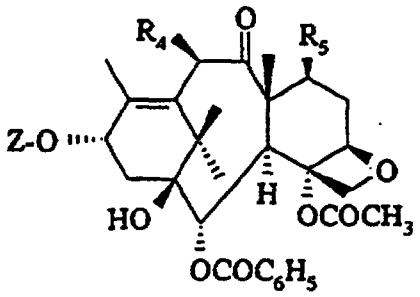
NOUVEAUX TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

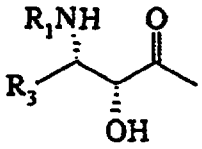
La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



(I)

dans laquelle

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



(II)

dans laquelle :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

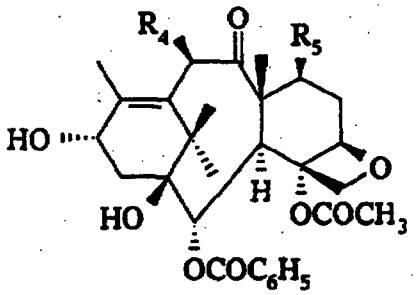
Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle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

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

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

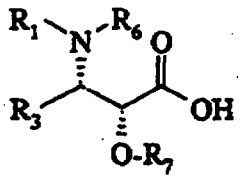
Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

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



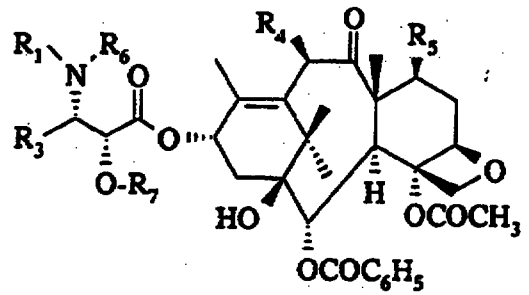
(III)

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



(IV)

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



(V)

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

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

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

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

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

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

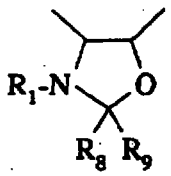
triéthylsilyle, β-triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyle ou tétrahydropyrannyle.

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

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

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

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

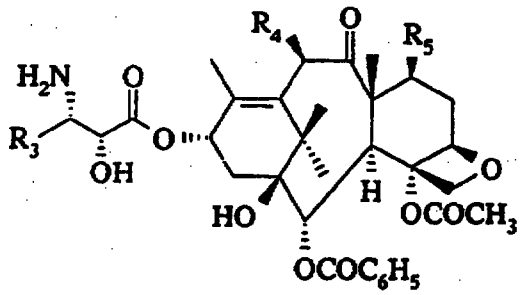


(VI)

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

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

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



(VII)

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

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

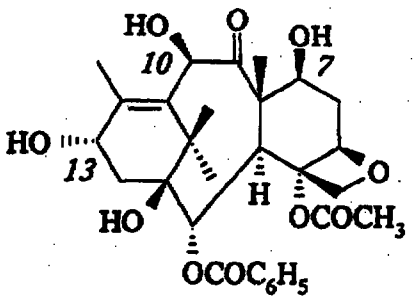
dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R_2 ou -O-CO-O-R_2, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

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

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

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

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

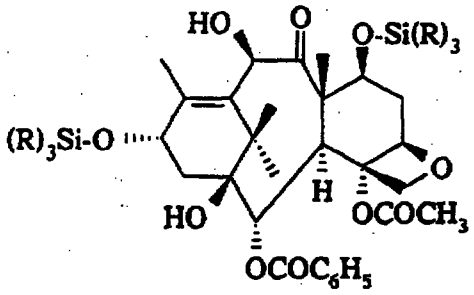


(IX)

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

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

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

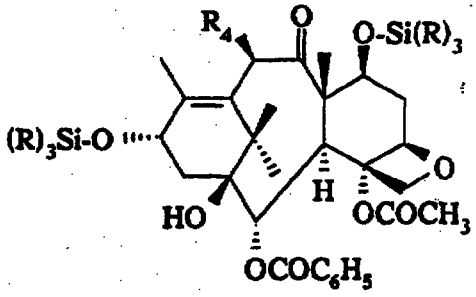


(XI)

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

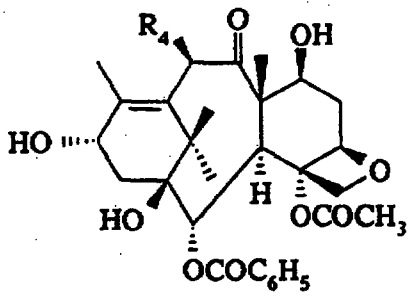
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad (XII)$$

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



(XIII)

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



(XIV)

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

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

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

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

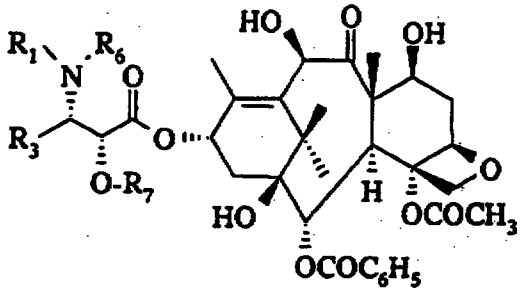
Généralement, l'action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale (XI), est effectuée, après métallation de la fonction hydroxy en position 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, un amidure de métal alcalin tel que l'amidure de lithium ou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

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

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

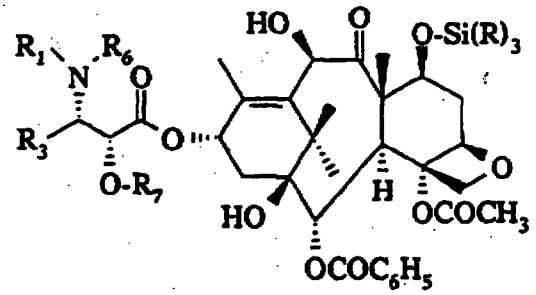
Généralement l'action d'un produit de formule générale (XV) sur un produit de formule générale (XIV) s'effectue dans les conditions indiquées précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale (XI).

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



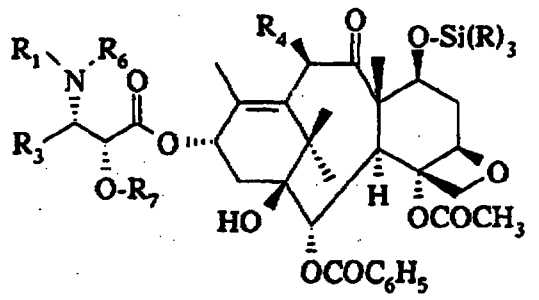
(XVI)

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



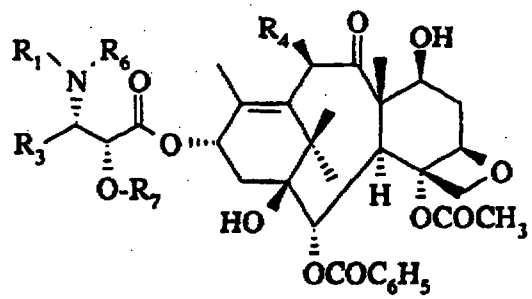
(XVII)

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



(XVIII)

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

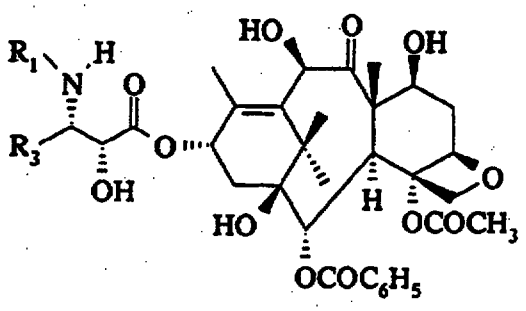


(XIX)

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

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

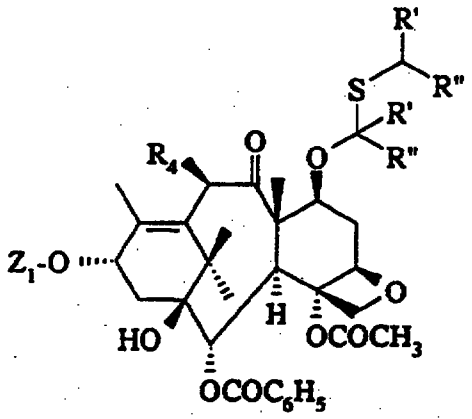
Les produits de formule générale (XVI) peuvent être obtenus dans les conditions décrites dans le brevet européen EP 0 336 841 et les demandes internationales PCT WO 92/09589 et WO 94/07878 ou à partir des produits de formule générale :



(XX)

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

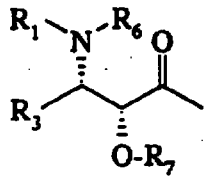
Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par action de nickel de Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone sur un produit de formule générale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



(XXI)

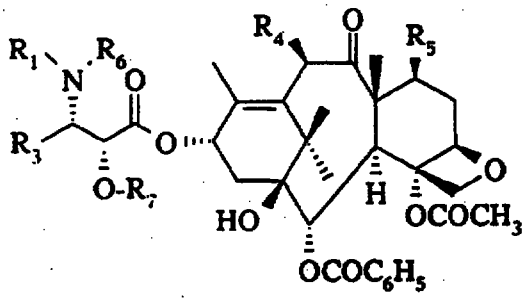
dans laquelle R_4 est défini comme précédemment et R' et R", identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, alcynyle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes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

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



(XXII)

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

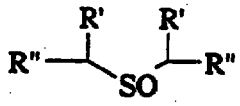


(XXIII)

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

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

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

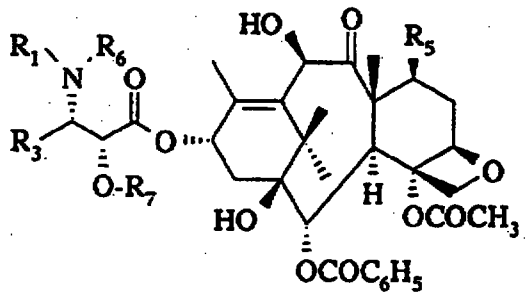


(XXIV)

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

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

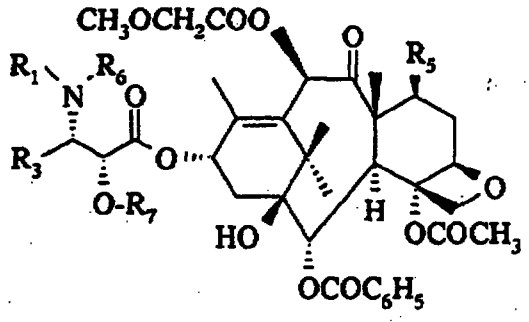
Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale :



(XXV)

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

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

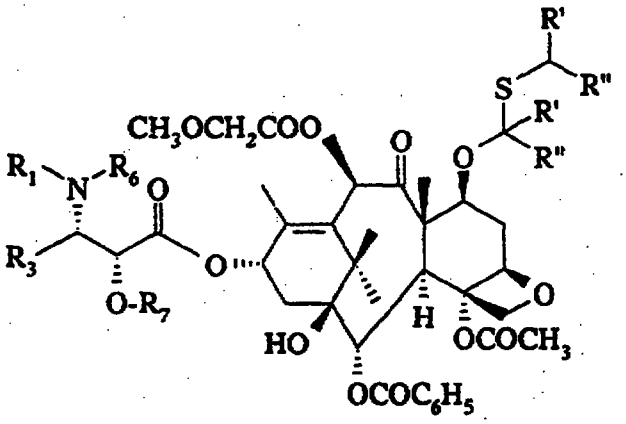


(XXVI)

