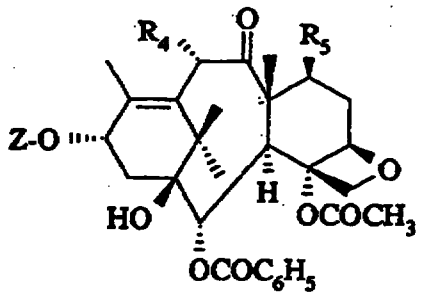
EXEMPLE

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.

REVENDICATIONS

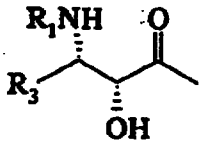
1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



(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 hydroxy ou un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoyloxy dont la partie alcanoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, 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, alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 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 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 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,

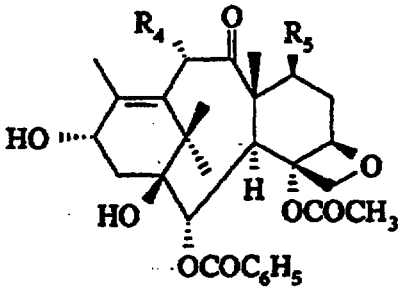
R_5 représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 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 hydroxy ou un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone et R_5 représente un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

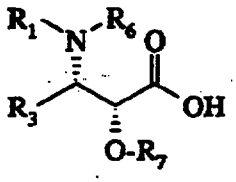
3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical isobutyle, isobutényle,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

4 - 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) caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



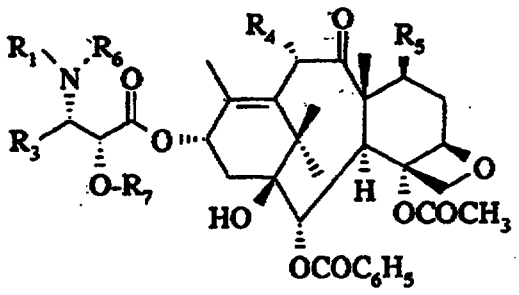
(III)

dans laquelle R_4 et R_5 sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, R_4 pouvant en outre représenter un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux alcoxyacétyle, au moyen d'un acide de formule générale :



(IV)

dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, 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, puis remplace les groupements protecteurs représentés par R_7 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène et éventuellement le radical R_4 par un radical hydroxy.

* C L M S *

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.

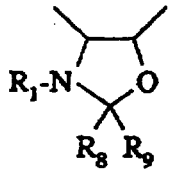
6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 90°C.

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,

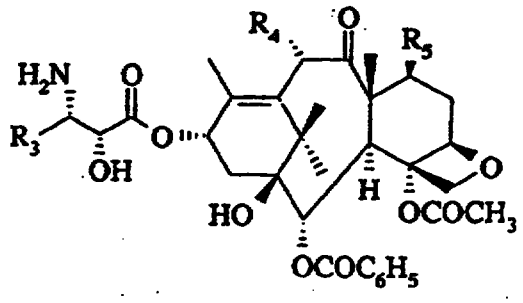
2) lorsque R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons de formule générale :



(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 un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant 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 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 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 :

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

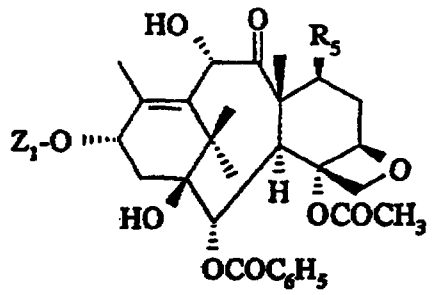
dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un reste $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, pour obtenir un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II),

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 s'effectue 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 produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule générale :

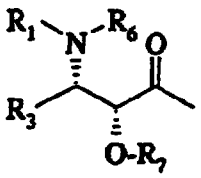
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad \text{(IX)}$$

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 sur un produit de formule générale :



(X)

dans laquelle R_5 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou un radical de formule générale :



(XI)

dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, 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, puis remplace éventuellement les groupements protecteurs représentés ou portés par Z_1 dans les conditions décrites dans la revendication 8.

10 - Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que l'on fait réagir le produit de formule générale (IX) sur le produit de formule générale (X), après métallation de la fonction hydroxy en position 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin, d'un amidure de métal alcalin ou d'un alcoylure de métal alcalin en opérant dans un solvant organique choisi parmi le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre 0 et 50°C.

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

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

13 - 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.

14 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit la revendication 11 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

15 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon la revendication 12 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

* C L M S *

PCT WORLD ORGANISATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY
International Office
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification[6] : C07D 305/14, A61K 31/335

A1

(11) International publication number: WO 97/32869

(43) International publication date: 12 September 1997 (12.09.97)

(21) International application number: PCT/FR97/00386

(22) International filing date: 5 March 1997 (05.03.97)

(30) Data relating to the priority: 96/02.804 6 March 1996 (06.03.96) FR

(71) Applicant (for all designated States except US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (US only): Hervé BOUCHARD [FR/FR]; 7, allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). Jean-Dominique BOURZAT [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). Alain COMMERCON [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).

(74) Representative: Magali LE PENNEC; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Patents Directorate, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).

(81) Designated States: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
With the International Search Report.

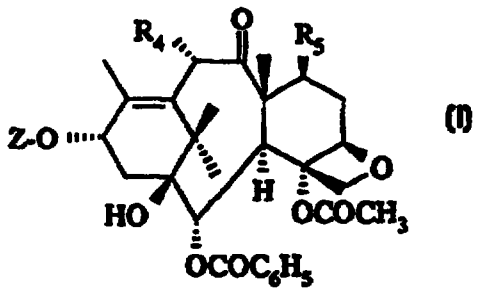
As printed

(54) Title: TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

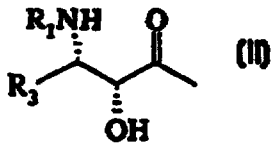
(54) Titre: TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing same, are disclosed. In general formula (I), Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R_1 is an optionally substituted benzoyl radical or a radical R_2-O-CO-, where R_2 is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclyl radical; R_3 is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl, naphthyl or aromatic heterocyclic radical; R_4 is a hydroxy radical or an alkoxy, alkenyloxy, optionally substituted alkynyloxy, alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynyloxy, alkoxyacetyl or alkyloxycarbonyloxy radical, or a cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, arylcarbonyloxy or heterocyclylcarbonyloxy radical; and R_5 is an optionally substituted alkoxy radical or a cycloalkyloxy or cycloalkenyloxy radical. The novel compounds of general formula (I), wherein Z is a radical of general formula (II), have remarkable antitumoral and antineoplastic properties.



(I)



(II)

(57) Abrégé

Nouveaux taxoïdes de formule générale (I) leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I): Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle, R_3 représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle, naphtyle ou hétérocyclique aromatique, R_4 représente un radical hydroxy ou un radical acoxy, alcényloxy, alcynyloxy éventuellement substitué, alcanoyloxy, alcénoyloxy, alcynoyloxy, alcoxyacétyle, alcoyloxycarbonyloxy, ou un radical cycloalcoyloxy ou cycloalcényloxy ou arylcarbonyloxy ou hétérocyclylcarbonyloxy, et R_5 représente un radical alcoxy éventuellement substitué ou un radical cycloalcoyloxy ou cycloalcényloxy. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

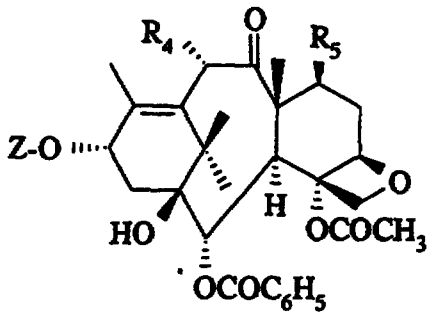
ONLY FOR INFORMATION

Codes used to identify the PCT member States on the flyleaves of the brochures in which international applications made under the PCT are published.

AT	Armenia
AT	Austria
AU	Australia
BB	Barbados
BE	Belgium
BF	Burkina Fasso
BG	Bulgaria
BJ	Benin
BR	Brazil
BY	Belarus
CA	Canada
CF	Central African Republic
CG	Congo
CH	Switzerland
CI	Ivory Coast
CM	Cameroon
CN	China
CS	Czechoslovakia
CZ	Czech Republic
DE	Germany
DK	Denmark
EE	Estonia
ES	Spain
FI	Finland
FR	France
GA	Gabon
GB	United Kingdom
GE	Georgia
GN	Guinea
GR	Greece
HU	Hungary
IE	Ireland
IT	Italy
JP	Japan
KE	Kenya
KG	Kyrghyzstan
KP	Democratic People's Republic of Korea
KR	Republic of Korea
KZ	Kazakhstan
LI	Liechtenstein
LK	Sri Lanka
LR	Liberia
LT	Lithuania
LU	Luxembourg
LV	Latvia
MC	Monaco
MD	Republic of Moldova
MG	Madagascar
ML	Mali
MN	Mongolia
MR	Mauritania
MW	Malawi
MX	Mexico
NE	Niger
NL	Netherlands
NO	Norway
NZ	New Zealand
PL	Poland
PT	Portugal
RO	Romania
RU	Russian Federation
SD	Sudan
SE	Sweden
SG	Singapore
SI	Slovenia
SK	Slovakia
SN	Senegal
SZ	Swaziland
TD	Chad
TG	Togo
TJ	Tajikistan
TT	Trinidad and Tobago
UA	Ukraine
UG	Uganda
US	United States of America
UZ	Uzbekistan
VN	Vietnam

TAXOIDS, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

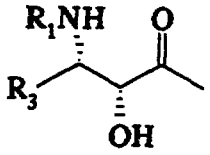
The present invention relates to new taxoids of general formula:



(I)

in which

Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula:



(II)

in which:

R_1 represents a benzoyl radical optionally substituted with one or more identical or different atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms, alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms or trifluoromethyl radicals, thenoyl or furoyl radicals or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents:

- an alkyl radical containing 1 to 8 carbon atoms, an alkenyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, an alkynyl radical containing 3 to 8 carbon atoms, a

cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyl radical containing 4 to 6 carbon atoms or a bicycloalkyl radical containing 7 to 10 carbon atoms, these radicals being optionally substituted with one or more substituents chosen from halogen atoms and hydroxyl radicals, alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino radicals in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, piperidino or morpholino radicals, 1-piperazinyl radicals (optionally substituted at the 4-position with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or with a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms), cycloalkyl radicals containing 3 to 6 carbon atoms, cycloalkenyl radicals containing 4 to 6 carbon atoms, phenyl radicals (optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms or alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms), cyano or carboxyl radicals or alkoxycarbonyl radicals in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms,

- a phenyl or α- or β-naphthyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms or alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, or a 5-membered aromatic heterocyclic radical preferably chosen from furyl and thienyl radicals,

- or a saturated heterocyclic radical containing 4 to 6 carbon atoms, optionally substituted with one or more alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms,

R_3 represents an unbranched or branched alkyl radical containing 1 to 8 carbon atoms, an unbranched or branched alkenyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, an unbranched or branched alkynyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a phenyl or α- or β-naphthyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylthio, hydroxyl, hydroxyalkyl, mercapto, formyl, acyl, acylamino, aroylamino, alkoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, cyano, nitro and trifluoromethyl radicals, or a 5-membered aromatic heterocycle containing one or more identical or different hetero atoms chosen from nitrogen, oxygen and sulphur atoms and optionally substituted with one or more identical or different substituents chosen from halogen atoms and alkyl, aryl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonylamino, acyl, arylcarbonyl, cyano, carboxyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl or alkoxycarbonyl radicals, on the understanding that, in the substituents of the phenyl, α- or β-naphthyl and aromatic heterocyclic radicals, the alkyl radicals and

the alkyl portions of the other radicals contain 1 to 4 carbon atoms, and that the alkenyl and alkynyl radicals contain 2 to 8 carbon atoms, and that the aryl radicals are phenyl or α- or β-naphthyl radicals,