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

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

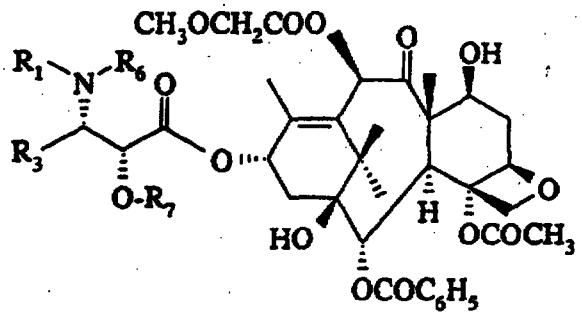
Le produit de formule générale (XXVI) peut être obtenu par action de nickel de Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone sur un produit de formule générale :



(XXVII)

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

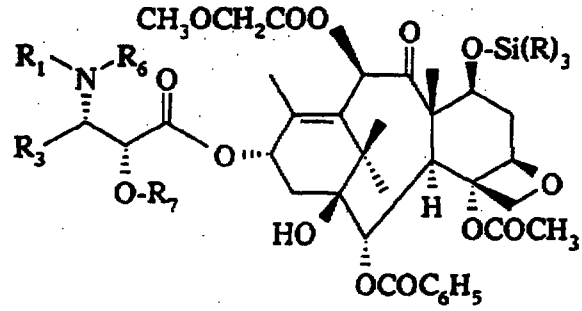
Le produit de formule générale (XXVII) peut être obtenu par action d'un sulfoxyde de formule générale (XXIV) sur un produit de formule générale :



(XXVIII)

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

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



(XXIX)

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

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

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

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

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

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

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

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

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EXEMPLE 2

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

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

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

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

EXEMPLE 3

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

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

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

- spectre de R.M.N. ^{1}H (400 MHz ; $CDCl_3$; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,25 (s, 6H : -C<u>H</u>3 en 16 et en 17) ; 1,39 [s, 9H : -C(C<u>H</u>3)3] ; de 1,55 à 1,80 et de 1,90 à 2,10 (2 mts, 4H chacun : -C<u>H</u>2- du cyclopentyl) ; 1,71 (s, 1H : -O<u>H</u> en 1) ; 1,75 (s, 3H : -C<u>H</u>3) ; 1,82 et 2,75 (2 mts, 1H chacun : -C<u>H</u>2- en 6) ; 1,93 (s, 3H : -C<u>H</u>3) ; 2,33 (d, J = 9 Hz, 2H : -C<u>H</u>2- en 14) ; 2,39 (s, 3H : -COC<u>H</u>3) ; 2,95 (mt, 1H : =C<u>H</u>- du cyclopentyl) ; 3,38 (s, 3H : -OC<u>H</u>3) ; 3,40 (d, J = 5, 1H : -O<u>H</u> en 2') ; 3,88 (d, J = 7,5, 1H : -<u>H</u> en 3) ; 3,91 (dd, J = 11 et 7,5, 1H : -<u>H</u> en 7) ; 4,19 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -C<u>H</u>2- en 20) ; 4,65 (mt, 1H : -<u>H</u> en 2') ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : -<u>H</u> en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H : -<u>H</u> en 3') ; 5,41 (d, J = 10, 1H : -CON<u>H</u>-) ; 5,68 (d, J = 7,5, 1H : -<u>H</u> en 2) ; 6,21 (t large, J = 9, 1H : -<u>H</u> en 13) ; 6,45 (s, 1H : -<u>H</u> en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C6<u>H</u>5 en 3') ; 7,51 [t, J = 7,5, 2H : -OCOC6<u>H</u>5 (-<u>H</u> en 3 et <u>H</u> en 5)] ; 7,63 [t, J = 7,5, 1H : -OCOC6<u>H</u>5 (-<u>H</u> en 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H : -OCOC6<u>H</u>5 (-<u>H</u> en 2 et -<u>H</u> en 6)].

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

<u>EXEMPLE 4</u>

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

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

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{D}_{20}$ = -71 (c = 0,5 ; méthanol).
- spectre de R.M.N. ^{1}H (400 MHz ; $CDCl_3$, déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,00 et 1,19 (2 mts, 2H chacun : -C<u>H</u>2- du cyclopropyl) ; 1,25 (s, 3H : -C<u>H</u>3 en 16 ou en 17) ; 1,27 (s, 3H : -C<u>H</u>3 en 16 ou en 17 ; 1,39 [s, 9H : -C(C<u>H</u>3)3] ; 1,71 (s, 1H : -O<u>H</u> en 1) ; 1,75 (s, 3H : -C<u>H</u>3) ; de 1,70 à 1,90 (mt, 1H : =C<u>H</u>- du cyclopropyl) ; 1,82 et 2,75 (2 mts, 1H chacun : -C<u>H</u>2- en 6) ; 1,93 (s, 3H : -C<u>H</u>3) ; 2,33 (d, J = 9, 2H : -C<u>H</u>2- en 14) ; 2,40 (s, 3H : -COC<u>H</u>3) ; 3,35 (s, 3H : -OC<u>H</u>3) ; 3,40 (d, J = 5, 1H : -O<u>H</u> en 2') ; 3,88 (d, J = 7,5, 1H : -<u>H</u> en 3) ; 3,89 (dd, J = 11 et 7,5, 1H : -<u>H</u> en 7) ; 4,19 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -C<u>H</u>2- en 20) ; 4,65 (mt, 1H : -<u>H</u> en 2') ; 5,00 (d large, J = 10, 1H : -<u>H</u> en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H : -<u>H</u> en 3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H : -CON<u>H</u>-) ; 5,68 (d, J = 7,5, 1H : -<u>H</u> en 2) ; 6,21 (t large, J = 9, 1H : -<u>H</u> en 13) ; 6,48 (s, 1H : -<u>H</u> en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C6<u>H</u>5 en 3') ; 7,52 [t, J = 7,5, 2H : -OCOC6<u>H</u>5 (-<u>H</u> en 3 et <u>H</u> en 5)] ; 7,64 [t, J = 7,5, 1H : -OCOC6<u>H</u>5 (-<u>H</u> en 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H : -OCOC6<u>H</u>5 (-<u>H</u> en 2 et -<u>H</u> en 6)].

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

<u>EXEMPLE 5</u>

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

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

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{D}_{20} = -48$ (c = 0,5 ; méthanol)
- spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz ; $CDCl_3$; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,17 (s, 3H : -CH_3) ; 1,22 (s, 3H : -CH_3) ; 1,35 (s, 9H : -$C(CH_3)_3$; 1,75 (s, 3H : -CH_3) ; 1,80 et 2,75 (2 mts, 1H chacun : -CH_2- 6) ; 1,90 (s, 3H : -CH_3) ; 2,30 (d, J = 9, 2H : -CH_2- 14) ; 2,37 (s, 3H : -$COCH_3$) ; 3,35 et 3,55 (2 s, 3H chacun : -OCH_3) ; 3,40 (d, J = 5, 1H : -OH 2') ; 3,85 (d, J = 7, 1H : -H 3) ; 3,88 (dd, J = 11 et 7, 1H : -H 7) ; 4,17 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -CH_2- 20) ; 4,19 et 4,27 (2 d, J = 15, 1H chacun : -$OCOCH_2OCH_3$) ; 4,65 (mt, 1H : -H 2') ; 4,97 (d large, J = 10, 1H : -H 5) ; 5,25 (d large, J = 10, 1H : -H 3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H : -CONH -) ; 5,66 (d, J = 7, 1H : -H 2) ; 6,18 (t large, J = 9, 1H : -H 13) ; 6,52 (s, 1H : -H 10) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H : -C_6H_5 3') ; 7,51 [(t, J = 7,5, 2H : -$OCOC_6H_5$(-H 3 et H 5)] ; 7,63 [(t, J = 7,5, 1H : -$OCOC_6H_5$(-H 4)] ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : -$OCOC_6H_5$(-H 2 et H 6)].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le traitement thérapeutique peut être effectué 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

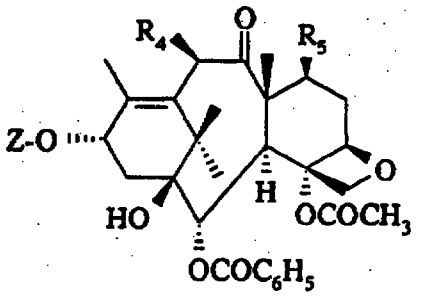
On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm3 d'Emulphor EL 620 et 1 cm3 d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm3 de sérum physiologique.

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

* C L M S *

REVENDICATIONS

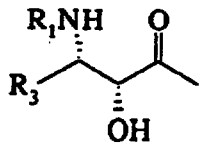
1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



(I)

dans laquelle

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



(II)

dans laquelle :

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

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

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

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

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

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

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

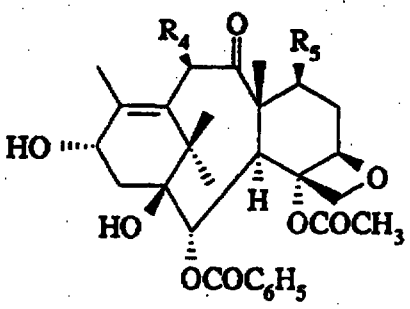
R_5 représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes ce carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6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

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

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

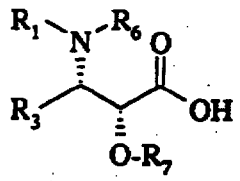
3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical isobutyle, isobutényle,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

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



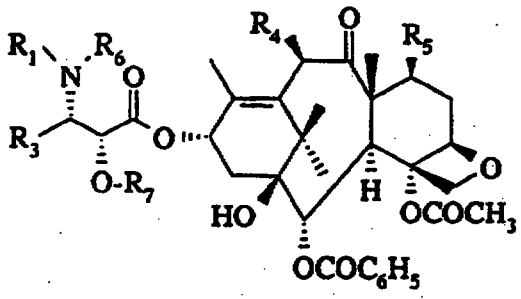
(III)

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



(IV)

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



(V)

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

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

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

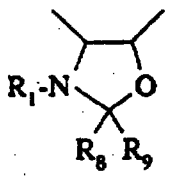
6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 90°C.