R_4 represents a hydroxyl radical or an alkoxy radical containing 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkynyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, a cycloalkyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, an alkanoyloxy radical in which the alkanoyl portion contains 2 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkenoyloxy radical in which the alkenoyl portion contains 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkynoyloxy radical in which the alkynoyl portion contains 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkoxyacetyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkylthioacetyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain or an alkyloxycarbonyloxy radical in which the alkyl portion contains 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, these radicals being optionally substituted with one or more halogen atoms or with an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon

atoms, an alkylthio radical containing 1 to 4 carbon atoms or a carboxyl radical, an alkyloxycarbonyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, a cyano or carbamoyl radical or an N-alkylcarbamoyl or N,N-dialkylcarbamoyl radical in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms or, with the nitrogen atom to which it is linked, forms a saturated 5- or 6-membered heterocyclic radical optionally containing a second hetero atom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen atoms, optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a phenyl radical or a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, or alternatively R_4 represents a carbamoyloxy radical or an N-alkylcarbamoyloxy radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, an N,N-dialkylcarbamoyloxy radical in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms or a benzoyloxy radical or a heterocyclylcarbonyloxy radical in which radical the heterocyclic portion represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle containing one or more hetero atoms chosen from oxygen, sulphur and nitrogen atoms,

R_5 represents an alkoxy radical containing 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain optionally substituted with an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms, an alkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, an alkynyloxy radical

containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, these radicals being optionally substituted with one or more halogen atoms or with an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylthio radical containing 1 to 4 carbon atoms or a carboxyl radical, an alkyloxycarbonyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, a cyano or carbamoyl radical or an N-alkylcarbamoyl or N,N-dialkylcarbamoyl radical in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms or, with the nitrogen atom to which it is linked, forms a saturated 5- or 6-membered heterocyclic radical optionally containing a second hetero atom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen atoms, optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a phenyl radical or a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms.

Preferably, the aryl radicals which can be represented by R_3 are phenyl or α- or β-naphthyl radicals optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms (fluorine, chlorine, bromine, iodine) and alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylthio, hydroxyl, hydroxyalkyl, mercapto, formyl, acyl, acylamino, aroylamino, alkoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxyl, alkoxycarbonyl,

carbamoyl, dialkylcarbamoyl, cyano, nitro and trifluoromethyl radicals, on the understanding that the alkyl radicals and the alkyl portions of the other radicals contain 1 to 4 carbon atoms, that the alkenyl and alkynyl radicals contain 2 to 8 carbon atoms and that the aryl radicals are phenyl or α- or β-naphthyl radicals.

Preferably, the heterocyclic radicals which can be represented by R_3 are 5-membered aromatic heterocyclic radicals containing one or more identical or different atoms chosen from nitrogen, oxygen and sulphur atoms, optionally substituted with one or more identical or different substituents chosen from halogen atoms (fluorine, chlorine, bromine, iodine) and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms, aryl radicals containing 6 to 10 carbon atoms, alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, aryloxy radicals containing 6 to 10 carbon atoms, amino radicals, alkylamino radicals containing 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino radicals in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, acylamino radicals in which the acyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonylamino radicals containing 1 to 4 carbon atoms, acyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms, arylcarbonyl radicals in which the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms, cyano, carboxyl or carbamoyl radicals, alkylcarbamoyl radicals in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms,

dialkylcarbamoyl radicals in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms or alkoxycarbonyl radicals in which the alkoxy portion contains 1 to 4 carbon atoms.

Preferably, the radical R_4 represents a hydroxyl radical or an unbranched or branched alkoxy radical containing 1 to 6 carbon atoms or an alkanoyloxy radical containing 2 to 6 carbon atoms optionally substituted with a methoxy, ethoxy, methylthio, ethylthio, carboxyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, cyano, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-pyrrolidinocarbonyl or N-piperidinocarbonyl and R_5 represents an unbranched or branched alkoxy radical containing 1 to 6 carbon atoms.

More especially, the present invention relates to the products of general formula (I) in which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) in which R_1 represents a benzoyl radical or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents a tert-butyl radical and R_3 represents an alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms, an alkenyl radical containing 2 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a phenyl radical optionally substituted with one or more identical or different atoms or radicals chosen from halogen atoms (fluorine, chlorine) and alkyl (methyl), alkoxy (methoxy), dialkylamino (dimethylamino), acylamino

(acetylamino), alkoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) and trifluoromethyl radicals, or a 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl or 2-, 4- or 5-thiazolyl radical, and R_4 represents a hydroxyl radical or an unbranched or branched alkyloxy radical containing 1 to 6 carbon atoms or an alkanoyloxy radical containing 2 to 6 carbon atoms and R_5 represents an unbranched or branched alkyloxy radical containing 1 to 6 carbon atoms.

Still more especially, the present invention relates to the products of general formula (I) in which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) in which R_1 represents a benzoyl radical or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents a tert-butyl radical and R_3 represents an isobutyl, isobutenyl, butenyl, cyclohexyl, phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl or 5-thiazolyl radical, R_4 represents a hydroxyl radical or a methoxy, ethoxy or propoxy radical and R_5 represents a methoxy radical.

The products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II) display noteworthy antitumour and antileukaemic properties.

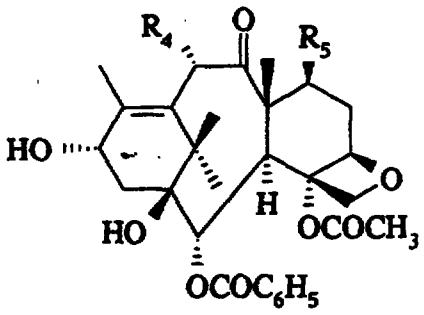
According to the present invention, the new products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II) may be obtained by esterification of a product of general formula:

This Sheet Has Been Replaced



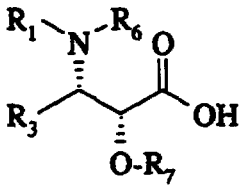
THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced



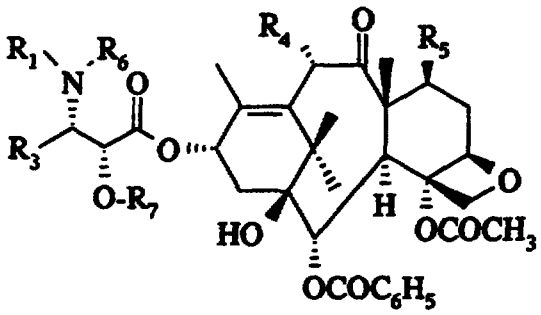
(III)

in which R_4 and R_5 are defined as above, by means of an acid of general formula:



(IV)

in which R_1 and R_3 are defined as above, and either R_6 represents a hydrogen atom and R_7 represents a group protecting the hydroxyl function, or R_6 and R_7 together form a saturated 5- or 6-membered heterocycle, or of a derivative of this acid, to obtain an ester of general formula:



(V)

in which R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 and R_7 are defined as above, followed by the replacement of the protective groups represented by R_7 and/or R_6 and R_7 with hydrogen atoms.

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

To obtain a product of general formula (I) in which R_4 represents a hydroxyl radical, it is advantageous to protect the hydroxyl function at the 10-position of the product of general formula (III), prior to the esterification, in the form, for example, of an alkoxyacetoxy radical and then to replace the protective group at the 10-position with a hydroxyl radical by means, for example, of hydrazine hydrate and the protective groups R_7 and/or R_6 and R_7 with hydrogen atoms.

The esterification by means of an acid of general formula (IV) may be carried out in the presence of a condensing agent (reactive carbonate, carbodiimide) and of an activating agent (aminopyridines) in an organic solvent (ether, ester, ketones, nitriles, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons) at a temperature of between -10 and 90°C.

The esterification may also be performed using the acid of general formula (IV) in the form of a symmetric anhydride, working in the presence of an activating agent (aminopyridines), in an organic solvent (ethers, esters, ketones, nitriles, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons) at a temperature of between 0 and 90°C.

The esterification may also be performed using the acid of general formula (IV) in the form of a

halide or in the form of a mixed anhydride with an aliphatic or aromatic acid, optionally prepared in situ, in the presence of a base (tertiary aliphatic amine), working in an organic solvent (ethers, esters, ketones, nitriles, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons) at a temperature of between 0 and 80°C.

Preferably, R_6 represents a hydrogen atom and R_7 represents a group protecting the hydroxyl function or R_6 and R_7 together form a saturated 5- or 6-membered heterocycle.

When R_6 represents a hydrogen atom, R_7 preferably represents a methoxymethyl, 1-ethoxyethyl, benzoyloxymethyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, β-trimethylsilylethoxymethyl, benzoyloxycarbonyl or tetrahydropyranyl radical.

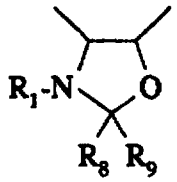
When R_6 and R_7 together form a heterocycle, the latter is preferably an oxazolidine ring optionally mono-substituted or gem-disubstituted at the 2-position.

The replacement of the protective groups R_7 and/or R_6 and R_7 with hydrogen atoms may be carried out, depending on their nature, in the following manner:

1) When R_6 represents a hydrogen atom and R7 represents a group protecting the hydroxyl function, the replacement of the protective groups with hydrogen atoms is carried out by means of an inorganic acid (hydrochloric acid, sulphuric acid, hydrofluoric acid)

or an organic acid (acetic acid, methanesulphonic acid, trifluoromethanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid), used alone or in the form of a mixture, working in an organic solvent chosen from alcohols, ethers, esters, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons and nitriles, at a temperature of between -10 and 60°C, or by means of a source of fluoride ions such as a hydrofluoric acid-triethylamine complex or by catalytic hydrogenation,

2) When R_6 and R_7 together form a saturated 5- or 6-membered heterocycle and more particularly an oxazolidine ring of general formula:

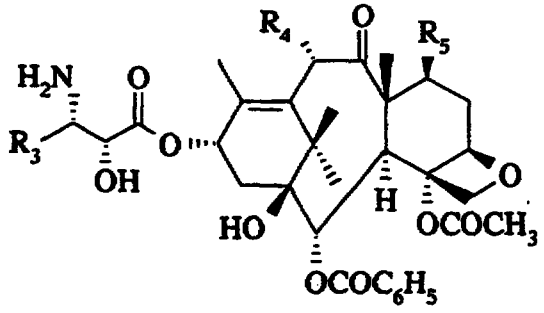


(VI)

in which R_1 is defined as above, R_8 and R_9, which are identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms, or an aralkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms and the aryl portion preferably represents a phenyl radical optionally substituted with one or more alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, or an aryl radical preferably representing a phenyl radical optionally substituted with one or more alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, either R_8 represents an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms or a trihalomethyl radical such as

trichloromethyl or a phenyl radical substituted with a trihalomethyl radical such as trichloromethyl and R_9 represents a hydrogen atom, or R_8 and R_9 together form, with the carbon atom to which they are linked, a ring having 4 to 7 members, the replacement of the protective group formed by R_6 and R_7 with hydrogen atoms may be carried out, according to the meanings of R_1, R_8 and R_9, in the following manner:

a) When R_1 represents a tert-butoxycarbonyl radical, R_8 and R_9, which are identical or different, represent an alkyl radical or an aralkyl (benzyl) or aryl (phenyl) radical, either R_8 represents a trihalomethyl radical or a phenyl radical substituted with a trihalomethyl radical, and R_9 represents a hydrogen atom, or R_8 and R_9 together form a 4- to 7-membered ring, the treatment of the ester of general formula (V) with an inorganic or organic acid, optionally in an organic solvent such as an alcohol, gives the product of general formula:



(VII)

in which R_3, R_4 and R_5 are defined as above, which is acylated by means of benzoyl chloride in which the phenyl ring is optionally substituted, thenoyl

chloride, furoyl chloride or a product of general formula:

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

in which R_2 is defined as above and X represents a halogen atom (fluorine, chlorine) or a residue -O-R_2 or -O-CO-O-R_2, to obtain a product of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II).