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

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

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

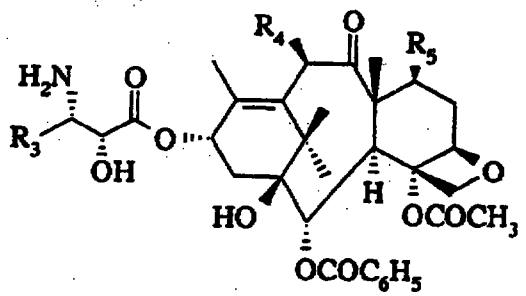
2) lorsque R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons de formule générale :



(VI)

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

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



(VII)

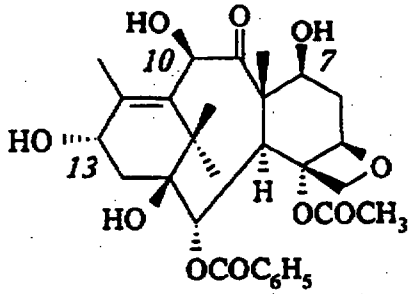
dans laquelle R_3, R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, que l'on acyle au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

R_2-O-CO-X (VIII)

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

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

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

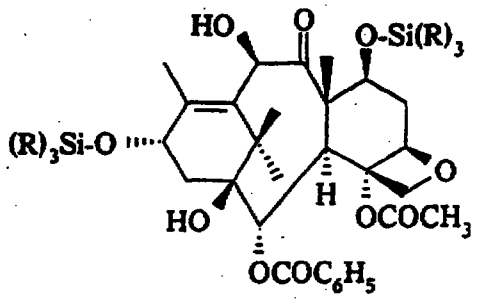


(IX)

par un halogénure de silyle de formule générale :

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

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

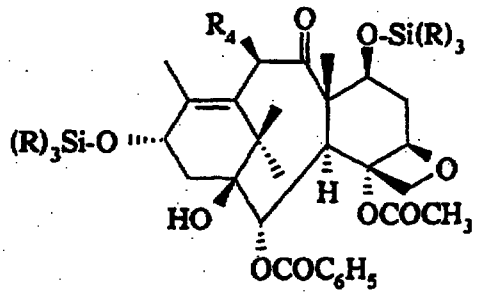


(XI)

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

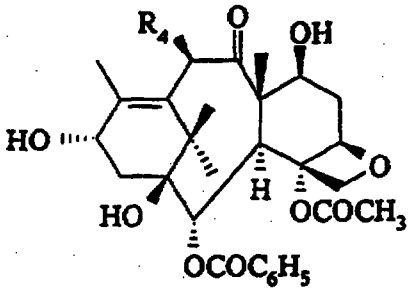
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad \text{(XII)}$$

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



(XIII)

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



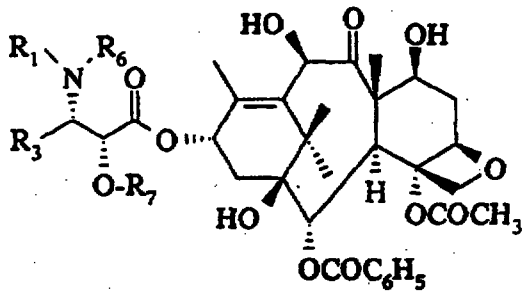
(XIV)

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

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

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

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

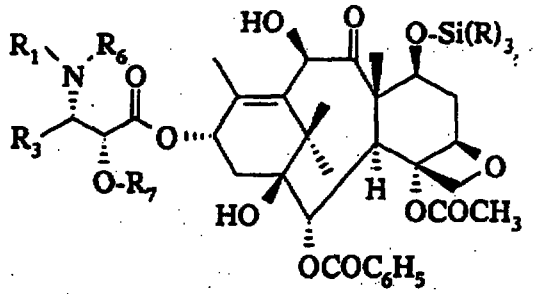


(XVI)

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

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

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

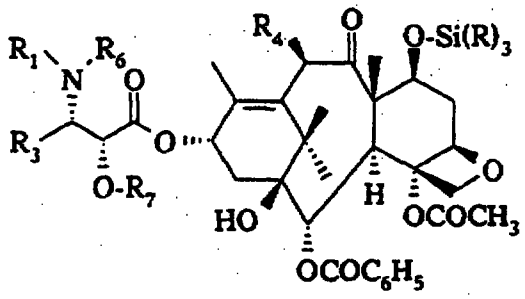


(XVII)

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

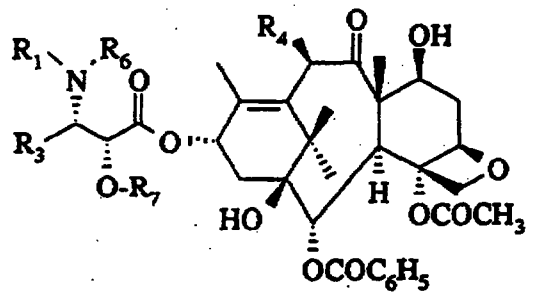
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad \text{(XII)}$$

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



(XVIII)

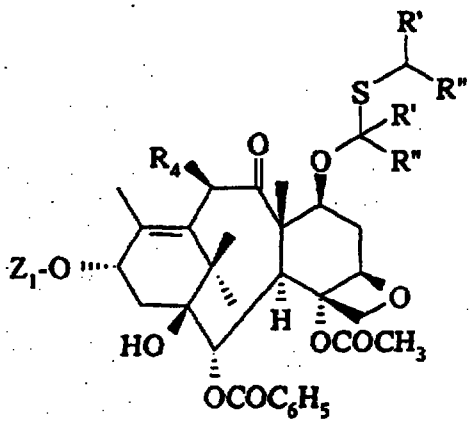
dans laquelle R, R_1, R_3, R_4, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment dont le groupement protecteur silylé est remplacé par un atome d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :



(XIX)

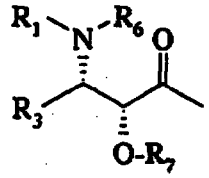
qui, par action d'un produit de formule générale (XV) conduit au produit de formule générale (V) dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour donner un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

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



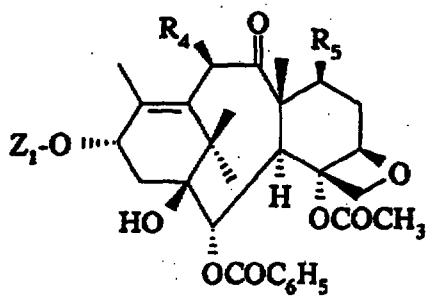
(XXI)

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



(XXII)

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



(XXIII)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 96/30356

(43) International publication date: 3 October 1996 (03.10.96)

(21) International application number: PCT/FR96/00441

(22) International filing date: 25 March 1996 (25.03.96)

(30) Data relating to the priority:
95/03,545 27 March 1995 (27.03.95) FR
95/15,381 22 December 1995 (22.12.95) 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]; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). Jean-Dominique BOURZAT [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). Alain COMMERÇON [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).

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

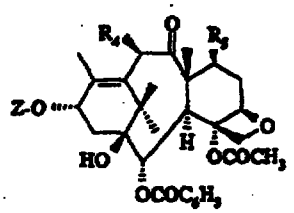
(81) Designated States: AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, DE, DK, 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.

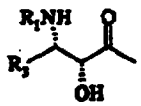
As printed

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

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



(I)



(II)

(57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them are described, wherein 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 optionally substituted phenyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, or heterocyclyl radical, R_3 is an aromatic heterocyclic, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl or naphthyl radical, R_4 is a substituted alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy or cycloalkanoyloxy radical and R_5 is an optionally substituted alkoxy radical or a cycloalkyloxy or cycloalkenyloxy radical. The novel products of general formula (I), where Z is a radical of general formula (II), have remarkable anti-tumour and anti-leukemia properties.

(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 alcanoyloxy substitué, alcénoyloxy, alcynoyloxy ou cycloalcanoyloxy, 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.

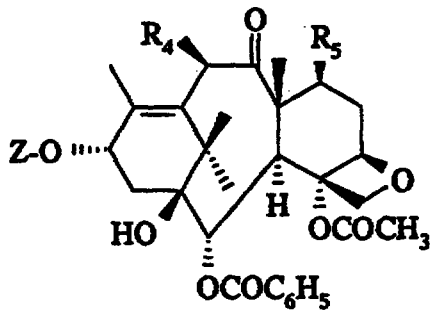
ONLY FOR INFORMATION

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

NEW TAXOIDS, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

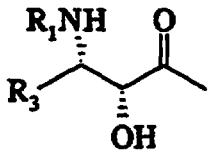
The present invention relates to new taxoids of general formula:



(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, a thenoyl or furoyl radical 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 position 4 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 an alkanoyloxy radical in which the alkanoyl portion contains 2 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, with the exception of an acetyl radical, an alkenoyloxy radical in which the alkenoyl portion contains 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain or an alkynoyloxy radical in which the alkynoyl portion contains 3 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 or an alkylthio radical containing 1 to 4 carbon atoms or with 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 or 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

cycloalkanoyloxy radical in which the cycloalkanoyl portion contains 4 to 8 carbon atoms or a cycloalkenoyloxy radical in which the cyccloalkenoyl portion contains 4 to 8 carbon atoms, or alternatively R_4 represents a benzoyloxy radical or a heterocycle-carbonyloxy radical in which the heterocyclic portion represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle containing one or more hetero atoms chosen from oxygen, sulphur or nitrogen atoms,

R_5 represents an alkoxy radical containing 1 to 6 atoms this carbon 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 or 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 or 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 radicals R_4 represents an alkyloxyacetoxy radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, a cycloalkanoyloxy radical in which the cycloalkanoyl portion contains 4 to 8 carbon atoms, a cycloalkenoyloxy radical in which the cycloalkenoyl portion contains 4 to 8 carbon atoms, a benzoyloxy radical or a heterocycle-carbonyloxy radical in which the heterocyclic portion represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle containing one or more hetero atoms chosen from oxygen, sulphur or

nitrogen atoms, and R_5 represents an unbranched or branched alkoxy radical containing 1 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 radical.

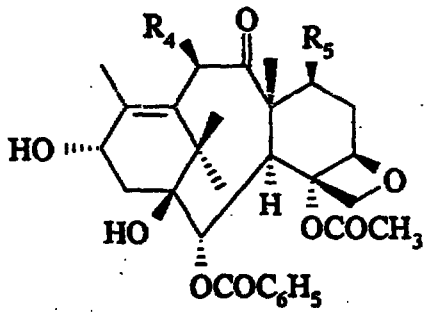
More especially, the present invention relates to the products of general formula (I) in which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) in which R_1 represents a benzoyl radical or a radical R_2-O-CO- in which R_2 represents a tert-butyl radical and R_3 represents an alkyl radical 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) or trifluoromethyl radicals, or a 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl or 2-, 4- or 5-thiazolyl radical, and R_4 represents an alkyloxyacetoxy radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, a cycloalkanoyloxy radical in which the cycloalkanoyl portion contains 4 to 6 carbon atoms or a

pyridylcarbonyloxy radical, 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 methoxyacetoxy, cyclopropylcarbonyloxy, cyclopentylcarbonyloxy, 2-pyridylcarbonyloxy or 3-pyridylcarbonyloxy radical and R_5 represents a methoxy radical.

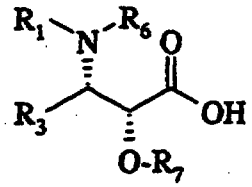
The products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II) display noteworthy antitumour and antileukaemic properties.

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:



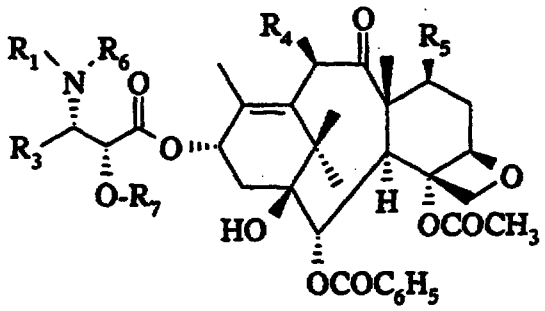
(III)

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 by means 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 replacement of the protective groups represented by R_7 and/or R_6 and R_7 by hydrogen atoms.