Preferably, the product of general formula (V) is treated with formic acid at a temperature in the region of 20°C, to give the product of general formula (VII).

Preferably, the acylation of the product of general formula (VII) by means of benzoyl chloride in which the phenyl radical is optionally substituted, thenoyl chloride or furoyl chloride or a product of general formula (VIII) is carried out in an inert organic solvent chosen from esters such as ethyl acetate, isopropyl acetate or n-butylacetate and halogenated aliphatic hydrocarbons such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane in the presence of an inorganic base such as sodium bicarbonate or an organic base such as triethylamine. The reaction is carried out at a temperature of between 0 and 50°C, preferably in the region of 20°C.

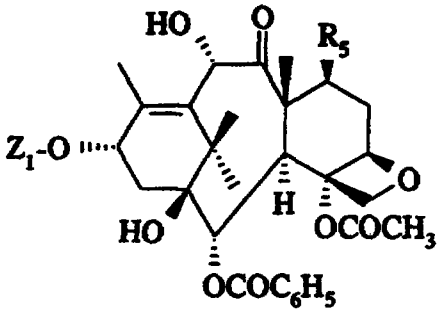
b) When R_1 represents an optionally substituted benzoyl radical, a thenoyl or furoyl

radical or a radical R_2O-CO- in which R_2 is defined as above, R_8 represents a hydrogen atom or an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms or a phenyl radical substituted with one or more alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms and R_9 represents a hydrogen atom, the replacement of the protective group formed by R_6 and R_7 with hydrogen atoms is carried out in the presence of an inorganic acid (hydrochloric acid, sulphuric acid) or an organic acid (acetic acid, methanesulphonic acid, trifluoromethanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid), used alone or in the form of a mixture, in a stoichiometric or catalytic quantity, working in an organic solvent chosen from alcohols, ethers, esters, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons and aromatic hydrocarbons at a temperature of between -10 and 60°C, preferably between 15 and 30°C.

According to the invention, the products of general formula (I) in which R_4 and R_5 are defined as above, R4 not being capable of represents a hydroxyl radical and Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) may be obtained by the action of a product of general formula:

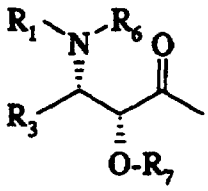
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad \text{(IX)}$$

in which R'_4 is such that R'_4-O is identical to R_4 defined as above and X_1 represents a halogen atom, on a product of general formula:



(X)

in which R_5 is defined as above and Z_1 represents a hydrogen atom or a group protecting the hydroxyl function or a radical of general formula:



(XI)

in which R_1, R_3, R_6 and R_7 are defined as above, optionally followed by the replacement of the protective groups with hydrogen atoms.

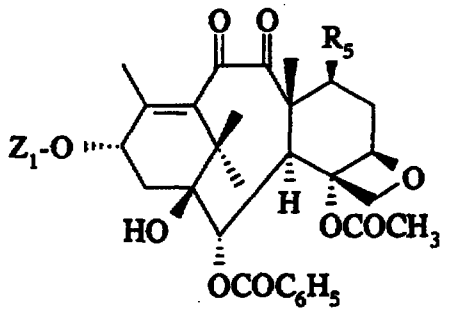
Generally, the action of the product of general formula (IX) on a product of general formula (X) is carried out, after metalation of the hydroxyl function at the 10-position by means of an alkali metal hydride such as sodium hydride, an alkali metal amide such as lithium amide or an alkali metal alkylide such as butyllithium, working in an organic solvent such as dimethylformamide or tetrahydrofuran, at a temperature of between 0 and 50°C.

When Z_1 represents a group protecting the hydroxyl function, this group is preferably a silylated radical, such as a trialkylsilyl radical, whose

replacement with a hydrogen atom is carried out by means of an acid such as hydrofluoric acid or trifluoroacetic acid, in the presence of a base such as triethylamine or pyridine optionally substituted with one or more alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms, optionally combined with an inert organic solvent such as a nitrile such as acetonitrile or a halogenated aliphatic hydrocarbon such as dichloromethane, at a temperature of between 0 and 80°C.

When Z_1 represents a radical of general formula (XI), the replacement of the protective groups R_6 and/or R_6 and R_7 with hydrogen atoms is carried out under the conditions described above for the replacement of the protective groups of the product of general formula (V).

The product of general formula (X) may be obtained by reduction of a product of general formula:



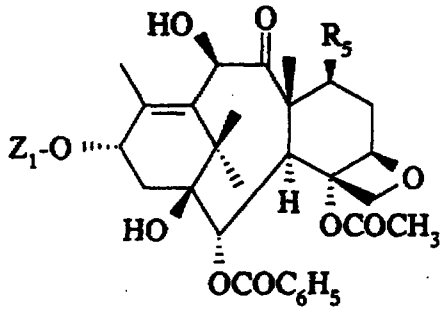
(XII)

in which R_5 and Z_1 are defined as above.

Generally, the reducing agent is chosen from aluminohydrides or borohydrides such as alkali or alkaline-earth metal borohydrides such as sodium

borohydride, in the presence of an aliphatic alcohol containing 1 to 4 carbon atoms such as methanol, the reduction being performed at a temperature of between 0 and 50°C, preferably in the region of 20°C.

The product of general formula (XII) may be obtained by the action of an oxidizing agent on a product of general formula:

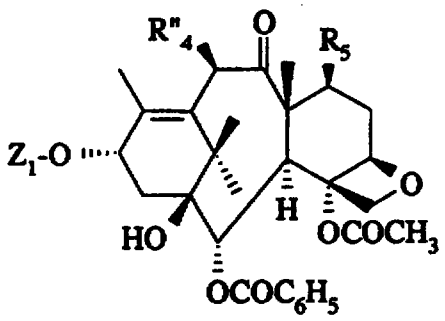


(XIII)

in which R_5 and Z_1 are defined as above.

Generally, the oxidizing agent is chosen from agents which make it possible to oxidize the secondary alcohol function without affecting the rest of the molecule, such as for example oxygen, ammonium perruthenate, manganese dioxide, copper acetate or pyridinium chlorochromate, working in an organic solvent such as optionally halogenated aliphatic hydrocarbons such as dichloromethane, at a temperature of between 0 and 50°C, preferably in the region of 25°C.

The product of general formula (XIII) may be obtained by the action of hydrazine, preferably in hydrate form, on a product of general formula:

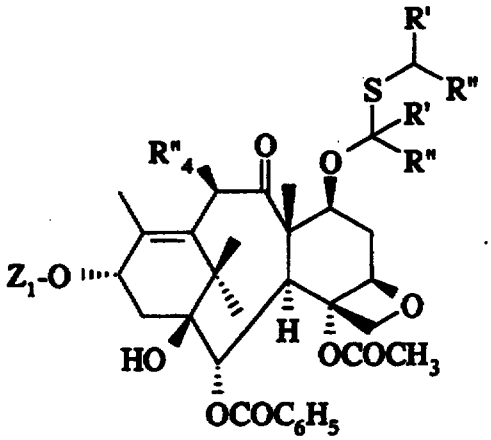


(XIV)

in which Z_1 and R_5 are defined as above and R''_4 represents an alkoxyacetoxy or alkylthioacetoxy radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms.

Generally, the reaction is carried out working in an aliphatic alcohol containing 1 to 4 carbon atoms such as ethanol, at a temperature of between 0 and 50°C.

The product of general formula (XIV) may be obtained by the action of activated Raney nickel, in the presence of an aliphatic alcohol containing 1 to 3 carbon atoms, on a product of general formula:



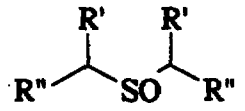
(XV)

in which Z_1 and R''_4 are defined as above, R' and R", which are identical or different, represent a hydrogen

atom or an alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms, an alkenyl radical containing 2 to 6 carbon atoms, an alkynyl radical containing 2 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms or a cycloalkenyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, or R′ and R" together form, with the carbon atom to which they are linked, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms or a cycloalkenyl radical containing 4 to 6 carbon atoms.

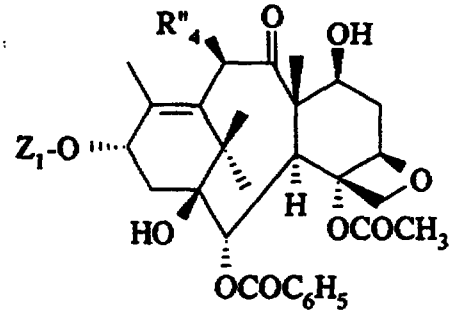
Generally, the action of the activated Raney nickel in the presence of the aliphatic alcohol is carried out at a temperature of between -10 and 60°C.

The product of general formula (XV) may be obtained by the action of a dialkyl sulphoxide of general formula:



(XVI)

in which R′ and R" are defined as above, on a product of general formula:



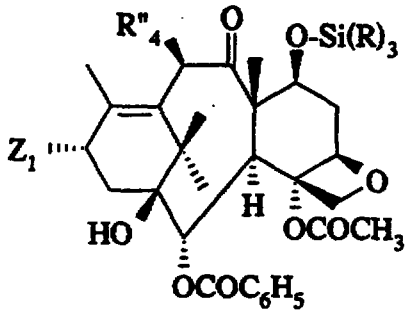
(XVII)

in which Z_1 and $R"_4$ are defined as above.

Generally, the reaction of the sulphoxide of

general formula (XVI), preferably dimethyl sulphoxide, on the product of general formula (XVII) is carried out in the presence of a mixture of acetic acid and acetic anhydride or of a derivative of acetic acid such as a haloacetic acid, at a temperature of between 0 and 50°C, preferably in the region of 25°C.

The product of general formula (XVII) may be obtained by the action, for example, of a triethylamine-hydrofluoric acid complex, on a product of general formula:



(XVIII)

in which Z_1 and $R"_4$ are defined as above.

Generally, the reaction is carried out working in an organic solvent such as an optionally halogenated aliphatic hydrocarbon, at a temperature of between -25 and 25°C.

The product of general formula (XVIII) may be obtained under the conditions described in international patent PCT WO 95/11241.

The new products of general formula (I) obtained by carrying out the processes according to the invention may be purified according to known methods such as crystallization or chromatography.

The products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II) display noteworthy biological properties.

In vitro, measurement of the biological activity is performed on tubulin extracted from pig's brain by the method of M.L. Shelanski et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). Study of the depolymerization of microtubules into tubulin is performed according to the method of G. Chauvière et al., C.R. Acad. Sci., 293, series II, 501-503 (1981). In this study, the products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II) were shown to be at least as active as Taxol and Taxotere.

In vivo, the products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II) were shown to be active in mice grafted with B16 melanoma at doses of between 1 and 10 mg/kg administered intraperitoneally, as well as on other liquid or solid tumours.

The new products have antitumour properties, and more especially activity against tumours which are resistant to Taxol® or to Taxotere®. Such tumours comprise colon tumours which have a high expression of the mdr 1 gene (multiple drug resistance gene). Multiple drug resistance is a customary term relating to the resistance of a tumour to different products having different structures and mechanisms of action.

Taxoids are generally known to be strongly recognized by experimental tumours such as P388/DOX, a cell line selected for its resistance to doxorubicin (DOX) which expresses mdr 1.

The example which follows illustrates the present invention.

EXAMPLE 1

35 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10α-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate are dissolved in 0.74 cm^3 of a 0.1 N hydrochloric acid ethanolic solution containing 1 % of water. The solution thus obtained is stirred for 2 hours at a temperature in the region of 20°C and then supplemented with 1 cm^3 of a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and 3 cm^3 of dichloromethane. The mixture is stirred for 5 minutes at a temperature in the region of 20°C and separated by decantation of the organic phase. The aqueous phase is reextracted with twice 3 cm^3 of dichloromethane. The organic phases are pooled, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 34 mg of a white foam are obtained which are purified by chromatography on silica gel plates [(gel 1 mm thick, 1 plate of 20 × 20 cm, eluent, dichloromethane/methanol (95-5 by volume)]. After locating, using UV rays, the zone

corresponding to the desired product adsorbed, this zone is scraped off and the silica recovered is washed on sintered glass with 10 times 2 cm^3 of ethyl acetate. The filtrates are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 20°C. 22 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10α-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate are thereby obtained in the form of a white foam, the characteristics of which are as follows:

- ^1H NMR spectrum (400 MHz ; $CDCl_3$; chemical shifts δ in ppm ; coupling constants J in Hz) : 1.13 (s, 3H : $-C\underline{H}_3$ at position 16 or 17) ; 1.27 (s, 3H : $-C\underline{H}_3$ at position 16 or 17) ; 1.38 [s, 9H : $-C(C\underline{H}_3)_3$] ; 1.72 (s, 3H : $-C\underline{H}_3$) ; 1.76 (s, 1H : O<u>H</u> at position 1) ; 1.82 and 2.75 (2 mts, 1H each : $-C\underline{H}_2-$ at position 6); 2.08 (s, 3H : $-C\underline{H}_3$) ; 2.28 and 2.35 (2 dd, J = 16 and 9, 1H each : $-C\underline{H}_2-$ at position 14 ; 2.40 (s, 3H : $-COC\underline{H}_3$) ; 2.71 (d, J = 2, 1H : -O<u>H</u> at position 10) ; 3.30 (s, 3H : $-OC\underline{H}_3$) ; 3.42 (broad s, 1H : -O<u>H</u> at position 2') ; 4.20 and 4.32 (2 d, J = 8.5, 1H each : $-C\underline{H}_2-$ at position 20) ; 4.27 (d, J = 7.5, 1H : -<u>H</u> at position 3) ; 4.31 (mt, 1H : -<u>H</u> at position 7) ; 4.64 (mt, 1H : -<u>H</u> at position 2') ; 5.02 (broad d, J = 10, 1H : -<u>H</u> at position 5) ; 5.21 (mt, 1H : -<u>H</u> at position 10) ; 5.32 (broad d, J = 10, 1H : -<u>H</u> at position 3') ; 5.48 (d, J = 10, 1H : -CONH-); 5.65 (d, J = 7.5, 1H : -<u>H</u> at position 2) ; 6.18 (broad t, J = 9, 1H : -<u>H</u> at position

13) ; from 7.25 to 7.45 (mt, 5H : -$C_6\underline{H}_5$ at position 3') ; 7.52 [t, J = 7.5, 2H : -$OCOC_6H_5$ (-$\underline{H}$ at position 3 and $\underline{H}$ at position 5)] ; 7.63 [t, J = 7.5, 1H : -$OCOC_6H_5$ (-$\underline{H}$ at position 4)] ; 8.13 [d, J = 7.5, 2H : -$OCOC_6H_5$ (-$\underline{H}$ at position 2 and $\underline{H}$ at position 6)].

4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10α-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate may be prepared in the following manner:

9 mg of sodium tetrahydruroborate are added, at a temperature in the region of 20°C, to a solution of 45 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9,10-dioxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate in 2 cm^3 of anhydrous ethanol, maintained under an argon atmosphere and with stirring, and the reaction mixture is maintained stirring for 1 hour at a temperature in the region of 20°C and then 1 cm^3 of distilled water is added and the mixture is stirred for 5 minutes at 20°C. 3 cm^3 of dichloromethane are added and the organic phase is separated by decantation. The aqueous phase is reextracted with twice 3 cm^3 of dichloromethane. The organic phases are pooled, dried over magnesium sulphate, filtered on sintered glass and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. A white foam is obtained which is purified by

chromatography on a silica gel plate [(gel 1 mm thick, 1 plate of 20 × 20 cm, eluent: dichloromethane/methanol (95-5 by volume)]. After locating, using UV rays, the zone corresponding to the desired product adsorbed, this zone is scraped off and the silica recovered is washed on sintered glass with 10 times 2 cm^3 of ethyl acetate. The filtrates are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 20°C.

22.5 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10α-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate are thereby obtained in the form of a white foam.

4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9,10-dioxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate may be prepared in the following manner:

500 mg of a 4Å molecular sieve powder and 43 mg of pyridinium chlorochromate are successively added, at a temperature in the region of 20°C, to a solution of 100 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy 5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate in 5 cm^3 of dichloromethane, maintained under an argon atmosphere and with stirring. The suspension obtained is stirred for 21 hours at a temperature in the region of 20°C and

then filtered on sintered glass coated with celite. The sintered glass is washed with 3 times 5 cm^3 of dichloromethane. The filtrates are pooled and supplemented with powdered animal charcoal and then filtered on sintered glass and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. A yellow foam is thereby obtained which is purified by chromatography on a silica gel plate [(gel 1 mm thick, 1 plate of 20 × 20 cm, eluent: dichloromethane/methanol (95-5 by volume)]. After locating, using UV rays, the zone corresponding to the desired product adsorbed, this zone is scraped off and the silica recovered is washed on sintered glass with 10 times 5 cm^3 of ethyl acetate. The filtrates are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 20°C. 47 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9,10-dioxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate are thereby obtained in the form of a light beige foam.

4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate may be prepared in the following manner:

0.263 cm^3 of hydrazine monohydrate is added dropwise, and at a temperature in the region of 20°C, to a solution of 150 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-

5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-10β-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate in 4 cm^3 of anhydrous ethanol, maintained under an argon atmosphere and with stirring. The reaction medium is maintained stirring for 1 hour at a temperature in the region of 20°C and then poured into a mixture of 100 cm^3 of ethyl acetate and 50 cm^3 of distilled water. The organic phase is separated by decantation and the aqueous phase is reextracted with twice 50 cm^3 of ethyl acetate. The organic phases are pooled, washed with 4 times 50 cm^3 of distilled water, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 180 mg of a white foam are obtained which are purified by chromatography on silica gel plates [gel 1 mm thick, 20 × 20 cm plates, eluent: dichloromethane/ethanol (90-10 by volume)] in 90-mg fractions (2 plates). After locating, using UV rays, the zone corresponding to the desired product adsorbed, this zone is scraped off and the silica recovered is washed on sintered glass with 10 times 10 cm^3 of ethyl acetate. The filtrates are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 113 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate are thereby

obtained in the form of a white foam.

4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-10β-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate may be prepared in the following manner:

100 cm^3 of an ethanolic suspension of activated Raney nickel (obtained from 80 cm^3 of an aqueous commercial suspension at about 50%, by successive washes, up to a pH in the region of 7, with 15 times 100 cm^3 of distilled water and with 4 times 150 cm^3 of ethanol) are added, at a temperature in the region of 20°C, to a solution of 1.041 g of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-10β-methoxyacetoxy-7β-methylthiomethoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate in 100 cm^3 of anhydrous ethanol, maintained under an argon atmosphere and with stirring. The reaction medium is maintained stirring for 7 days at a temperature in the region of 20°C and then filtered on sintered glass. The sintered glass is washed with 3 times 100 cm^3 of ethanol, the filtrates are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 821 mg of a white foam are obtained which are purified by chromatography on 75 g of silica (0.063-0.2 mm) contained in a column 2.5 cm in diameter (eluent: dichloromethane/ethyl acetate (90-10 by

volume)], collecting 5-cm^3 fractions. The fractions containing only the desired product are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 228 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-10β-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate are thereby obtained in the form of a white foam.

4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-10β-methoxyacetoxy-7β-methylthiomethoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate may be prepared in the following manner:

3.35 cm^3 of acetic acid and 11.5 cm^3 of acetic anhydride are added, at a temperature in the region of 20°C, to a solution of 5 g of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,7β-dihydroxy-10β-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate in 165 cm^3 of anhydrous dimethyl sulphoxide, maintained under an argon atmosphere and with stirring. The reaction medium is maintained stirring for 3 days at a temperature in the region of 20°C and then poured into 500 cm^3 of dichloromethane. 100 cm^3 of a saturated aqueous potassium carbonate solution are then added, with vigorous stirring, until a pH in the region of 7 is obtained. After stirring for

10 minutes, the organic phase is separated by decantation and the aqueous phase is reextracted with twice 250 cm^3 of dichloromethane. The organic phases are pooled, washed with 3 times 100 cm^3 of distilled water, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 9.5 g of a pale yellow oil are obtained which are purified by chromatography on 250 g of silica (0.063-0.4 mm) contained in a column 3 cm in diameter [eluent: dichloromethane/methanol (99-1 by volume)], collecting 50-cm^3 fractions. The fractions containing only the desired product are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 3.01 g of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-10β-methoxyacetoxy-7β-methylthiomethoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate are thereby obtained in the form of a white foam.

4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,7β-dihydroxy-10β-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate may be prepared in the following manner:

220 cm^3 of the triethylamine-hydrofluoric acid complex (1-3 by mol) are added dropwise, at a temperature in the region of 0°C, to a solution of 20 g of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-

7β-triethylsilyloxy-1β-hydroxy-10β-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate in 200 cm^3 of anhydrous dichloromethane, maintained under an argon atmosphere and with stirring. The reaction medium is then heated up to a temperature in the region of 20°C, maintained for 3 hours at this temperature and poured into 4 litres of an aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution. The pH of the reaction medium is thus brought to about 7. After stirring for 10 minutes, the organic phase is separated by decantation and the aqueous phase is extracted with twice 100 cm^3 of dichloromethane. The organic phases are pooled, washed with 100 cm^3 of distilled water, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 17.4 g of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,7β-dihydroxy-10β-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate are thereby obtained in the form of a white foam.

4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-7β-triethylsilyloxy-1β-hydroxy-10β-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate may be prepared under the conditions described in international application PCT WO 95/11241.