The esterification by means of a product of general formula (XII) in which X_1 represents a hydroxyl radical may be performed in the presence of a condensing agent (carbodiimide, reactive carbonate) and 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 carried out using a product of general formula (XII) in which X_1 represents a radical R_4-O-, 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 carried out using a product of general formula (XII) in which X_1 represents a halogen atom, 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 alternatively 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, benzyloxymethyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, β-trimethylsilylethoxymethyl, benzyloxycarbonyl or tetrahydropyranyl radical.

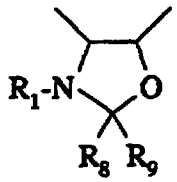
When R_6 and R_7 together form a heterocycle,

the latter is preferably an oxazolidine ring optionally monosubstituted or gem-disubstituted at position 2.

Replacement of the protective groups R_7 and/or R_6 and R_7 by hydrogen atoms may be performed, depending on their nature, in the following manner:

1) when R_6 represents a hydrogen atom and R_7 represents a group protecting the hydroxyl function, replacement of the protective groups by hydrogen atoms is performed by means of an inorganic acid (hydrochloric acid, sulphuric acid, hydrofluoric acid) or organic acid (acetic acid, methanesulphonic acid, trifluoromethanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid) used alone or mixed, working in an organic solvent chosen from alcohols, ethers, esters, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons or 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, and more especially an oxazolidine ring of general formula:

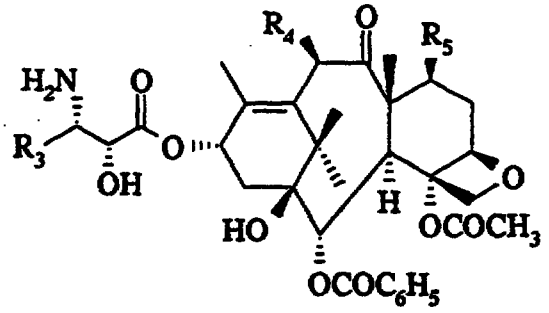


(VI)

in which R_1 is defined as above and R_8 and R_9, which may be 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, or alternatively 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 alternatively R_8 and R_9, together with the carbon atom to which they are linked, form a 4- to 7-membered ring, replacement of the protective group formed by R_6 and R_7 by hydrogen atoms may be performed, depending on the meanings of R_1, R_8 and R_9, in the following manner:

a) when R_1 represents a tert-butoxycarbonyl radical and R_8 and R_9, which may be identical or different, represent an alkyl radical or an aralkyl (benzyl) or aryl (phenyl) radical, or alternatively R_8 represents a trihalomethyl radical or a phenyl radical substituted with a trihalomethyl radical and R_9 represents a hydrogen atom, or alternatively R_8 and R_9 together form a 4- to 7-membered ring, treatment of the ester of general formula (V) with an inorganic or organic acid, where appropriate in an organic solvent such as an alcohol, yields 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 or by means of thenoyl chloride, of furoyl chloride or of 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 yield the product of general formula (VII).

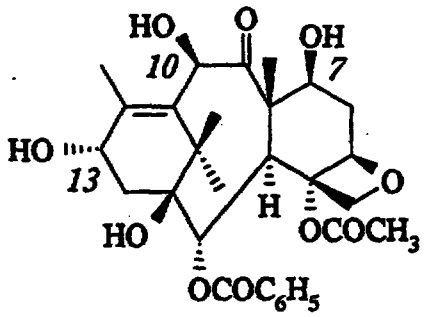
Preferably, the acylation of the product of general formula (VII) by means of a benzoyl chloride in which the phenyl radical is optionally substituted or by means of thenoyl chloride, of furoyl chloride or of a product of general formula (VIII) is performed in an inert organic solvent chosen from esters such as ethyl acetate, isopropyl acetate or n-butyl acetate 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 performed at a temperature of between 0 and 50°C, and 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, replacement of the protective group formed by R_6 and R_7 by hydrogen atoms is performed in the presence of an inorganic acid (hydrochloric acid, sulphuric acid) or organic acid (acetic acid, methanesulphonic acid, trifluoromethanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid) used alone or mixed in a stoichiometric or catalytic amount, 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, and preferably between 15 and 30°C.

According to the invention, the products of general formula (III), that is to say the products of general formula (I) in which Z represents a hydrogen

atom and R_4 and R_5 are defined as above, may be obtained from 10-deacetylbaccatin III of formula:

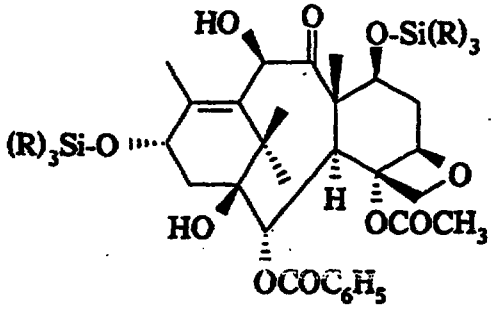


(IX)

It can be especially advantageous to protect the hydroxyl functions at the positions 7 and 13 selectively, for example in the form of a silyl diether which may be obtained by the action of a silyl halide of general formula:

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

in which the symbols R, which may be identical or different, represent an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms, optionally substituted with a phenyl radical, or a phenyl radical, on 10-deacetylbaccatin III, to obtain a product of general formula:

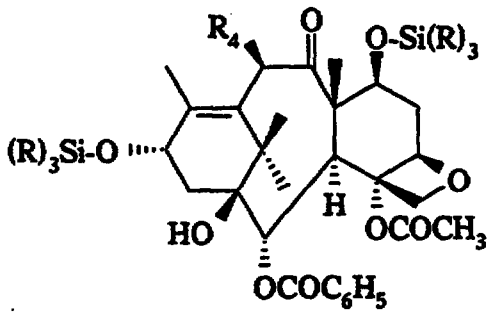


(XI)

in which R is defined as above, followed by the action of a product of general formula:

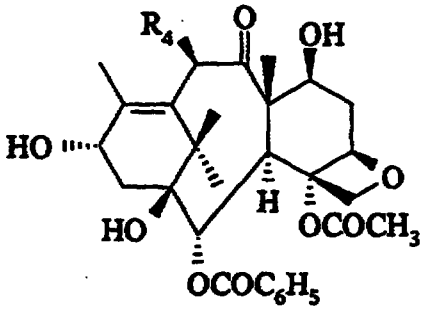
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad (XII)$$

in which R'_4 is such that R'_4-O- is identical to R_4 defined as above but cannot represent a hydrogen atom or a hydroxyl radical, and X_1 represents a halogen atom, to obtain a product of general formula:



(XIII)

in which R and R_4 are defined as above, the silyl protective groups of which are replaced by hydrogen atoms to obtain a product of general formula:



(XIV)

in which R_4 is defined as above, which is etherified selectively at position 7 by the action of a product of general formula:

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

in which R'_5 is such that R'_5-O- is identical to R_5 defined as above and X_2 represents [lacuna] halogen atom or a sulphuric or sulphonic ester residue, to give the product of general formula (III).

Generally, the action of a silyl derivative

of general formula (X) on 10-deacetylbaccatin III is performed in pyridine or triethylamine, where appropriate in the presence of an organic solvent such as an aromatic hydrocarbon, for instance benzene, toluene or xylenes, at a temperature between 0°C and the refluxing temperature of the reaction mixture.

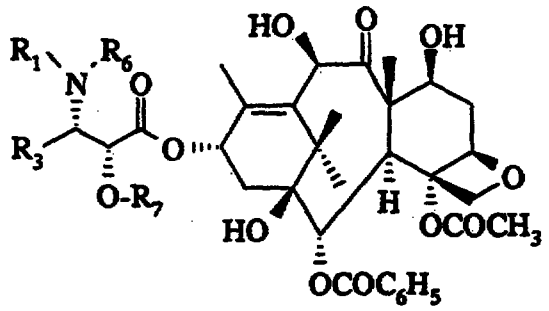
Generally, the action of a product of general formula (XII) on a product of general formula (XI) is performed, after metalation of the hydroxyl function at position 10 by means of an alkali metal hydride such as sodium hydride, an alkali metal amide such as lithium amide or an alkali metal alkylide such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

Generally, the replacement of the silyl protective groups of the product of general formula (XIII) by hydrogen atoms is performed 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, the base optionally being combined with an inert organic solvent such as a nitrile, for instance acetonitrile, or a halogenated aliphatic hydrocarbon such as dichloromethane at a temperature of between 0 and 80°C.

Generally, the action of a product of general formula (XV) on a product of general formula (XIV) is

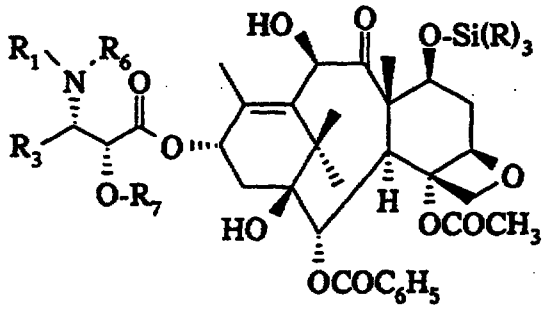
performed under the conditions described above for the action of a product of general formula (XII) on a product of general formula (XI).

According to the invention, the products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II), and R_4 and R_5 are defined as above may be obtained from a product of general formula:



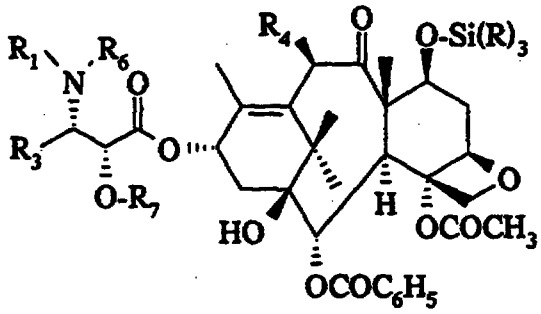
(XVI)

in which R_1, R_3, R_6 and R_7 are defined as above, by silylation at position 7 by means of a product of general formula (X), to obtain a product of general formula:



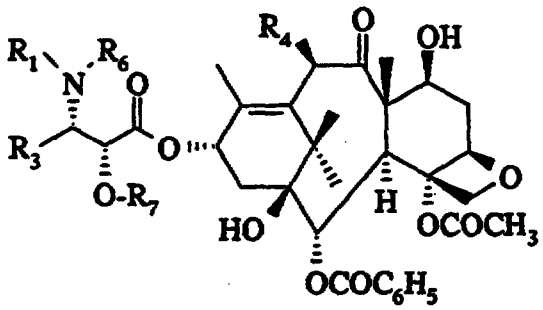
(XVII)

in which R, R_1, R_3, R_6 and R_7 are defined as above, which is functionalized at position 10 by means of a product of general formula (XII) to give a product of general formula:



(XVIII)

in which R, R_1, R_3, R_4, R_6 and R_7 are defined as above, the silyl protective group of which is replaced by a hydrogen atom to give a product of general formula:



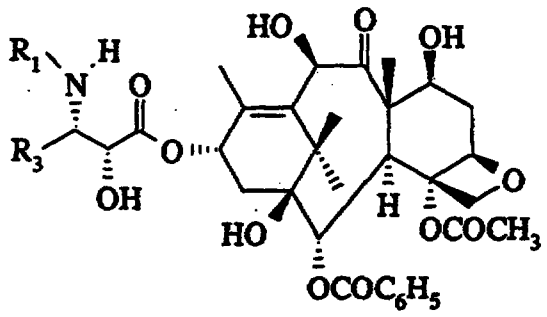
(XIX)

which, by the action of a product of general formula (XV), yields the product of general formula (V), the protective groups of which are replaced by hydrogen atoms to give a product of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II).

The reactions used for silylation, functionalization and replacement of the protective groups by hydrogen atoms are performed under conditions similar to those described above.

The products of general formula (XVI) may be obtained under the conditions described in European Patent EP 0,336,841 and International Applications PCT WO 92/09589 and WO 94/07878, or from the products

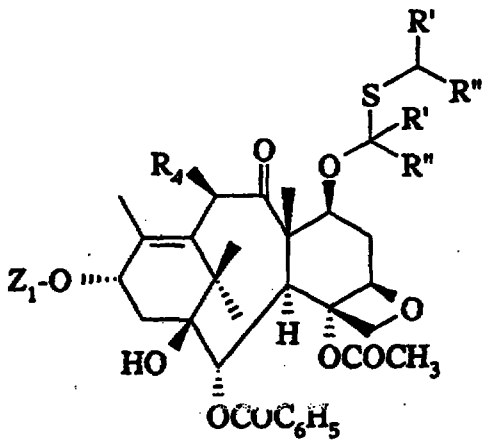
of general formula:



(XX)

in which R_1 and R_3 are defined as above, according to known methods for protecting the hydroxyl function of the side chain without affecting the remainder of the molecule.

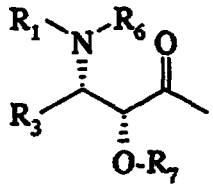
According to the invention, the products of general formula (I) in which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) may be obtained by the action of activated Raney nickel, in the presence of an aliphatic alcohol containing 1 to 3 carbon atoms, on a product of general formula:



(XXI)

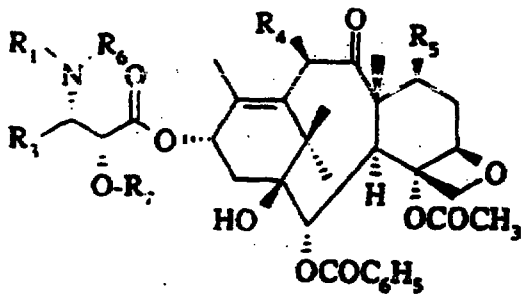
in which R_4 is defined as above and R' and R", which may be identical or different, represent a hydrogen

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 alternatively R' and R", together with the carbon atom to which they are linked, form a cycloakyl radical containing 3 to 6 carbon atoms or a cycloalkenyl radical containing 4 to 6 carbon atoms, and Z_1 represents a hydrogen atom or a radical of general formula:



(XXII)

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, and R_4 is defined as above, to obtain a product of general formula:

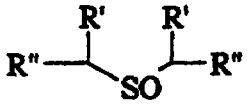


(XXIII)

followed, when Z_1 represents a radical of general formula (XXII), that is to say when the product of general formula (XXIII) is identical to the product of general formula (V), by replacement of the protective groups represented by R_6 and/or R_6 and R_7 by hydrogen atoms under the conditions described above.

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

According to the invention, the product of general formula (XXI) in which Z_1 and R_4 are defined as above may be obtained by the action of a dialkyl sulphoxide of general formula:



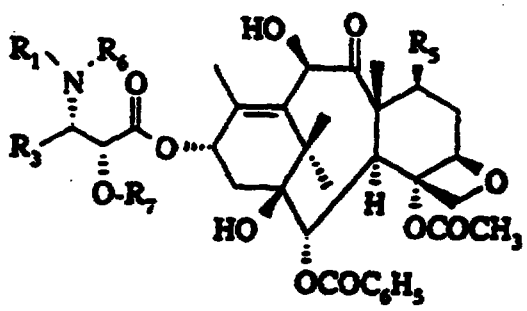
(XXIV)

in which R' and R" are defined as above, on a product of general formula (XIX).

Generally, the reaction of the sulphoxide of general formula (XXIV), preferably dimethyl sulphoxide, with the product of general formula (XIX) is performed in the presence of a mixture of acetic acid and acetic anhydride or a derivative of acetic acid such as a haloacetic acid at a temperature of between 0 and 50°C, and preferably in the region of 25°C.

According to the invention, the products of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II) may be obtained by the action of a

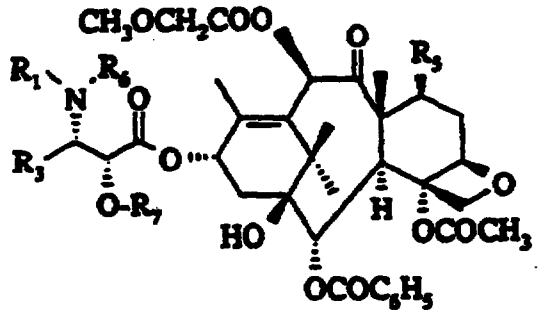
product of general formula (XII) on a product of general formula:



(XXV)

in which R_1, R_3, R_5, R_6 and R_7 are defined as above, working under the conditions described for the action of a product of general formula (XII) on a product of general formula (XI), followed by replacement of the protective groups represented by R_7 or R_6 and R_7 by hydrogen atoms under the conditions described above.

The product of general formula (XXV) may be obtained by the action of a zinc halide such as zinc iodide or hydrazine on a product of general formula:

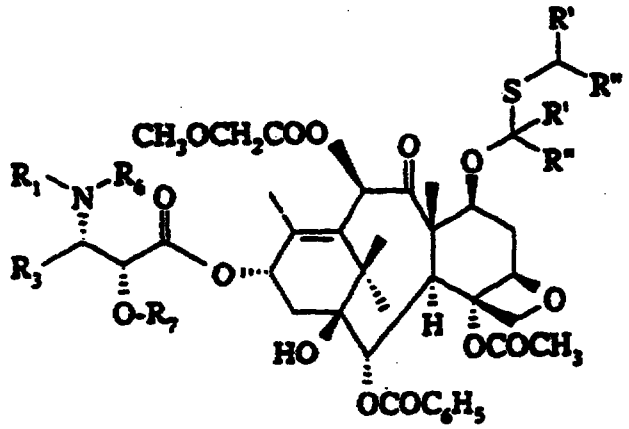


(XXVI)

in which R_1, R_3, R_5, R_6 and R_7 are defined as above.

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

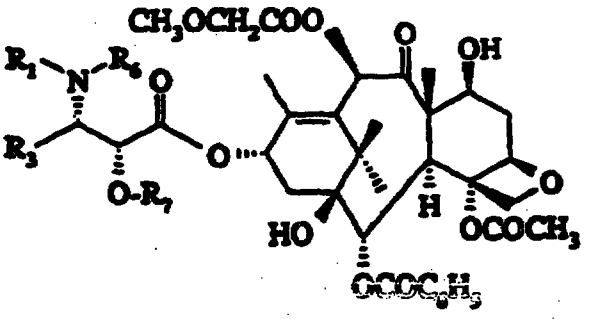
The product of general formula (XXVI) may be obtained by the action of activated Raney nickel in the presence of an aliphatic alcohol containing 1 to 3 carbon atoms on a product of general formula:



(XXVII)

in which R_1, R_3, R_6, R_7, R' and R" are defined as above, working under the conditions described above for the preparation of a product of general formula (I) from a product of general formula (XXI).

The product of general formula (XXVII) may be obtained by the action of a sulphoxide of general formula (XXIV) on a product of general formula:

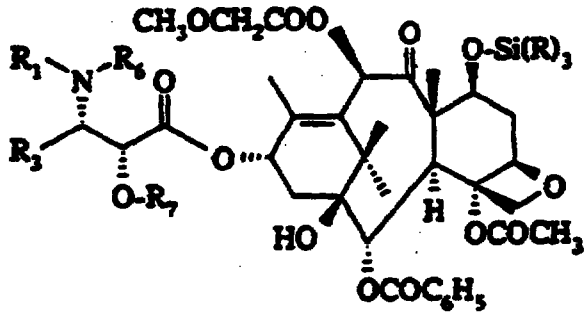


(XXVIII)

in which R_1, R_3, R_6 and R_7 are defined as above, working under the conditions described above for the action of a sulphoxide of general formula (XXIV) on a product of

general formula (XIX).

The product of general formula (XXVIII) may be obtained from a product of general formula:



(XXIX)

in which R_1, R_3, R_6 and R_7 are defined as above, working under the conditions described above for replacing the sylil groups of the product of general formula (XIII) by hydrogen atoms.

The product of general formula (XXIX) may be prepared under the conditions described in International Application 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 to 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 examples which follow illustrate the present invention.

EXAMPLE 1

243 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-

epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-10β-(3-pyridylcarbonyl)oxy-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate are dissolved in 4.5 cm^3 of a 0.1 N ethanolic solution of hydrochloric acid containing 1% of water. The solution thereby obtained is stirred for 3 hours at a temperature in the region of 20°C and 25 cm^3 of dichloromethane are then added. The organic phase is separated after settling has taken place and washed successively with 2 × 10 cm^3 of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 290 mg of a white foam are obtained, which is purified by chromatography on silica gel deposited on plates [(gel thickness 1 mm, plates 20 × 20 cm, eluent: dichloromethane/methanol (95:5 by volume)] in 80-mg fractions (4 plates). After localization with UV rays of the zone corresponding to the adsorbed product sought, this zone is scraped off and the silica collected is washed on sintered glass with 10 × 10 cm^3 of ethyl acetate. The filtrates are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 20°C. A white foam is obtained, which is repurified according to the same technique [(2 plates: 20 × 20 × 1 mm; eluent: dichloromethane/methanol (95:5 by volume)]. 132 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-10β-

(3-pyridylcarbonyl)oxy-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:

- optical rotation: $[\alpha]_{20}^{D}$ = -34 (c = 0.5; methanol).
- ^{1}H NMR spectrum (300 MHz; $CDCl_3$: chemical shifts δ in ppm; coupling constants J in Hz): 1.30 (s, 3H: $-CH_3$ at position 16 or 17); 1.35 [(s, 12H: $-C(CH_3)_3$ and $-CH_3$ at position 16 or 17]; 1.75 (s, 3H: $-CH_3$); 1.82 and 2.77 (2 mts, 1H each: $-CH_2-$ at position 6); 1.97 (s, 3H: $-CH_3$); 2.35 (d, J = 9, 2H: $-CH_2-$ at position 14); 2.39 (s, 3H: $-COCH_3$); 3.38 (d, J = 5, 1H: -OH at position 2'); 3.42 (s, 3H: $-OCH_3$); 3.88 (d, J = 7.5, 1H: -H at position 3); 3.96 (dd, J = 11 and 7.5, 1H: -H at position 7); 4.18 and 4.32 (2d, J = 8.5, 1H each: $-CH_2-$ at position 20); 4.64 (mt, 1H: -H at position 2'); 4.98 (broad d, J = 10, 1H: -H at position 5); 5.28 (broad d, J = 10, 1H: -H at position 3'); 5.39 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5.70 (d, J = 7.5, 1H: -H at position 2); 6.22 (broad t, J = 9, 1H: -H at position 13); 6.69 (s, 1H: -H at position 10); from 7.25 to 7.45 (mt, 5H: $-C_6H_5$ at position 3'); 7.44 [(dd, J = 8.5 and 6, 1H: $-OCOC_5H_4N$(-H at position 5)]; 7.50 [(dd, J = 7.5, 2H: $-OCOC_6H_5$(-H at position 3 and H at position 5)]; 7.62 [(t, J = 7.5, 1H: $-OCOC_6H_5$(-H at position 4)]; 8.12 [(d, J = 7.5, 2H: $-OCOC_6H_5$(-H at position 2 and -H at position 6)]; 8.35 [(dt, J = 8.5 and 1, 1H: $-OCOC_5H_4N$(-H at position 4)]; 8.82 (dd, J = 6 and 1, 1H: $-OCOC_5H_4N$(-H at position 6)];

9.32 (d, J = 1, 1H: -OCOC$_5$H$_4$N(-H at position 2)].