EXAMPLE 2

A solution of 40 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,10α-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate in 0.84 cm^3 of a 0.1 N hydrochloric acid ethanolic solution containing 1% water is stirred for 2 hours at a temperature in the region of 20°C and then supplemented with 1 cm^3 of a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and with 2 cm^3 of dichloromethane. The mixture is stirred for 5 minutes at a temperature in the region of 20°C and the organic phase is separated by decantation. The aqueous phase is reextracted with twice 2 cm^3 of dichloromethane. The organic phases are pooled, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 38 mg of a white foam are obtained which are purified by chromatography on a silica gel plate [gel 1 mm thick, 1 plate of 20 × 20 cm, eluent: dichloromethane/methanol (95-5 by volume)]. After locating, using UV rays, the zone corresponding to the desired product adsorbed, this zone is scraped off and the silica recovered is washed on sintered glass with 10 times 2 cm^3 of ethyl acetate. The filtrates are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 20°C. 14 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,10α-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-

butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate are thereby obtained in the form of a white foam, the characteristics of which are as follows:

- ^{1}H NMR spectrum (400 MHz ; $CDCl_3$; chemical shifts δ in ppm ; coupling constants J in Hz) : 1.13 (s, 3H : $-C\underline{H}_3$ at position 16 or 1 at position 7) ; 1.27 (s, 3H : $-C\underline{H}_3$ at position 16 or 17) ; 1.39 [s, 9H : $-C(C\underline{H}_3)_3$] ; 1.72 (s, 3H : $-C\underline{H}_3$) ; 1.76 (s, 1H : -O<u>H</u> at position 1) ; 1.78 and 2.78 (2 mts, 1H each : $-C\underline{H}_2-$ at position 6) ; 2.03 (s, 3H : $-C\underline{H}_3$) ; 2.27 and 2.37 (2dd, J = 16 and 9, 1H each : $-C\underline{H}_2-$ at position 14) ; 2.38 (s, 3H : $-COC\underline{H}_3$) ; 3.28 (s, 3H : $-OC\underline{H}_3$) ; 3.42 (broad s, 1H : -O<u>H</u> at position 2') ; 3.47 (s, 3H : $-OC\underline{H}_3$) ; from 4.15 to 4.25 (mt, 2H: -<u>H</u> at position 3 and -<u>H</u> at position 7); 4.18 and 4.32 (2 d, J = 8.5, 1H each : $-C\underline{H}_2-$ at position 20) ; 4.52 (broad s, 1H : -<u>H</u> at position 10); 4.64 (mt, 1H : -<u>H</u> at position 2') ; 5.01 (broad d, J = 10, 1H : -<u>H</u> at position 5) ; 5.30 (broad d, J = 10, 1H : -<u>H</u> at position 3') ; 5.45 (d, J = 10, 1H : -CON<u>H</u>-) ; 5.65 (d, J = 7.5, 1H : -<u>H</u> at position 2) ; 6.15 (broad t, J = 9, 1H : -<u>H</u> at position 13) ; from 7.25 to 7.45 (mt, 5H : $-C_6\underline{H}_5$ at position 3') ; 7.51 [t, J = 7.5, 2H : $-OCOC_6H_5$(-<u>H</u> at position 3 and <u>H</u> at position 5)]; 7.62 [t, J = 7.5, 1H : $-OCOC_6H_5$(-<u>H</u> at position 4)] ; 8.12 [d, J = 7.5, 2H : $-OCOC_6H_5$(-<u>H</u> at position 2 and <u>H</u> at position 6)].

4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,10α-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl

(2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate may be prepared in the following manner:

0.5 cm^3 of methyl iodide and 3.6 mg of a dispersion at 50 % by weight of sodium hydride in mineral oil are added, at a temperature in the region of 0°C, to a solution of 37 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10α-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate in 0.5 cm^3 of anhydrous dimethylformamide, maintained under an argon atmosphere and with stirring. The reaction medium is maintained stirring for 30 minutes at a temperature in the region of 0°C and then 10 cm^3 of ethyl acetate and 5 cm^3 of an aqueous saturated ammonium chloride solution are added. After stirring for 5 minutes, the organic phase is separated by decantation and the aqueous phase is reextracted with twice 5 cm^3 of ethyl acetate. The organic phases are pooled, washed with twice 10 cm^3 of distilled water, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. A white foam is obtained which is purified by chromatography on a silica gel plate [gel 1 mm thick, 1 plate of 20 × 20 cm, eluent: dichloromethane/methanol (95-5 by volume)]. After locating, using UV rays, the zone corresponding to the desired product adsorbed, this zone is scraped off and

the silica recovered is washed on sintered glass with 10 times 2 cm^3 of ethyl acetate. The filtrates are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 20°C. 26 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,10α-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate are thereby obtained in the form of a white foam.

The new products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II) manifest significant inhibitory activity with respect to abnormal cell proliferation, and possess therapeutic properties permitting the treatment of patients having pathological conditions associated with abnormal cell proliferation. The pathological conditions include the abnormal cell proliferation of malignant or non-malignant cells of various tissues and/or organs, comprising, without implied limitation, muscle, bone or connective tissue, the skin, brain, lungs, sex organs, the lymphatic or renal systems, mammary or blood cells, liver, the digestive system, pancreas and thyroid or adrenal glands. These pathological conditions can also include psoriasis, solid tumours, cancers of the ovary, breast, brain, prostate, colon, stomach, kidney or testicles, Kaposi's sarcoma, cholangiocarcinoma, choriocarcinoma, neuroblastoma, Wilms' tumour, Hodgkin's disease, melanoma, multiple myeloma, chronic

lymphocytic leukaemia and acute or chronic granulocytic lymphoma. The new products according to the invention are especially useful for the treatment of cancer of the ovary. The products according to the invention may be used to prevent or delay the appearance or reappearance of the pathological conditions, or to treat these pathological conditions.

The products according to the invention may be administered to a patient according to different dosage forms suited to the chosen administration route, which is preferably the parenteral route. Parenteral administration comprises intravenous, intraperitoneal, intramuscular or subcutaneous administration. Intraperitoneal or intravenous administration is more especially preferred.

The present invention also comprises pharmaceutical compositions containing at least one product of general formula (I), in a sufficient amount suitable for use in human or veterinary therapy. The compositions may be prepared according to the customary methods, using one or more pharmaceutically acceptable adjuvants, vehicles or excipients. Suitable vehicles include diluents, sterile aqueous media and various non-toxic solvents. Preferably, the compositions take the form of aqueous solutions or suspensions, injectable solutions which can contain emulsifying agents, colourings, preservatives or stabilizers. However, the compositions may also be provided in the

form of tablets, pills, powders or granules which can be administered via the oral route.

The choice of adjuvants or excipients may be determined by the solubility and the chemical properties of the product, the particular mode of administration and good pharmaceutical practice.

For parenteral administration, sterile, aqueous or non-aqueous solutions or suspensions are used. For the preparation of non-aqueous solutions or suspensions, natural vegetable oils such as olive oil, sesame oil or liquid petroleum, or injectable organic esters such as ethyl oleate, may be used. The sterile aqueous solutions can consist of a solution of a pharmaceutically acceptable salt dissolved in water. The aqueous solutions are suitable for intravenous administration provided the pH is appropriately adjusted and the solution is made isotonic, for example with a sufficient amount of sodium chloride or glucose. The sterilization may be carried out by heating or by any other means which does not adversely affect the composition.

It is clearly understood that all the products participating in the compositions according to the invention must be pure and non-toxic in the amounts used.

The compositions can contain at least 0.01% of therapeutically active product. The amount of active product in a composition is such that a suitable dosage

can be prescribed. Preferably, the compositions are prepared in such a way that a single dose contains from 0.01 to 1000 mg approximately of active product for parenteral administration.

The therapeutic treatment may be performed concurrently with other therapeutic treatments including antineoplastic drugs, monoclonal antibodies, immunotherapy or radiotherapy or biological response modifiers. The response modifiers include, without implied limitation, lymphokines and cytokines such as interleukins, interferons (α, β or δ) and TNF. Other chemotherapeutic agents which are useful in the treatment of disorders due to abnormal cell proliferation include, without implied limitation, alkylating agents, for instance nitrogen mustards such as mechlorethamine, cyclophosphamide, melphalan and chlorambucil, alkyl sulphonates such as busulfan, nitrosoureas such as carmustine, lomustine, semustine and streptozocin, triazenes such as dacarbazine, antimetabolites such as folic acid analogues, for instance methotrexate, pyrimidine analogues such as fluorouracil and cytarabine, purine analogues such as mercaptopurine and thioguanine, natural products, for instance vinca alkaloids such as vinblastine, vincristine and vindesine, epipodophyllotoxins such as etoposide and teniposide, antibiotics such as dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, bleomycin, plicamycin and mitomycin, enzymes such as

L-asparaginase, various agents such as coordination complexes of platinum, for instance cisplatin, substituted ureas such as hydroxyurea, methylhydrazine derivatives such as procarbazine, adrenocortical suppressants such as mitotane and aminoglutethimide, hormones and antagonists such as adrenocorticosteroids such as prednisone, progestins such as hydroxyprogesterone caproate, methoxyprogesterone acetate and megestrol acetate, oestrogens such as diethylstilboestrol and ethynyloestradiol, antioestrogens such as tamoxifen, and androgens such as testosterone propionate and fluoxymesterone.

The doses used for carrying out the methods according to the invention are those which permit a prophylactic treatment or a maximum therapeutic response. The doses vary according to the administration form, the particular product selected and the features distinctive to the subject to be treated. In general, the doses are those which are therapeutically effective for the treatment of disorders due to abnormal cell proliferation. The products according to the invention may be administered as often as necessary to obtain the desired therapeutic effect. Some patients may respond rapidly to relatively high or low doses, and then require low or zero maintenance doses. Generally, low doses will be used at the beginning of the treatment and, if necessary, increasingly stronger doses will be administered until

an optimum effect is obtained. For other patients, it may be necessary to administer maintenance doses 1 to 8 times a day, and preferably 1 to 4 times, according to the physiological requirements of the patient in question. It is also possible that some patients may require the use of only one to two daily administrations.

In man, the doses are generally between 0.01 and 200 mg/kg. For intraperitoneal administration, the doses will generally be between 0.1 and 100 mg/kg, preferably between 0.5 and 50 mg/kg and still more specifically between 1 and 10 mg/kg. For intravenous administration, the doses are generally between 0.1 and 50 mg/kg, preferably between 0.1 and 5 mg/kg and still more specifically between 1 and 2 mg/kg. It is understood that, in order to choose the most suitable dosage, account should be taken of the administration route, the patient's weight, general state of health and age and all the factors which may influence the efficacy of the treatment.

The example which follows illustrates a composition according to the invention.

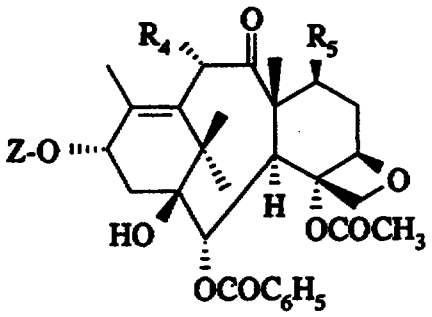
EXAMPLE

40 mg of the product obtained in Example 1 are dissolved in 1 cm^3 of Emulphor EL 620 and 1 cm^3 of ethanol, and the solution is then diluted by adding 18 cm^3 of physiological saline.

The composition is administered by perfusion over 1 hour by introduction in physiological solution.

CLAIMS

1. New taxoids of general formula:

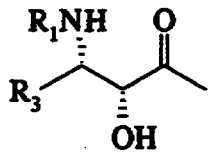


(I)

This Sheet Has Been Replaced

in which

Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula:



(II)

in which:

R_1 represents a benzoyl radical optionally substituted with one or more identical or different atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms, alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms or trifluoromethyl radicals, thenoyl or furoyl radicals or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents:

- an alkyl radical containing 1 to 8 carbon atoms, an alkenyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, an alkynyl radical containing 3 to 8 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyl radical containing 4 to 6 carbon atoms or

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

a bicycloalkyl radical containing 7 to 10 carbon atoms, these radicals being optionally substituted with one or more substituents chosen from halogen atoms and hydroxyl radicals, alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino radicals in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, piperidino or morpholino radicals, 1-piperazinyl radicals (optionally substituted at the 4-position with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or with a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms), cycloalkyl radicals containing 3 to 6 carbon atoms, cycloalkenyl radicals containing 4 to 6 carbon atoms, phenyl radicals (optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms or alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms), cyano or carboxyl radicals or alkoxycarbonyl radicals in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms,

- a phenyl or α- or β-naphthyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms or alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, or a 5-membered aromatic heterocyclic radical preferably chosen from furyl and thienyl radicals,

- or a saturated heterocyclic radical containing 4 to 6 carbon atoms, optionally substituted with one or more

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms,

R_3 represents an unbranched or branched alkyl radical containing 1 to 8 carbon atoms, an unbranched or branched alkenyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, an unbranched or branched alkynyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a phenyl or α- or β-naphthyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylthio, hydroxyl, hydroxyalkyl, mercapto, formyl, acyl, acylamino, aroylamino, alkoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, cyano, nitro and trifluoromethyl radicals, or a 5-membered aromatic heterocycle containing one or more identical or different hetero atoms chosen from nitrogen, oxygen and sulphur atoms and optionally substituted with one or more identical or different substituents chosen from halogen atoms and alkyl, aryl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonylamino, acyl, arylcarbonyl, cyano, carboxyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl or alkoxycarbonyl radicals, on the understanding that, in the substituents of the phenyl, α- or β-naphthyl and aromatic heterocyclic radicals, the alkyl radicals and the alkyl portions of the other radicals contain 1 to 4 carbon atoms, and that the alkenyl and alkynyl radicals

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

contain 2 to 8 carbon atoms, and that the aryl radicals are phenyl or α- or β-naphthyl radicals,

R_4 represents a hydroxyl radical or an alkoxy radical containing 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkynyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, a cycloalkyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, an alkanoyloxy radical in which the alkanoyl portion contains 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkenoyloxy radical in which the alkenoyl portion contains 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkynoyloxy radical in which the alkynoyl portion contains 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkoxyacetyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkylthioacetyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain or an alkyloxycarbonyloxy radical in which the alkyl portion contains 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, these radicals being optionally substituted with one or more halogen atoms or with an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylthio radical containing 1 to 4 carbon atoms or a carboxyl radical, an alkyloxycarbonyl

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, a cyano or carbamoyl radical or an N-alkylcarbamoyl or N,N-dialkylcarbamoyl radical in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms or, with the nitrogen atom to which it is linked, forms a saturated 5- or 6-membered heterocyclic radical optionally containing a second hetero atom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen atoms, optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a phenyl radical or a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, or alternatively R_4 represents a benzoyloxy radical or a heterocyclylcarbonyloxy radical in which radical the heterocyclic portion represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle containing one or more hetero atoms chosen from oxygen, sulphur and nitrogen atoms,

R_5 represents an alkoxy radical containing 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain optionally substituted with an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms, an alkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, an alkynyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, these radicals being optionally substituted with one or more halogen atoms or with an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylthio radical containing 1 to 4

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

carbon atoms or a carboxyl radical, an alkyloxycarbonyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, a cyano or carbamoyl radical or an N-alkylcarbamoyl or N,N-dialkylcarbamoyl radical in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms or, with the nitrogen atom to which it is linked, forms a saturated 5- or 6-membered heterocyclic radical optionally containing a second hetero atom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen atoms, optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a phenyl radical or a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms.

2. New taxoids according to claim 1, for which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) in which R_1 represents a benzoyl radical or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents a tert-butyl radical and R_3 represents an alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms, an alkenyl radical containing 2 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a phenyl radical optionally substituted with one or more identical or different atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy, dialkylamino, acylamino, alkoxycarbonylamino and trifluoromethyl radicals, or a 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl or 2-, 4- or 5-thiazolyl radical, and R_4 represents a hydroxyl radical or an unbranched or branched alkyloxy radical containing 1 to

* C L M S *

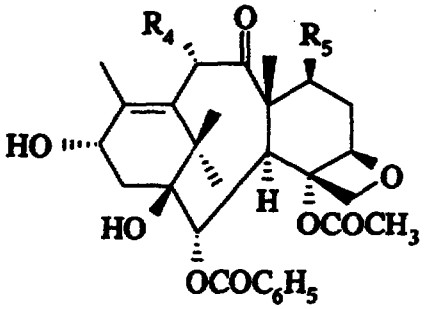
THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

6 carbon atoms and R_5 represents an unbranched or branched alkyloxy radical containing 1 to 6 carbon atoms.

3. New taxoids according to claim 1, for which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) in which R_1 represents a benzoyl radical or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents a tert-butyl radical and R_3 represents an isobutyl, isobutenyl, butenyl, cyclohexyl, phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl or 5-thiazolyl radical, R_4 represents a hydroxyl radical or a methoxy radical and R_5 represents a methoxy radical.

4. Process for the preparation of a product according to one of claims 1, 2 and 3, for which Z represents a radical of general formula (II), characterized in that a product of general formula:



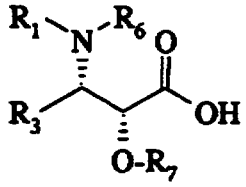
(III)

in which R_4 and R_5 are defined as in one of claims 1, 2 and 3, it being possible for R_4, in addition, to represent a group protecting the hydroxyl function chosen from alkoxyacetyl radicals, is esterified by means of an acid of general formula:

* C L M S *

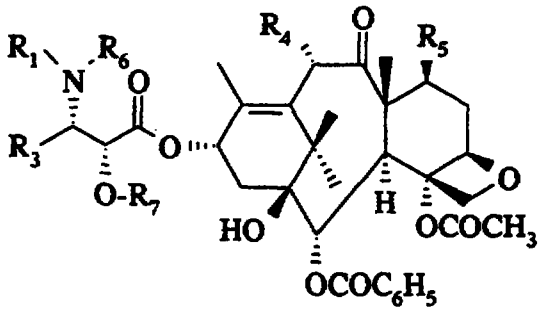
THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced



(IV)

in which R_1 and R_3 are defined as in one of claims 1, 2 and 3, and either R_6 represents a hydrogen atom and R_7 represents a group protecting the hydroxyl function, or R_6 and R_7 together form a saturated 5- or 6-membered heterocycle, or of a derivative of this acid, to obtain an ester of general formula:



(V)

in which R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 and R_7 are defined as above, and then the protective groups represented by R_7 and/or R_6 and R_7 are replaced with hydrogen atoms and, optionally, the R_4 radical with a hydroxyl radical.

5. Process according to claim 4, characterized in that the esterification is carried out by means of an acid of general formula (IV), in the presence of a condensing agent and of an activating agent, in an organic solvent at a temperature of between -10 and 90°C.

6. Process according to claim 4,

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

characterized in that the esterification is carried out by means of an acid of general formula (IV) in the form of a symmetric anhydride, working in the presence of an activating agent, in an organic solvent at a temperature of between 0 and 90°C.

7. Process according to claim 4, characterized in that the esterification is carried out using the acid of general formula (IV) in the form of a halide or in the form of a mixed anhydride with an aliphatic or aromatic acid, optionally prepared in situ, in the presence of a base, working in an organic solvent at a temperature of between 0 and 80°C.

8. Process according to claim 4, characterized in that the protective groups R_7 and/or R_6 and R_7 are replaced with hydrogen atoms, working, according to their nature, in the following manner:

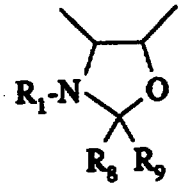
1) When R_6 represents a hydrogen atom and R_7 represents a group protecting the hydroxyl function, the replacement of the protective groups with hydrogen atoms is carried out by means of an inorganic acid or an organic acid, used alone or in the form of a mixture, working in an organic solvent chosen from alcohols, ethers, esters, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons and nitriles, at a temperature of between -10 and 60°C,

2) When R_6 and R_7 together form a saturated 5- or 6-membered heterocycle of general formula:

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced



(VI)

in which R_1 is defined as above, R_8 and R_9, which are identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms, or an aralkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms and the aryl portion represents a phenyl radical optionally substituted with one or more alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, or an aryl radical representing a phenyl radical optionally substituted with one or more alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, either R_8 represents an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms or a trihalomethyl radical or a phenyl radical substituted with a trihalomethyl radical and R_9 represents a hydrogen atom, or R_8 and R_9 together form, with the carbon atom to which they are linked, a ring having 4 to 7 members, the replacement of the protective group formed by R_6 and R_7 with hydrogen atoms is carried out, according to the meanings of R_1, R_8 and R_9, working in the following manner:

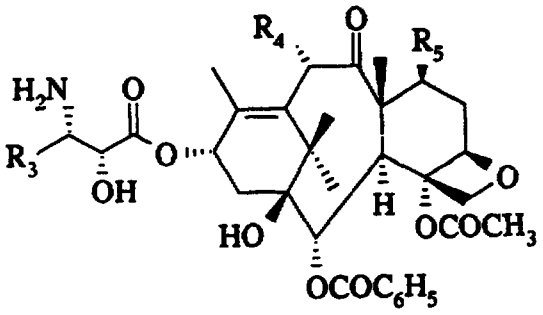
a) When R_1 represents a tert-butoxycarbonyl radical, R_8 and R_9, which are identical or different, represent an alkyl radical or an aralkyl or aryl radical, either R_8 represents a trihalomethyl radical

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

or a phenyl radical substituted with a trihalomethyl radical, and R_9 represents a hydrogen atom, or R_8 and R_9 together form a 4- to 7-membered ring, the ester of general formula (V) is treated with an inorganic or organic acid, optionally in an organic solvent such as an alcohol, to give the product of general formula:



(VII)

in which R_3, R_4 and R_5 are defined as above, which is acylated by means of benzoyl chloride in which the phenyl ring is optionally substituted, thenoyl chloride, furoyl chloride or a product of general formula:

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

in which R_2 is defined as above and X represents a halogen atom or a residue $-O-R_2$ or $-O-CO-O-R_2$, to obtain a product according to one of claims 1, 2 and 3 in which Z represents a radical of general formula (II),

b) When R_1 represents an optionally substituted benzoyl radical, a thenoyl or furoyl radical or a radical R_2O-CO- in which R_2 is defined as above, R_8 represents a hydrogen atom or an alkoxy radical containing 1 to 4

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

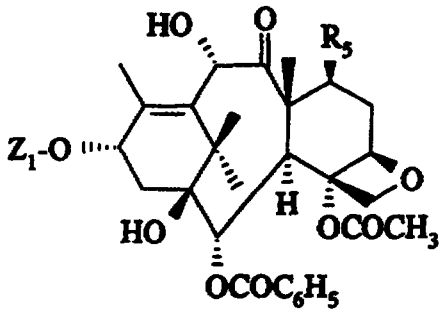
This Sheet Has Been Replaced

carbon atoms or a phenyl radical substituted with one or more alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms and R_9 represents a hydrogen atom, the protective group formed by R_6 and R_7 is replaced with hydrogen atoms is carried out in the presence of an inorganic acid or an organic acid, used alone or in the form of a mixture, in a stoichiometric or catalytic quantity, working in an organic solvent chosen from alcohols, ethers, esters, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons and aromatic hydrocarbons at a temperature of between -10 and 60°C.

9. Process for the preparation of a product according to one of claims 1, 2 or 3, in which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II), characterized in that a product of general formula:

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

in which R'_4 is such that R'_4-O is identical to R_4 defined as in one of claims 1, 2 and 3 and X_1 represents a halogen atom, is reacted with a product of general formula:



(X)

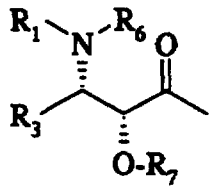
in which R_5 is defined as in one of claims 1, 2 and 3

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

and Z_1 represents a hydrogen atom or a group protecting the hydroxyl function or a radical of general formula:



(XI)

in which R_1 and R_3 are defined as in one of claims 1, 2 and 3, and either R_6 represents a hydrogen atom and R_7 represents a group protecting the hydroxyl function, or R_6 and R_7 together form a saturated 5- or 6-membered heterocycle, and then the protective groups represented or carried by Z_1 are optionally replaced under the conditions described in claim 8.

10. Process according to claim 9, characterized in that the product of general formula (IX) is reacted with the product of general formula (X), after metalation of the hydroxyl function at the 10-position by means of an alkali metal hydride, an alkali metal amide or an alkali metal alkylide, working in an organic solvent chosen from dimethylformamide or tetrahydrofuran, at a temperature of between 0 and 50°C.

11. 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10α-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

12. 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,10α-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

(2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

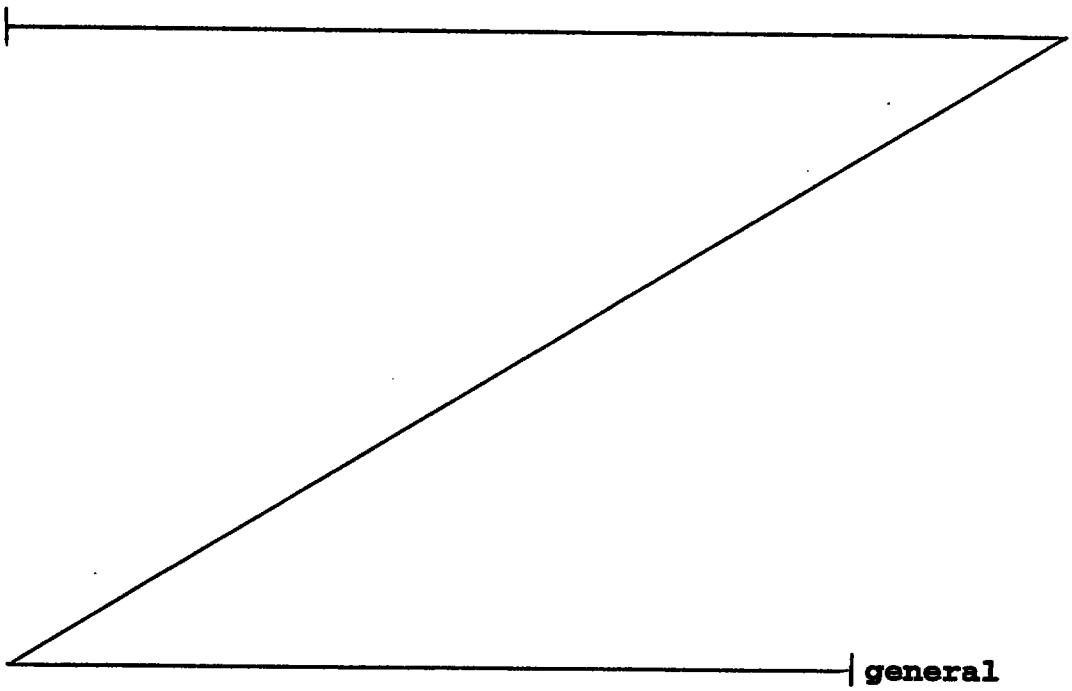
13. Pharmaceutical composition characterized in that it contains at least one product according to one of claims 1, 2 and 3, for which Z represents a radical of general formula (II) in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents or adjuvants and optionally one or more compatible and pharmacologically active compounds.

14. Pharmaceutical composition characterized in that it contains at least one product claim 11 in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents or adjuvants and optionally one or more compatible and pharmacologically active compounds.

15. Pharmaceutical composition characterized in that it contains at least one product according to claim 12 in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents or adjuvants and optionally one or more compatible and pharmacologically active compounds.

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED



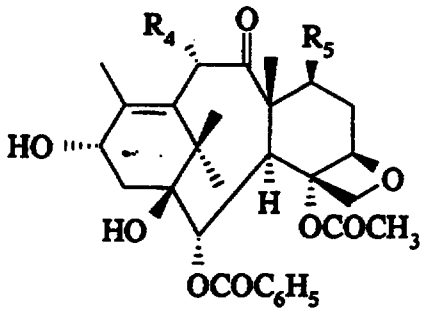
general formula (II) in which R_1 represents a benzoyl radical or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents a tert-butyl radical and R_3 represents an isobutyl, isobutenyl, butenyl, cyclohexyl, phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl or 5-thiazolyl radical, R_4 represents a hydroxyl radical or a methoxy, ethoxy or propoxy radical and R_5 represents a methoxy radical.

The products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II) display noteworthy antitumour and antileukaemic properties.

Taxoid derivatives exhibiting the epi stereochemistry of the substituent at the 10 (10α)-position have also been described in Applications EP 555 485 and WO 96/03394; however, the 10α compounds described simultaneously carry at the 7-position only a

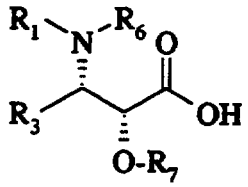
hydroxyl radical and no teaching emerges from these applications relating to the possibility of ether substituents at this same 7-position.

According to the present invention, the new products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II) may be obtained by esterification of a product of general formula:



(III)

in which R_4 and R_5 are defined as above, by means of an acid of general formula:

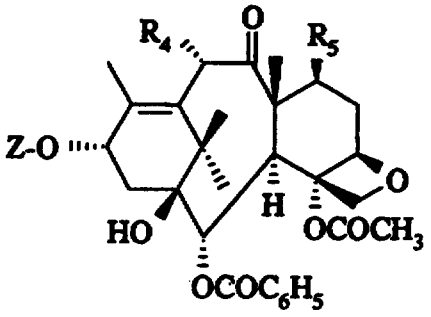


(IV)

in which R_1 and R_3 are defined as above, and either R_6 represents a hydrogen atom and R_7 represents a group protecting the hydroxyl function, or R_6 and R_7 together form a saturated 5- or 6-membered heterocycle, or of a derivative of this acid, to obtain an ester of general formula:

CLAIMS

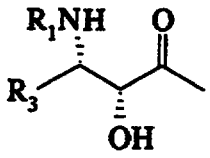
1. New taxoids of general formula:



(I)

in which

Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula:



(II)

in which:

R_1 represents a benzoyl radical optionally substituted with one or more identical or different atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms, alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms or trifluoromethyl radicals, thenoyl or furoyl radicals or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents:

- an alkyl radical containing 1 to 8 carbon atoms, an alkenyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, an alkynyl radical containing 3 to 8 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a

* C L M S *

cycloalkenyl radical containing 4 to 6 carbon atoms or a bicycloalkyl radical containing 7 to 10 carbon atoms, these radicals being optionally substituted with one or more substituents chosen from halogen atoms and hydroxyl radicals, alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino radicals in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, piperidino or morpholino radicals, 1-piperazinyl radicals (optionally substituted at the 4-position with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or with a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms), cycloalkyl radicals containing 3 to 6 carbon atoms, cycloalkenyl radicals containing 4 to 6 carbon atoms, phenyl radicals (optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms or alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms), cyano or carboxyl radicals or alkoxycarbonyl radicals in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms,

- a phenyl or α- or β-naphthyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms or alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, or a 5-membered aromatic heterocyclic radical preferably chosen from furyl and thienyl radicals,

* C L M S *

- or a saturated heterocyclic radical containing 4 to 6 carbon atoms, optionally substituted with one or more alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms,

R_3 represents an unbranched or branched alkyl radical containing 1 to 8 carbon atoms, an unbranched or branched alkenyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, an unbranched or branched alkynyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a phenyl or α- or β-naphthyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylthio, hydroxyl, hydroxyalkyl, mercapto, formyl, acyl, acylamino, aroylamino, alkoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, cyano, nitro and trifluoromethyl radicals, or a 5-membered aromatic heterocycle containing one or more identical or different hetero atoms chosen from nitrogen, oxygen and sulphur atoms and optionally substituted with one or more identical or different substituents chosen from halogen atoms and alkyl, aryl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonylamino, acyl, arylcarbonyl, cyano, carboxyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl or alkoxycarbonyl radicals, on the understanding that, in the substituents of the phenyl, α- or β-naphthyl and

* C L M S *

aromatic heterocyclic radicals, the alkyl radicals and the alkyl portions of the other radicals contain 1 to 4 carbon atoms, and that the alkenyl and alkynyl radicals contain 2 to 8 carbon atoms, and that the aryl radicals are phenyl or α- or β-naphthyl radicals,

R_4 represents a hydroxyl radical or an alkoxy radical containing 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkynyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, a cycloalkyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, an alkanoyloxy radical in which the alkanoyl portion contains 2 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkenoyloxy radical in which the alkenoyl portion contains 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkynoyloxy radical in which the alkynoyl portion contains 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkoxyacetyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, an alkylthioacetyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain or an alkyloxycarbonyloxy radical in which the alkyl portion contains 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, these radicals being

* C L M S *

optionally substituted with one or more halogen atoms or with an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylthio radical containing 1 to 4 carbon atoms or a carboxyl radical, an alkyloxycarbonyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, a cyano or carbamoyl radical or an N-alkylcarbamoyl or N,N-dialkylcarbamoyl radical in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms or, with the nitrogen atom to which it is linked, forms a saturated 5- or 6-membered heterocyclic radical optionally containing a second hetero atom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen atoms, optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a phenyl radical or a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, or alternatively R_4 represents a benzoyloxy radical or a heterocyclylcarbonyloxy radical in which radical the heterocyclic portion represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle containing one or more hetero atoms chosen from oxygen, sulphur and nitrogen atoms,

R_5 represents an alkoxy radical containing 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain optionally substituted with an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms, an alkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, an alkynyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkyloxy radical

* C L M S *

containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms, these radicals being optionally substituted with one or more halogen atoms or with an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylthio radical containing 1 to 4 carbon atoms or a carboxyl radical, an alkyloxycarbonyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, a cyano or carbamoyl radical or an N-alkylcarbamoyl or N,N-dialkylcarbamoyl radical in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms or, with the nitrogen atom to which it is linked, forms a saturated 5- or 6-membered heterocyclic radical optionally containing a second hetero atom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen atoms, optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a phenyl radical or a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms.

2. New taxoids according to claim 1, for which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) in which R_1 represents a benzoyl radical or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents a tert-butyl radical and R_3 represents an alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms, an alkenyl radical containing 2 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a phenyl radical optionally substituted with one or more identical or

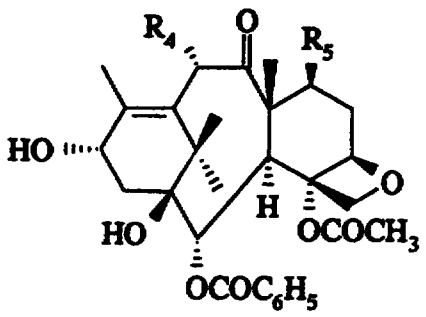
* C L M S *

different atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy, dialkylamino, acylamino, alkoxycarbonylamino and trifluoromethyl radicals, or a 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl or 2-, 4- or 5-thiazolyl radical, and R_4 represents a hydroxyl radical or an unbranched or branched alkyloxy radical containing 1 to 6 carbon atoms and R_5 represents an unbranched or branched alkyloxy radical containing 1 to 6 carbon atoms.

3. New taxoids according to claim 1, for which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) in which R_1 represents a benzoyl radical or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents a tert-butyl radical and R_3 represents an isobutyl, isobutenyl, butenyl, cyclohexyl, phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl or 5-thiazolyl radical, R_4 represents a hydroxyl radical or a methoxy radical and R_5 represents a methoxy radical.

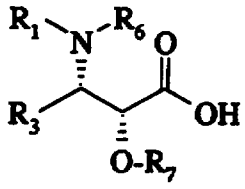
4. Process for the preparation of a product according to one of claims 1, 2 and 3, for which Z represents a radical of general formula (II), characterized in that a product of general formula:

* C L M S *



(III)

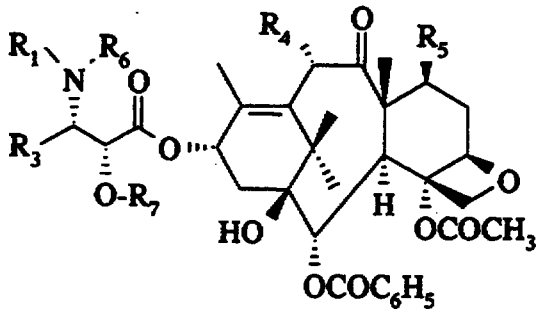
in which R_4 and R_5 are defined as in one of claims 1, 2 and 3, it being possible for R_4, in addition, to represent a group protecting the hydroxyl function chosen from alkoxyacetyl radicals, is esterified by means of an acid of general formula:



(IV)

in which R_1 and R_3 are defined as in one of claims 1, 2 and 3, and either R_6 represents a hydrogen atom and R_7 represents a group protecting the hydroxyl function, or R_6 and R_7 together form a saturated 5- or 6-membered heterocycle, or of a derivative of this acid, to obtain an ester of general formula:

* C L M S *



(V)

in which R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 and R_7 are defined as above, and then the protective groups represented by R_7 and/or R_6 and R_7 are replaced with hydrogen atoms and, optionally, the R_4 radical with a hydroxyl radical.

5. Process according to claim 4, characterized in that the esterification is carried out by means of an acid of general formula (IV), in the presence of a condensing agent and of an activating agent, in an organic solvent at a temperature of between -10 and 90°C.

6. Process according to claim 4, characterized in that the esterification is carried out by means of an acid of general formula (IV) in the form of a symmetric anhydride, working in the presence of an activating agent, in an organic solvent at a temperature of between 0 and 90°C.

7. Process according to claim 4, characterized in that the esterification is carried out using the acid of general formula (IV) in the form of a halide or in the form of a mixed anhydride with an

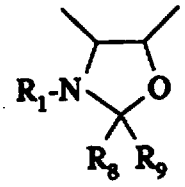
* C L M S *

aliphatic or aromatic acid, optionally prepared in situ, in the presence of a base, working in an organic solvent at a temperature of between 0 and 80°C.

8. Process according to claim 4, characterized in that the protective groups R_7 and/or R_6 and R_7 are replaced with hydrogen atoms, working, according to their nature, in the following manner:

1) When R_6 represents a hydrogen atom and R_7 represents a group protecting the hydroxyl function, the replacement of the protective groups with hydrogen atoms is carried out by means of an inorganic acid or an organic acid, used alone or in the form of a mixture, working in an organic solvent chosen from alcohols, ethers, esters, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons and nitriles, at a temperature of between -10 and 60°C,

2) When R_6 and R_7 together form a saturated 5- or 6-membered heterocycle of general formula:



(VI)

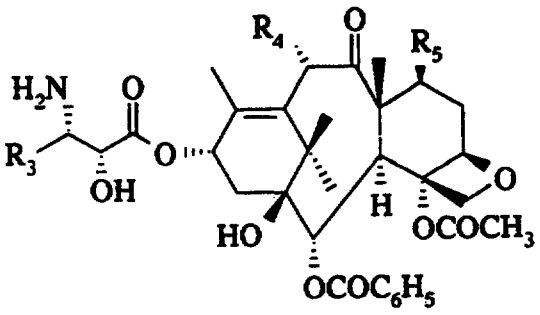
in which R_1 is defined as above, R_8 and R_9, which are identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms, or an

* C L M S *

aralkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms and the aryl portion represents a phenyl radical optionally substituted with one or more alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, or an aryl radical representing a phenyl radical optionally substituted with one or more alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, either R_8 represents an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms or a trihalomethyl radical or a phenyl radical substituted with a trihalomethyl radical and R_9 represents a hydrogen atom, or R_8 and R_9 together form, with the carbon atom to which they are linked, a ring having 4 to 7 members, the replacement of the protective group formed by R_6 and R_7 with hydrogen atoms is carried out, according to the meanings of R_1, R_8 and R_9, working in the following manner:

a) When R_1 represents a tert-butoxycarbonyl radical, R_8 and R_9, which are identical or different, represent an alkyl radical or an aralkyl or aryl radical, either R_8 represents a trihalomethyl radical or a phenyl radical substituted with a trihalomethyl radical, and R_9 represents a hydrogen atom, or R_8 and R_9 together form a 4- to 7-membered ring, the ester of general formula (V) is treated with an inorganic or organic acid, optionally in an organic solvent such as an alcohol, to give the product of general formula:

* C L M S *



(VII)

in which R_3, R_4 and R_5 are defined as above, which is acylated by means of benzoyl chloride in which the phenyl ring is optionally substituted, thenoyl chloride, furoyl chloride or a product of general formula:

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

in which R_2 is defined as above and X represents a halogen atom or a residue $-O-R_2$ or $-O-CO-O-R_2$, to obtain a product according to one of claims 1, 2 and 3 in which Z represents a radical of general formula (II),

b) When R_1 represents an optionally substituted benzoyl radical, a thenoyl or furoyl radical or a radical R_2O-CO- in which R_2 is defined as above, R_8 represents a hydrogen atom or an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms or a phenyl radical substituted with one or more alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms and R_9 represents a hydrogen atom, the protective group formed by R_6 and R_7 is replaced with hydrogen atoms is carried out in the presence of an inorganic acid or an

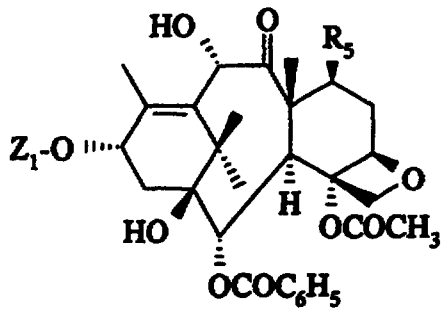
* C L M S *

organic acid, used alone or in the form of a mixture, in a stoichiometric or catalytic quantity, working in an organic solvent chosen from alcohols, ethers, esters, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons and aromatic hydrocarbons at a temperature of between -10 and 60°C.

9. Process for the preparation of a product according to one of claims 1, 2 or 3, in which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II), characterized in that a product of general formula:

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

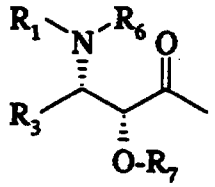
in which R'_4 is such that R'_4-O is identical to R_4 defined as in one of claims 1, 2 and 3 and X_1 represents a halogen atom, is reacted with a product of general formula:



(X)

in which R_5 is defined as in one of claims 1, 2 and 3 and Z_1 represents a hydrogen atom or a group protecting the hydroxyl function or a radical of general formula:

* C L M S *



(XI)

in which R_1 and R_3 are defined as in one of claims 1, 2 and 3, and either R_6 represents a hydrogen atom and R_7 represents a group protecting the hydroxyl function, or R_6 and R_7 together form a saturated 5- or 6-membered heterocycle, and then the protective groups represented or carried by Z_1 are optionally replaced under the conditions described in claim 8.

10. Process according to claim 9, characterized in that the product of general formula (IX) is reacted with the product of general formula (X), after metalation of the hydroxyl function at the 10-position by means of an alkali metal hydride, an alkali metal amide or an alkali metal alkylide, working in an organic solvent chosen from dimethylformamide or tetrahydrofuran, at a temperature of between 0 and 50°C.

11. 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10α-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

12. 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,10α-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-



phenylpropionate.

13. Pharmaceutical composition characterized in that it contains at least one product according to one of claims 1, 2 and 3, for which Z represents a radical of general formula (II) in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents or adjuvants and optionally one or more compatible and pharmacologically active compounds.

14. Pharmaceutical composition characterized in that it contains at least one product claim 11 in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents or adjuvants and optionally one or more compatible and pharmacologically active compounds.

15. Pharmaceutical composition characterized in that it contains at least one product according to claim 12 in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents or adjuvants and optionally one or more compatible and pharmacologically active compounds.

* C L M S *

9803895 -3
IPDS & copy

PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : C07D 305/14, A61K 31/335 — A1

(11) Numéro de publication internationale: **WO 97/32869**

(43) Date de publication internationale: 12 septembre 1997 (12.09.97)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00386

(22) Date de dépôt international: 5 mars 1997 (05.03.97)

(30) Données relatives à la priorité:
96/02804 6 mars 1996 (06.03.96) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 7, allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERCON, Alain [FR/FR]; 1 *bis*, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).

(74) Mandataire: LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

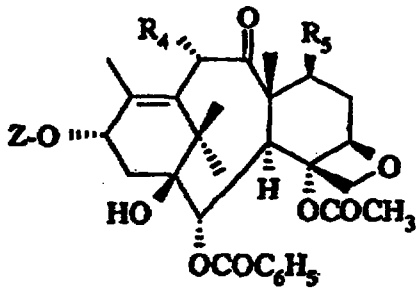
Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

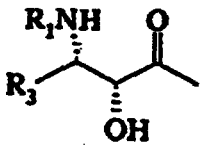
(54) Titre: TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing same, are disclosed. In general formula (I), Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R_1 is an optionally substituted benzoyl radical or a radical R_2-O-CO-, where R_2 is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclyl radical; R_3 is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl, naphthyl or aromatic heterocyclic radical; R_4 is a hydroxy radical or an alkoxy, alkenyloxy, optionally substituted alkynyloxy, alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynyloxy, alkoxyacetyl or alkyloxycarbonyloxy radical, or a cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, arylcarbonyloxy or heterocyclylcarbonyloxy radical; and R_5 is an optionally substituted alkoxy radical or a cycloalkyloxy or cycloalkenyloxy radical. The novel compounds of general formula (I), wherein Z is a radical of general formula (II), have remarkable antitumoral and antineoplastic properties.



(I)



(II)

(57) Abrégé

Nouveaux taxoïdes de formule générale (I) leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I): Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle, R_3 représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle, naphtyle ou hétérocyclique aromatique, R_4 représente un radical hydroxy ou un radical acoxy, alcényloxy, alcynyloxy éventuellement substitué, alcanoyloxy, alcénoyloxy, alcynoyloxy, alcoxyacétyle, alcoyloxycarbonyloxy, ou un radical cycloalcoyloxy ou cycloalcényloxy ou arylcarbonyloxy ou hétérocyclylcarbonyloxy, et R_5 représente un radical alcoxy éventuellement substitué ou un radical cycloalcoyloxy ou cycloalcényloxy. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.