4α-Acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-10β-(3-pyridylcarbonyl)oxy-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:

290 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-butyoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate, 18.5 mg of 4-(dimethylamino)pyridine, 0.5 g of 4 Å molecular sieve and 112 mg of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide are added at a temperature in the region of 20°C to a solution, kept stirring under an argon atmosphere, of 46 mg of 3-pyridinecarboxylic acid in 25 cm^3 of anhydrous ethyl acetate. The reaction mixture is kept stirring for 16 hours at a temperature in the region of 20°C, 46 mg of 2-pyridinecarboxylic acid, 18.5 mg of 4-(dimethylamino)pyridine, 0.5 g of 4 Å molecular sieve and 112 mg of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide are then added and the mixture is again kept stirring for 24 hours, this cycle then being repeated twice more. The reaction mixture is filtered through sintered glass lined with Celite. The sintered glass is washed with 2 times 50 cm^3 of ethyl acetate, and the filtrates are combined, washed successively with 2 times 10 cm^3 of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and with 6 times 20 cm^3 of distilled water, dried over

magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 298 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-10β-(3-pyridylcarbonyl)oxy-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,10β-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-tazen-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, kept stirring under an argon atmosphere, 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. The reaction medium is kept 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 after settling has taken place and the aqueous phase is re-extracted with 2 times 50 cm^3 of ethyl acetate. The organic phases are combined, 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 is purified by chromatography on silica gel deposited on plates [(gel thickness 1 mm, plates 20 × 20 cm, eluent: dichloromethane/methanol (90:10 by volume)] in 90 mg fractions (2 plates). After localization with UV rays of the zone corresponding to the adsorbed product sought, this zone is scraped off and the silica collected is washed on sintered glass with 10 times 10 cm^3 of ethyl acetate. The filtrates are combined 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 nickel prepared by Raney's method (obtained from 80 cm^3 of the approximately 50% commercial aqueous suspension, by successive washing 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, kept stirring under an argon atmosphere, 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. The reaction mixture is kept stirring for 7 days at a temperature in the region of 20°C and is then filtered through sintered glass. The sintered glass is washed with 3 times 100 cm^3 of ethanol and the filtrates are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 821 mg of a white foam are obtained, which is 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 product sought 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-2β-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, kept stirring under an argon atmosphere, of 5 g of 4α-acetoxy-2β-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. The reaction mixture is kept stirring for 3 days at a temperature in the region of 20°C and is then poured into 500 cm^3 of dichloromethane. 100 cm^3 of saturated aqueous potassium carbonate solution are then added with efficient stirring to a pH in the region of 7. After stirring for 10 minutes, the organic phase is separated after settling has taken place and the aqueous phase is re-extracted with 2 times 250 cm^3 of dichloromethane. The organic phases are combined, 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 is 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 product sought are pooled and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at 40°C. 3.01 g of

4α-acetoxy-2β-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-2β-benxoyloxy-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 triethylamine/hydrofluoric acid (mole ratio 1:3) complex are added dropwise at a temperature in the region of 0°C to a solution, kept stirring under an argon atmosphere, 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. The reaction mixture is then warmed to a temperature in the region of 20°C, maintained for 3 hours at this temperature and poured into 4 litres of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The pH of the reaction medium thus being brought to around 7. After stirring for 10 minutes, the organic phase is separated after settling has taken place and the aqueous phase is extracted with 2 times 100 cm^3 of dichloromethane. The organic phases are combined, 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

Working as in Example 1, but starting from 210 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-10β-(2-pyridylcarbonyl)oxy-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate, 145 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-10β-(2-pyridylcarbonyl)oxy-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate are obtained in the form of a white foam, the characteristics of which are as follows:

- optical rotation: $[\alpha]_{20}^{D}$ = -52 (c = 0.5; methanol).
- ^{1}H NMR spectrum (400 MHz: $CDCl_3$); chemical shifts δ in

pp,; coupling constants J in Hz): 1.31 (s, 3H: -CH_3 at postion 16 or 17); 1.37 [(s, 12H: -$C(CH_3)_3$ and -CH_3 at position 16 or 17]; 1.74 (s, 1H: -OH at position 1); 1.78 (s, 3H: -CH_3); 1.82 and 2.78 (2 mts, 1H each: -CH_2- at position 6); 1.97 (s, 3H: -CH_3); 2.35 (d, J = 9, 2H: -CH_2- at position 14); 2.40 (s, 3H: -$COCH_3$); 3.40 (d, J = 4.5, 1H: -OH at position 2'); 3.43 (s, 3H: -OCH_3); 3.92 (d, J = 7.5, 1H: -H at position 3); 3.98 (dd, J = 11 and 7, 1H: -H at position 7); 4.20 and 4.32 (2 d, J = 8.5, 1H each: -CH_2- at position 20); 4.64 (mt, 1H: -H at position 2'); 5.00 (broad d, J = 10, 1H: -H at position 5); 5.28 (broad d, J = 10, 1H: -H at position 3'); 5.43 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5.73 (d, J = 7.5, 1H: -H at position 2); 6.22 (broad t, J = 9, 1H: -H at 13); 6.67 (s, 1H: -H at position 10); from 7.25 to 7.45 (mt, 5H: -C_6H_5 at position 3'); 7.51 [(mt, 3H: -$OCOC_6H_5$(-H at position 3 and H at position 5) and -$OCOC_5H_4N$(-H at position 5)]; 7.61 [(t, J = 7.5, 1H: -$OCOC_6H_5$(-H at position 4)]; 7.88 [(split t, J = 8 and 1, 1H: -$OCOC_5H_4N$(-H at position 4)]; 8.12 [(d, J = 7.5, 2H: -$OCOC_6H_5$(-H at position 2 and -H at position 6)]; 8.20 (broad d, J = 8, 1H: -$OCOC_5H_4N$(-H at position 3)]; 8.82 (broad dd J = 5 and 1, 1H: -$OCOC_5H_4N$(-H at position 6)].

Working as in Example 1, but starting from 300 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, 230 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-10β-(2-pyridylcarbonyl)oxy-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate are obtained in the form of a white foam.

EXAMPLE 3

Working as in Example 1, but starting from 300 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-10β-cyclopentylcarbonyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate, 96 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-10β-cyclopentylcarbonyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate are obtained in the form of a white foam, the characteristics of which are as follows:

- optical rotation: $[\alpha]_{20}^{D}$ = -66 (c = 0.5; methanol).
- ^{1}H NMR spectrum (400 MHz; $CDCl_3$; chemical shifts δ in ppm; coupling constants J in Hz); 1.25 (s, 6H: -C$\underline{H}_3$ at positions 16 and 17); 1.39 [s, 9H; -C(C$\underline{H}_3$)$_3$]; from 1.55 to 1.80 and from 1.90 to 2.10 (2 mts, 4H each: -C$\underline{H}_2$- of the cyclopentyl); 1.71 (s, 1H: -O$\underline{H}$ at position 1); 1.75 (s, 3H: -C$\underline{H}_3$); 1.82 and 2.75 (2 mts, 1H each: -C$\underline{H}_2$- at position 6); 1.93 (s, 3H: -C$\underline{H}_3$); 2.33 (d, J = 9 Hz, 2H: -C$\underline{H}_2$- at position 14); 2.39 (s, 3H: -COC$\underline{H}_3$); 2.95 (mt, 1H: =C$\underline{H}$- of the cyclopentyl); 3.38 (s, 3H: -OC$\underline{H}_3$); 3.40

(d, J = 5, 1H: -OH at position 2'); 3.88 (d, J = 7.5, 1H: -H at position 3); 3.91 (dd, J = 11 and 7.5, 1H: -H at position 7); 4.19 and 4.32 (2 d, J = 8.5, 1H each: $-CH_2$ at position 20); 4.65 (mt, 1H: -H at position 2'); 4.98 (broad d, J = 10, 1H: -H at position 5); 5.28 (broad d, J = 10, 1H: -H at position 3'); 5.41 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5.68 (d, J = 7.5, 1H: -H at position 2); 6.21 (broad t, J = 9, 1H: -H at position 13); 6.45 (s, 1H: -H at position 10); from 7.25 to 7.45 (mt, 5H: $-C_6H_5$ at position 3'); 7.51 [t, J = 7.5, 2H: $-OCOC_6H_5$ (-H at position 3 and H at position 5)]; 7.63 [t, J = 7.5, 1H: $-OCOC_6H_5$ (-H at position 4)]; 8.12 [d, J = 7.5, 2H: $-OCOC_6H_5$ (-H at position 2 and -H at position 6)].

Working as in Example 1, but starting from 300 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, 410 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-10β-cyclopentylcarbonyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-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 obtained in the form of a white foam.

EXAMPLE 4

Working as in Example 1, but starting from 300 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-10β-cyclopropylcarbonyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-

methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate, 130 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-10β-cyclopropylcarbonyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate are obtained in the form of a white foam, the characteristics of which are as follows:

- optical rotation: $[\alpha]_{20}^{D}$ = -71 (c = 0.5; methanol).
- ^{1}H NMR spectrum (400 MHz; $CDCl_3$, chemical shifts δ in ppm; coupling constants J in Hz): 1.00 and 1.19 (2 mts, 2H each: -C<u>H</u>$_2$- of the cyclopropyl); 1.25 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ at position 16 or 17); 1.27 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ at position 16 or 17; 1.39 [s, 9H: -C(C<u>H</u>$_3$)$_3$]; 1.71 (s, 1H: -O<u>H</u> at position 1); 1.75 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$); from 1.70 to 1.90 (mt, 1H: =C<u>H</u>- of the cyclopropyl); 1.82 and 2.75 (2 mts, 1H each: -C<u>H</u>$_2$- at position 6); 1.93 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$); 2.33 (d, J = 9, 2H: -C<u>H</u>$_2$- at position 14); 2.40 (s, 3H: -COC<u>H</u>$_3$); 3.35 (s, 3H: -OC<u>H</u>$_3$); 3.40 (d, J = 5, 1H: -O<u>H</u> at position 2'); 3.88 (d, J = 7.5, 1H: -<u>H</u> at position 3); 3.89 (dd, J = 11 and 7.5, 1H: -<u>H</u> at position 7); 4.19 and 4.32 (2 d, J = 8.5, 1H each: -C<u>H</u>$_2$- at position 20); 4.65 (mt, 1H: -<u>H</u> at position 2'); 5.00 (broad d, J = 10, 1H: -<u>H</u> at position 5); 5.28 (broad d, J = 10, 1H: -<u>H</u> at position 3'); 5.42 (d, J = 10, 1H: -CON<u>H</u>-); 5.68 (d, J = 7.5, 1H: -<u>H</u> at position 2); 6.21 (broad t, J = 9, 1H: -<u>H</u> at position 13); 6.48 (s, 1H: -<u>H</u> at position 10); from 7.25 to 7.45 (mt, 5H: -C$_6$<u>H</u>$_5$ at position 3'); 7.52 [t, J = 7.5, 2H: -OCOC$_6$H$_5$ (-<u>H</u> at position 3 and <u>H</u> at

position 5)]; 7.64 [t, J = 7.5, 1H: $-OCOC_6H_5$ (-H at position 4)]; 8.12 [d, J = 7.5, 2H: $-OCOC_6H_5$ (-H at position 2 and -H at position 6)].

Working as in Example 1, but starting from 300 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β-methoxy-9-oxo-11-taxen-13a-yl (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate, 435 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-10β-cyclopropylcarbonyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-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 obtained in the form of a white foam.

EXAMPLE 5

Working as in Example 1, but starting from 430 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, 164 mg of 4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β-methoxy-10β-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate are obtained in the form of a white foam, the characteristics of which are as follows:

- optical rotation: $[\alpha]_{20}^{D}$ = -48 (c = 0.5; methanol)
- ^1H NMR spectrum (300 MHz: $CDCl_3$; δ in ppm; coupling constants J in Hz): 1.17 (s, 3H: $-H_3$); 1.22 (s, 3H: $-CH_3$); 1.35 (s, 9H: $-C(CH_3)_3$; 1.75 (s, 3H: $-CH_3$); 1.80

and 2.75 (2 mts, 1 H each: -C$\underline{H}_2$- 6); 1.90 (s, 3H: -C$\underline{H}_3$); 2.30 (d, J = 9, 2H: -C$\underline{H}_2$- 14); 2.37 (s, 3H: -COC$\underline{H}_3$); 3.35 and 3.55 (2 s, 3H each): -OC$\underline{H}_3$); 3.40 (d, J = 5, 1H: -O$\underline{H}$ 2'); 3.85 (d, J = 7, 1H: -$\underline{H}$ 3); 3.88 (dd, J = 11 and 7, 1H: -$\underline{H}$ 7); 4.17 and 4.32 (2 d, J = 8.5, 1H each: -C$\underline{H}_2$- 20); 4.19 and 4.27 (2 d, J = 15, 1H each: -OCOC$\underline{H}_2$OCH$_3$); 4.65 (mt, 1H: -$\underline{H}$ 2'); 4.97 (broad d, J = 10, 1H: -$\underline{H}$ 5); 5.25 (broad d, J = 10, 1H: -$\underline{H}$ 3'); 5.42 (d, J = 10, 1H: -CON$\underline{H}$-); 5.66 (d, J = 7, 1H: -$\underline{H}$ 2); 6.18 (broad t, J = 9, 1H: -$\underline{H}$ 13); 6.52 (s, 1H: -$\underline{H}$ 10); from 7.30 to 7.50 (mt, 5H: -C$_6\underline{H}_5$ 3'); 7.51 [(t, J = 7.5, 2H: -OCOC$_6$H$_5$(-$\underline{H}$ 3 and $\underline{H}$ 5)]; 7.63 [(t, J = 7.5, 1H: -OCOC$_6$H$_5$(-$\underline{H}$ 4)]; 8.12 (d, J = 7.5, 2H: -OCOC$_6$H$_5$(-$\underline{H}$ 2 and $\underline{H}$ 6)].

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 can also take the form of tablets, pills, powders or granules which can be administered orally.

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 mechloretamine, 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 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 factors which may influence the efficacy of the treatment.

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

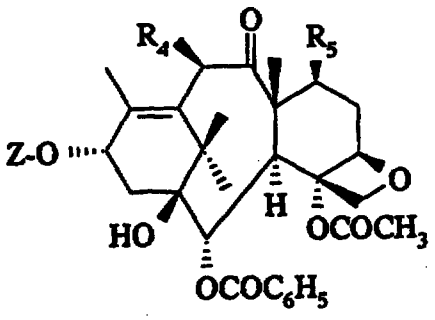
EXAMPLE

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

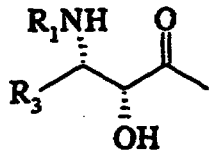
1. New taxoids of general formula:



(I)

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, a thenoyl or furoyl radical 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 position 4 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 an alkanoyloxy radical in which the alkanoyl portion contains 2 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain, with the exception of an acetyl radical, an alkenoyloxy radical in which the alkenoyl portion contains 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain or an alkynoyloxy radical in which the alkynoyl portion contains 3 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 or an alkylthio radical containing 1 to 4 carbon atoms or with 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 or 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 cycloalkanoyloxy radical in which the cycloalkanoyl portion contains 4 to 8 carbon atoms or a

cycloalkenoyloxy radical in which the cycloalkenoyl portion contains 4 to 8 carbon atoms, or alternatively R_4 represents a benzoyloxy radical or a heterocycle-carbonyloxy radical in which the heterocyclic portion represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle containing one or more hetero atoms chosen from oxygen, sulphur or nitrogen atoms,

R_5 represents an alkoxy radical containing 1 to 6 atoms this carbon 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 or 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 or nitrogen atoms, optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4

* C L M S *

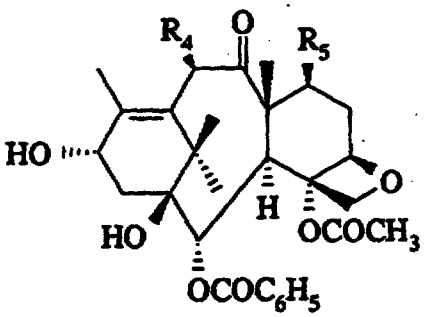
carbon atoms or a phenyl radical or a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms.

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 or trifluoromethyl radical, or a 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl or 2-, 4- or 5-thiazolyl radical, and R_4 represents an alkyloxyacetoxy radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, a cycloalkanoyloxy radical in which the cycloalkanoyl portion contains 4 to 8 carbon atoms or a pyridylcarbonyloxy radical, 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,

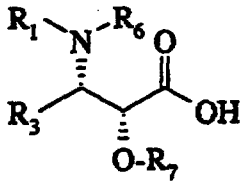
isobutenyl, butenyl, cyclohexyl, phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl or 5-thiazolyl radical, R_4 represents a methoxyacetoxy, cyclopropylcarbonyloxy, cyclopentylcarbonyloxy, 2-pyridylcarbonyloxy or 3-pyridylcarbonyloxy radical, and R_5 represents a methoxy radical.

4. Process for preparing the taxoids 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)

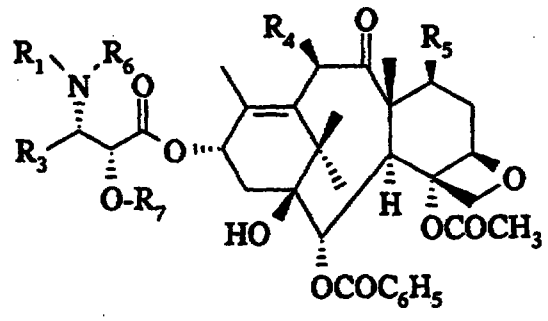
in which R_4 and R_5 are defined as in one of claims 1, 2 and 3, is esterified by means of an acid of general formula:



(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 by means 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, the protective groups of which, represented by R_7 and/or R_6 and R_7, are replaced by hydrogen atoms.

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

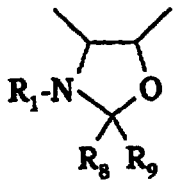
7. Process according to claim 4, characterized in that the esterification is performed using the acid of general formula (IV) in halide form or in the form of a mixed anhydride with an aliphatic or aromatic acid, optionally prepared in situ, in the presence of a base, working in an organic solvent at 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 by hydrogen atoms, working, depending on 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 protective groups are replaced by hydrogen atoms by means of an inorganic or organic acid used alone or mixed, working in an organic solvent chosen from alcohols, ethers, esters, aliphatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons or 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:

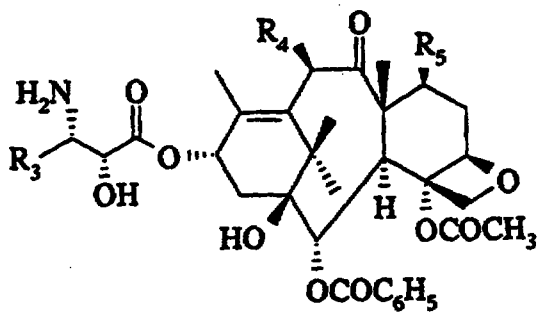


(VI)

in which R_1 is defined as above and R_8 and R_9, which may be 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, or alternatively 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 alternatively R_8 and R_9, together with the carbon atom to which they are linked, form a 4- to 7-membered ring, the protective group formed by R_6 and R_7 is replaced by hydrogen atoms, working, depending on the meanings of R_1, R_8 and R_9, in the following manner:

a) when R_1 represents a tert-butoxycarbonyl radical and R_8 and R_9, which may be identical or different, represent an alkyl radical or an aralkyl or aryl radical, or alternatively R_8 represents a trihalomethyl radical or a phenyl radical substituted with a trihalomethyl radical and R_9 represents a hydrogen atom, or alternatively 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, where appropriate in an organic solvent such as an alcohol, to obtain 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 or by means of thenoyl chloride, of furoyl chloride or of a product of general formula:

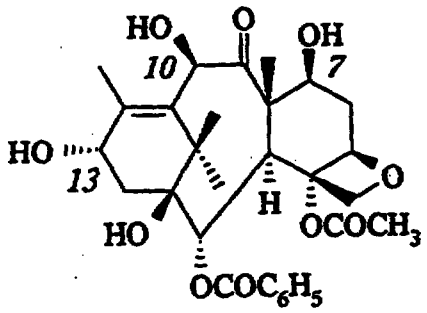
$$R_2\text{-O-CO-X} \qquad \text{(VIII)}$$

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 of general formula (I) 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 by hydrogen atoms, in the presence of an inorganic or organic acid used alone or mixed in a stoichiometric or catalytic amount, 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 preparing a new taxoid according to one of claims 1, 2 and 3 for which Z represents a hydrogen atom, R_4 is defined as in one of claims 1, 2 and 3 and R_5 is defined as in one of claims 1, 2 and 3, characterized in that 10-deacetylbaccatin III of formula:

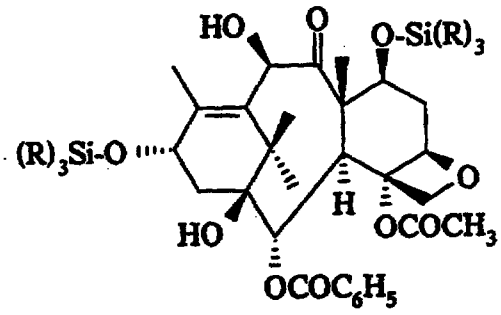


(IX)

is treated with a silyl halide of general formula:

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

in which the symbols R, which may be identical or different, represent an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms, optionally substituted with a phenyl radical, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms or a phenyl radical, to obtain a product of general formula:

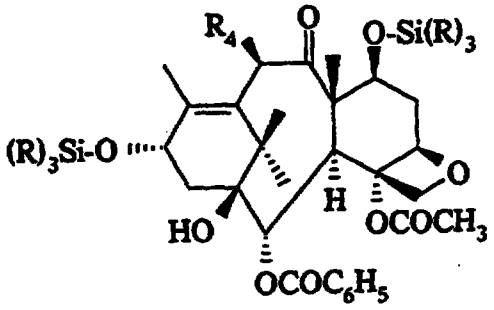


(XI)

in which R is defined as above, which is treated with a product of general formula:

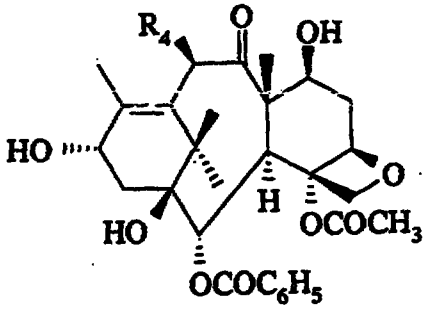
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad \text{(XII)}$$

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, to obtain a product of general formula:



(XIII)

in which R and R_4 are defined as above, the silyl protective groups of which are replaced by hydrogen atoms to obtain a product of general formula:



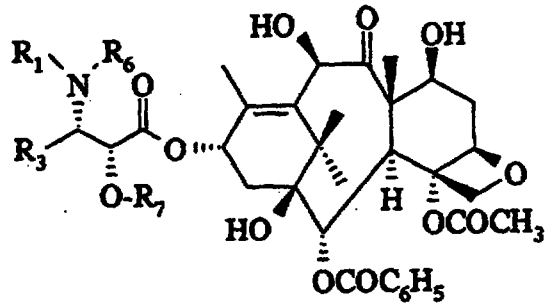
(XIV)

in which R_4 is defined as above, which is etherified selectively at position 7 by the action of a product of general formula:

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

in which R'_5 is such that R'_5-O- is identical to R_5 defined as in one of claims 1, 2 and 3 and X_2 represents a reactive ester residue or a halogen atom, to give the product of general formula (I) in which Z represents a hydrogen atom.

10. Process for preparing a product according to one of claims 1, 2 and 3 for which Z represents a radical of general formula (II), R_4 is defined as in one of claims 1, 2 and 3 and R_5 is defined as in one of claims 1, 2 and 3, characterized in that a product of general formula:



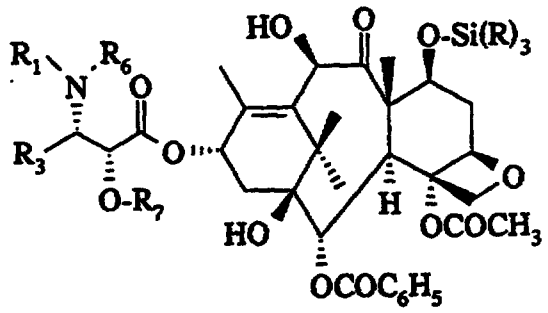
(XVI)

in which R_1, R_3, R_6 and R_7 are defined as in one of claims 1, 2, 3 and 4, is treated by means of a product of general formula:

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

in which the symbols R, which may be identical or different, represent an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms, optionally substituted with a phenyl

radical, or a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms or a phenyl radical, to obtain a product of general formula:

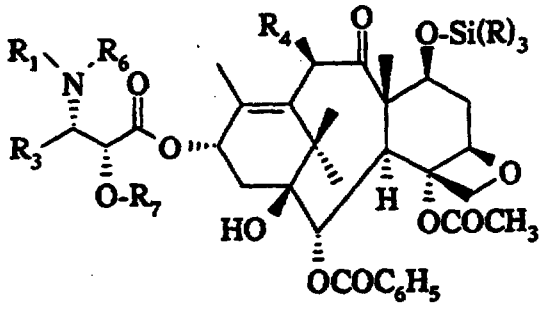


(XVII)

in which R, R_1, R_3, R_6 and R_7 are defined as above, which is functionalized at position 10 by means of a product of general formula:

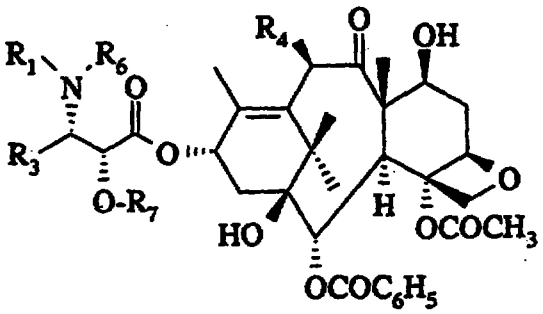
$$R'_4\text{-}X_1 \qquad \text{(XII)}$$

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 or a reactive ester residue, to give a product of general formula:



(XVIII)

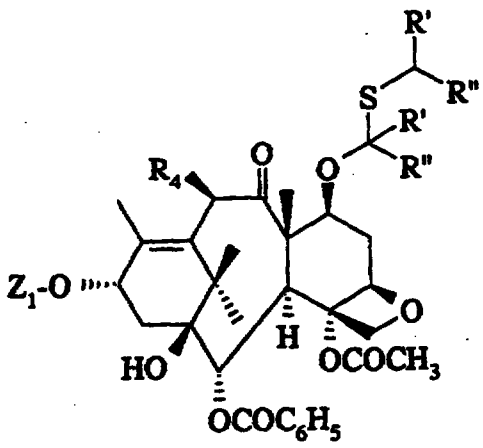
in which R, R_1, R_3, R_4, R_6 and R_7 are defined as above, the silyl protective group of which is replaced by a hydrogen atom to give a product of general formula:



(XIX)

which, by the action of a product of general formula (XV), yields the product of general formula (V), the protective groups of which are replaced by hydrogen atoms to give a product of general formula (I) in which Z represents a radical of general formula (II).

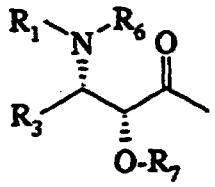
11. Process for preparing a product according to one of claims 1, 2 and 3, characterized in that activated Raney nickel, in the presence of an aliphatic alcohol containing 1 to 3 carbon atoms or an ether, is reacted with a product of general formula:



(XXI)

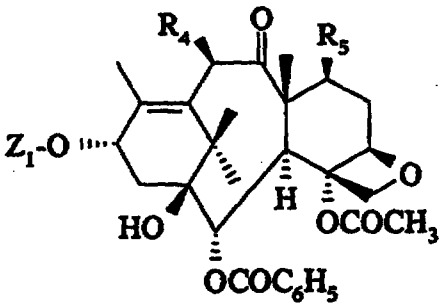
in which R_4 is defined as in one of claims 1, 2 and 3 and R' and R", which may be identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms, an alkenyl radical

containing 2 to 6 carbon atoms, an alkynyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 2 to 6 carbon atoms or a cycloalkenyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, optionally substituted, or alternatively R' and R", together with the carbon atom to which they are linked, form a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms or a cycloalkenyl radical containing 4 to 6 carbon atoms, and Z_1 represents a hydrogen atom or a radical of general formula:



(XXII)

in which R_1 and R_3 are defined as in one of claims 1 to 3 and R_6 and R_7 are defined as in claim 4, to obtain a product of general formula:



(XXIII)

followed, when Z_1 represents a radical of general formula (XXII), by replacement of the protective groups represented by R_6 and/or R_6 and R_7 by hydrogen atoms under the conditions of claim 8.

12. Preparation process according to claim 11, characterized in that it is carried out at a temperature of between -10 and 60°C.

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

14. 4α-Acetoxy-2α-benzoyloxy-1β-hydroxy-5β,20-epoxy-7β-methoxy-10β-cyclopropylcarbonyloxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

15. 4α-Acetoxy-2α-benzoyloxy-1β-hydroxy-5β,20-epoxy-7β-methoxy-10β-cyclopentylcarbonyloxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

16. 4α-Acetoxy-2α-benzoyloxy-1β-hydroxy-5β,20-epoxy-7β-methoxy-10β-(2-pyridyl)carbonyloxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

17. 4α-Acetoxy-2α-benzoyloxy-1β-hydroxy-5β,20-epoxy-7β-methoxy-10β-(3-pyridyl)carbonyloxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate.

18. 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.

19. Pharmaceutical composition, characterized in that it contains at least the product according to claim 13 in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents or adjuvants and optionally one or more compatible and pharmacologically active compounds.

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

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

22. Pharmaceutical composition, characterized in that it contains at least the product according to claim 16 in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents or adjuvants and optionally one or more compatible and pharmacologically active compounds.

23. Pharmaceutical composition, characterized in that it contains at least the product

* C L M S *

according to claim 17 in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents or adjuvants and optionally one or more compatible and pharmacologically active compounds.

COUNTRY: SINGAPORE

PLEASE NOTE THAT CERTAIN DOCUMENTS ARE NOT AVAILABLE FOR THE FOLLOWING REASON(S):

☐ **THE IPER HAS BEEN RECEIVED BUT IS INCOMPLETE.**
(IPEA HAS BEEN INFORMED)
IA NUMBER(S):
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

☐ **THE IPER HAS NOT YET BEEN RECEIVED.**
(IPEA HAS BEEN INFORMED)
IA NUMBER(S):
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

☐ **THE PRIORITY DOCUMENT(S) HAS (HAVE) NOT YET BEEN RECEIVED.**
IA NUMBER(S):
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

☐ **THE INTERNATIONAL APPLICATION HAS NO PRIORITY CLAIM.**
IA NUMBER(S)
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

☐ **PRIORITY DOCUMENT CURRENTLY UNAVAILABLE.**
IA NUMBER(S):
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

☐ **INTERNATIONAL PUBLICATION TO FOLLOW.**
IA NUMBER(S):
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

☐ **A DEMAND UNDER CHAPTER II OF THE PCT HAS SO FAR NOT BEEN RECEIVED AT THE INTERNATIONAL BUREAU.**
IA NUMBER(S):
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

☐ **THE INTERNATIONAL APPLICATION HAS NOT YET BEEN PUBLISHED.**
IA NUMBER(S):
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

☒ **YOUR OFFICE IS NOT DESIGNATED.**
IA NUMBER(S):
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

☒ **FILES CURRENTLY UNAVAILABLE, WILL FOLLOW AS SOON AS POSSIBLE.**
IA NUMBER(S):
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

☐ **OTHER**
IA NUMBER(S):
SEE HIGHLIGHTED IA NUMBERS ON ATTACHED LIST.

9705683-2
RTMP's 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 96/30356

(43) Date de publication internationale: 3 octobre 1996 (03.10.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00441

(22) Date de dépôt international: 25 mars 1996 (25.03.96)

(30) Données relatives à la priorité:
95/03545 27 mars 1995 (27.03.95) FR
95/15381 22 décembre 1995 (22.12.95) 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]; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).

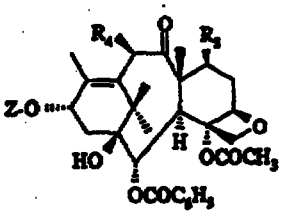
(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (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).

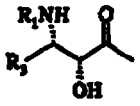
Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

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

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



(I)



(II)

(57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them are described, wherein 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 optionally substituted phenyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, or heterocyclyl radical, R_3 is an aromatic heterocyclic, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl or naphthyl radical, R_4 is a substituted alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy or cycloalkanoyloxy radical and R_5 is an optionally substituted alkoxy radical or a cycloalkyloxy or cycloalkenyloxy radical. The novel products of general formula (I), where Z is a radical of general formula (II), have remarkable anti-tumour and anti-leukemia properties.

(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 alcanoyloxy substitué, alcénoyloxy, alcynoyloxy ou cycloalcanoyloxy, 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.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam