



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1993/10/04
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1994/04/14
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2003/03/11
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1995/03/31
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1993/000968
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1994/007878
(30) Priorité/Priority: 1992/10/05 (92/11742) FR

(51) Cl.Int.⁶/Int.Cl.⁶ C07D 305/14, C07D 413/12,
C07D 405/12, C07F 7/10, C07D 263/04

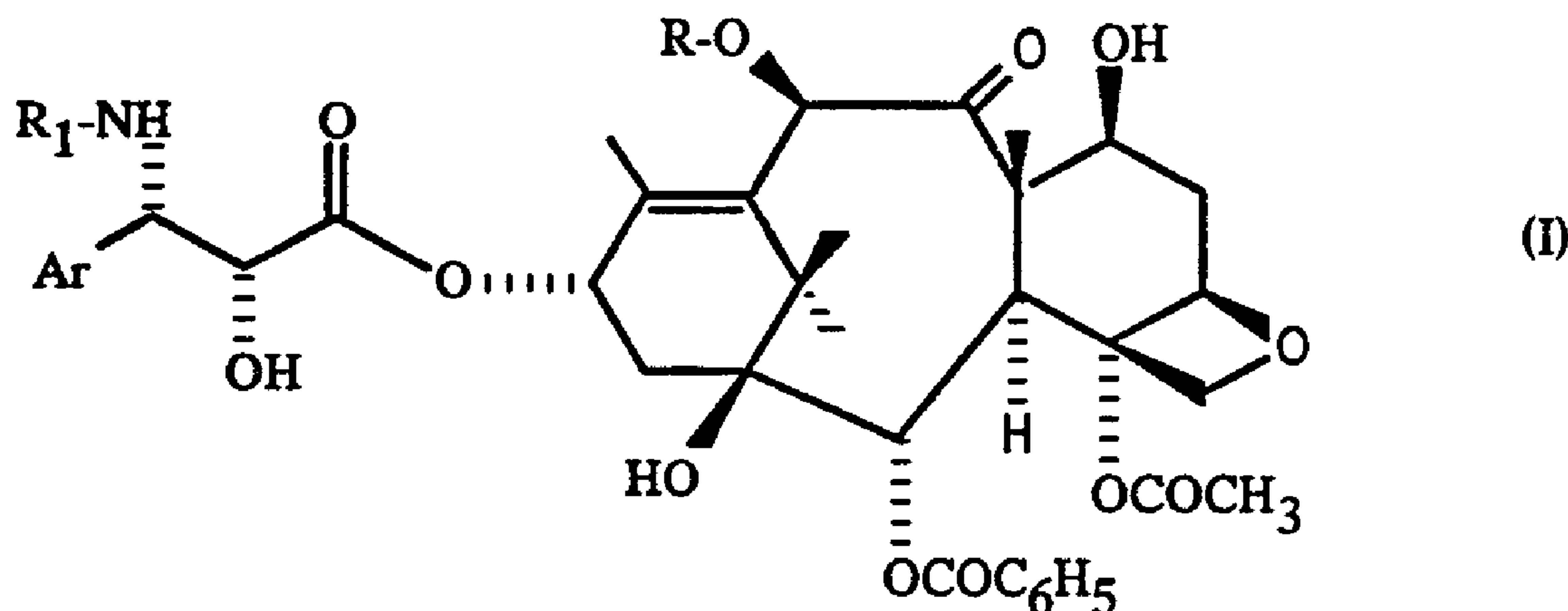
(72) Inventeurs/Inventors:
COMMERCON, ALAIN, FR;
DIDIER, ERIC, FR;
FOUQUE, ELIE, FR

(73) Propriétaire/Owner:
AVENTIS PHARMA S.A., FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING TAXANE DERIVATIVES



(57) Abrégé/Abstract:

Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale (I) par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III protégé au moyen d'un acide de formule générale (VII), déprotection de la chaîne latérale et élimination des groupements protecteurs des fonctions hydroxy. Dans les formules générales (I) et (VII): Ar représente aryle, R représente hydrogène ou acétyle, R₁ représente benzoyle ou R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalkyle, phényle ou hétérocyclyle, R₃ représente hydrogène, alcoxy, aryle éventuellement substitué.





DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ :

C07D 305/14, 263/04, 413/12

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 94/07878

(43) Date de publication internationale:

14 avril 1994 (14.04.94)

2146155

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00968

(22) Date de dépôt international: 4 octobre 1993 (04.10.93)

(30) Données relatives à la priorité:

92/11742

5 octobre 1992 (05.10.92)

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): COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). DIDIER, Eric [FR/FR]; 69, avenue des Gobelins, F-75013 Paris (FR). FOUQUE, Elie [FR/FR]; 90, avenue de Bonneuil, F-94100 Saint-Maur-des-Fossés (FR).

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

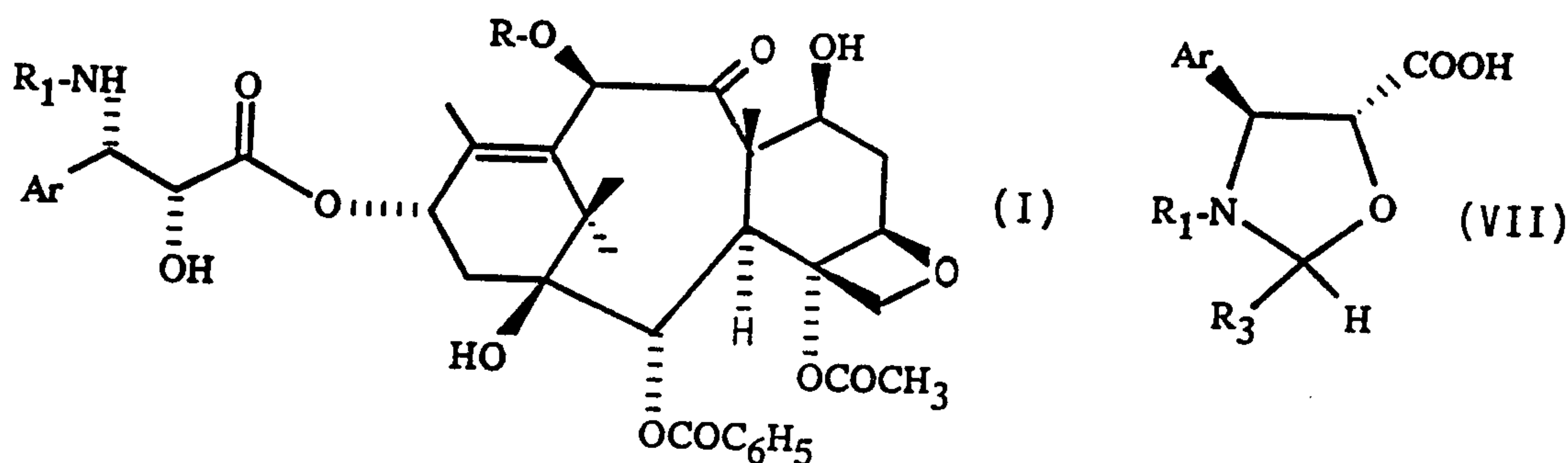
(81) Etats désignés: AU, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: METHOD OF PREPARING TAXANE DERIVATIVES

(54) Titre: PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE



(57) Abstract

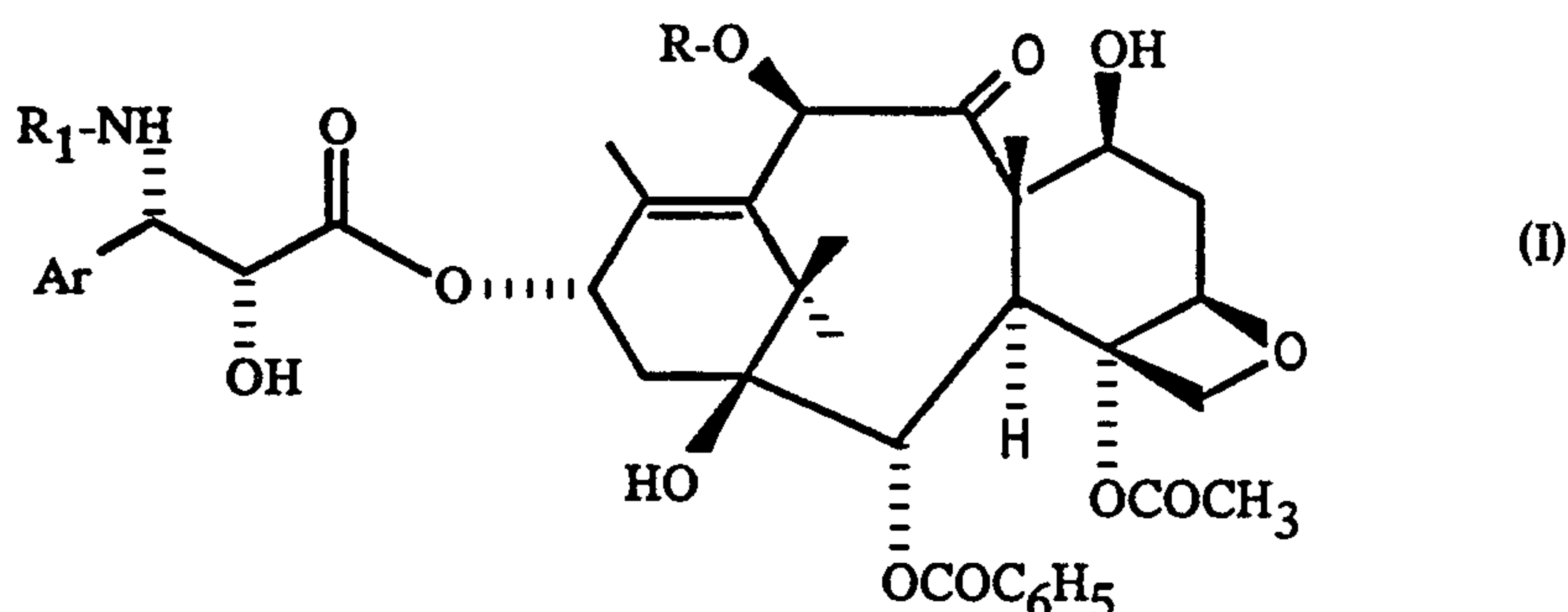
Method of preparing taxane derivatives of general formula (I) by esterification of protected baccatine III or 10-deacetyl-baccatine III by means of an acid of general formula (VII), deprotection of the side chain and elimination of the hydroxy function protection groupings. In general formulae (I) and (VII): Ar stands for aryl, R is hydrogen or acetyl, R₁ is benzoyl or R₂-O-CO- in which R₂ is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl, and R₃ is hydrogen, alkoxy, optionally substituted aryl.

(57) Abrégé

Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale (I) par estérification de la baccatine III ou de la désacetyl-10 baccatine III protégé au moyen d'un acide de formule générale (VII), déprotection de la chaîne latérale et élimination des groupements protecteurs des fonctions hydroxy. Dans les formules générales (I) et (VII): Ar représente aryle, R représente hydrogène ou acétyle, R₁ représente benzoyle ou R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalkyle, phényle ou hétérocyclyle, R₃ représente hydrogène, alcoxy, aryle éventuellement substitué.

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale :



- 5 qui présentent des propriétés antileucémiques et antitumorales remarquables.

Dans la formule générale (I) :

- R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou
- 10 hétérocyclyle azoté, et Ar représente un radical aryle.

Plus particulièrement, R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle
- 15 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 ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis
- 20 parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy 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, cyano,
- 25 carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons
- 5 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
- 10 Ar représente un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, ayles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino,
- 15 dialkylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano et trifluorométhyle, 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 3 à 8 atomes de carbone et les radicaux ayles sont les radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

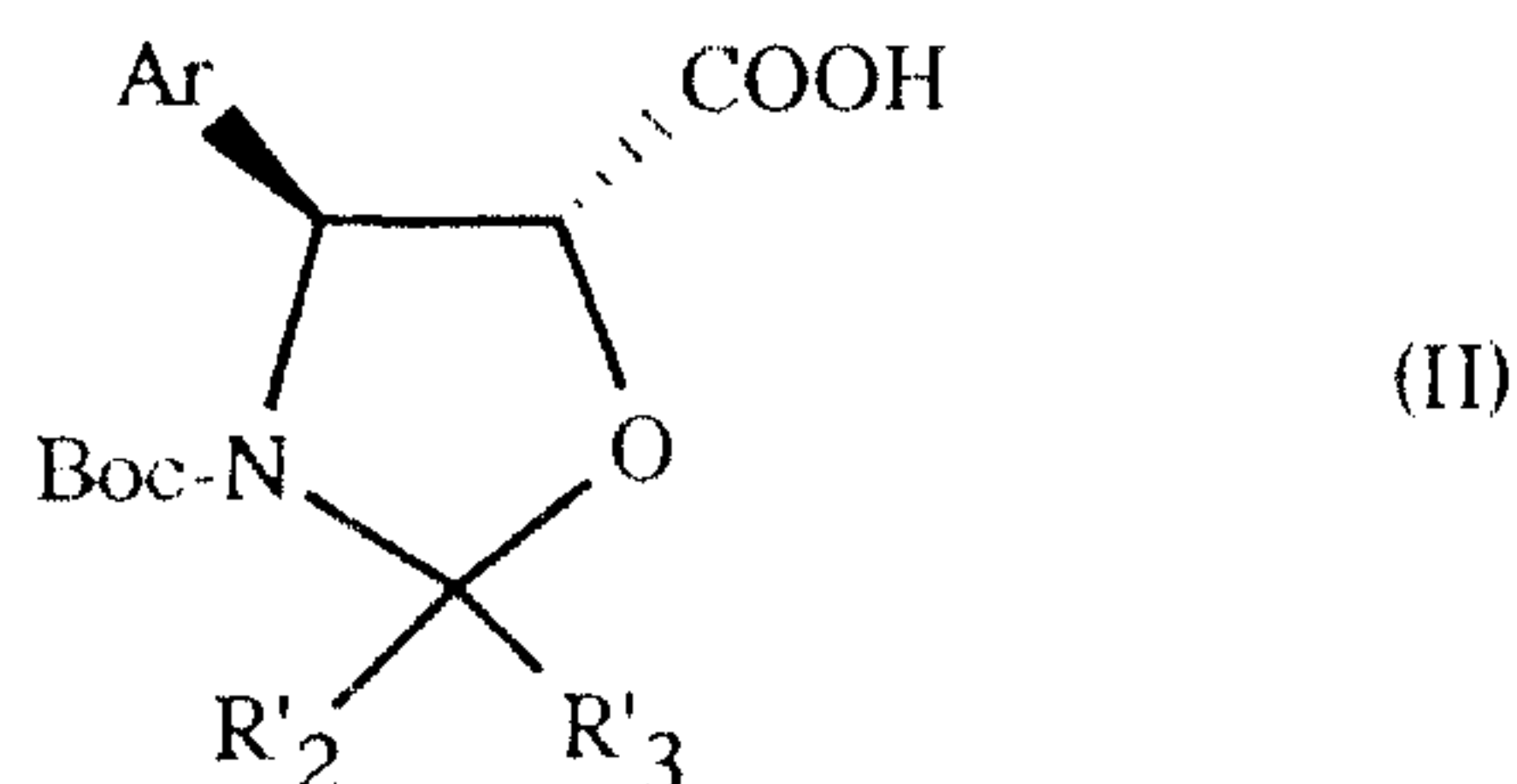
20 D'un intérêt tout particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R₁ représente un radical benzoyle ou t.butoxycarbonylamino et Ar représente un radical phényle.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle correspondent au Taxol* et au désacétyl-10 Taxol* et les produits de formule

25 générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical t.butoxycarbonyle correspondent à ceux qui font l'objet du brevet européen EP 0 253 738.

Selon le procédé qui est décrit dans la demande internationale PCT WO 92/09589, les dérivés de formule générale (I) peuvent être obtenus par :

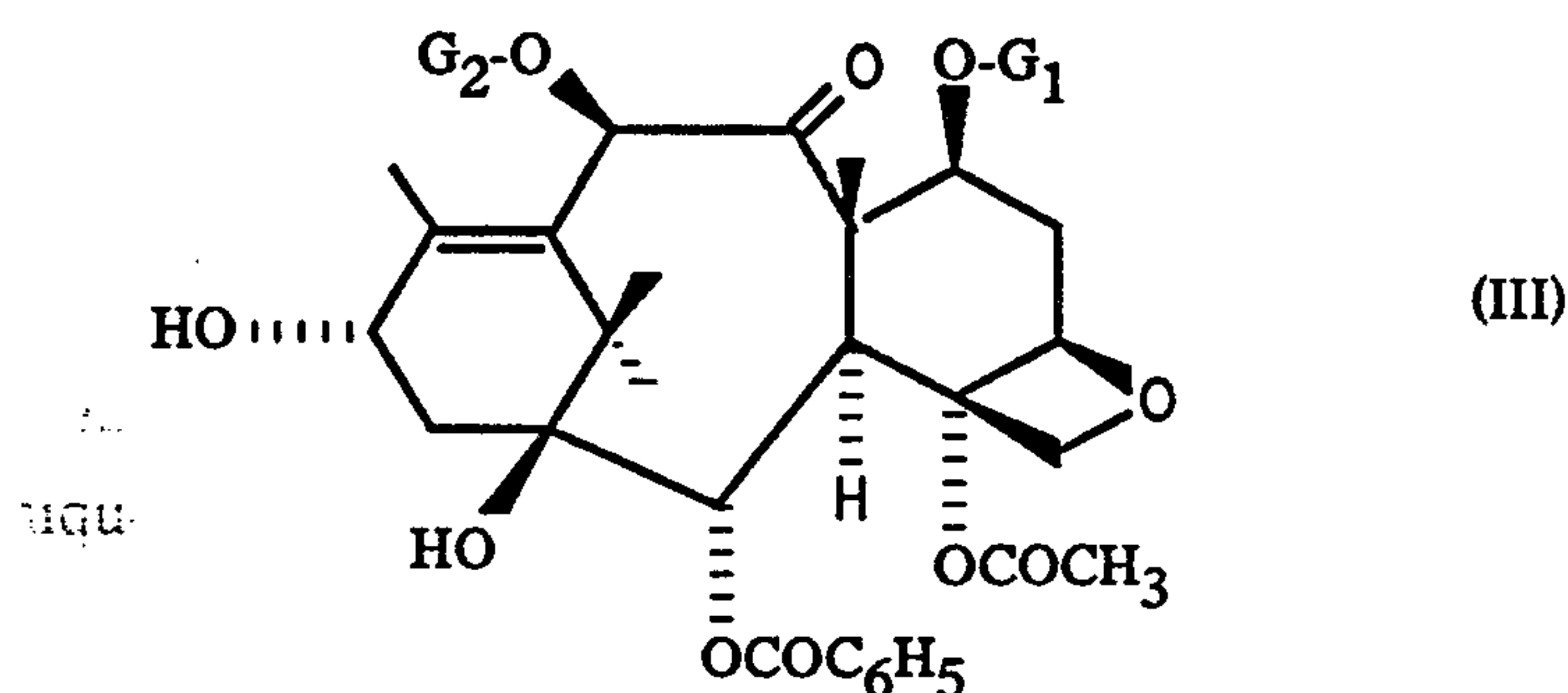
- condensation d'un dérivé de l'oxazolidine de formule générale :



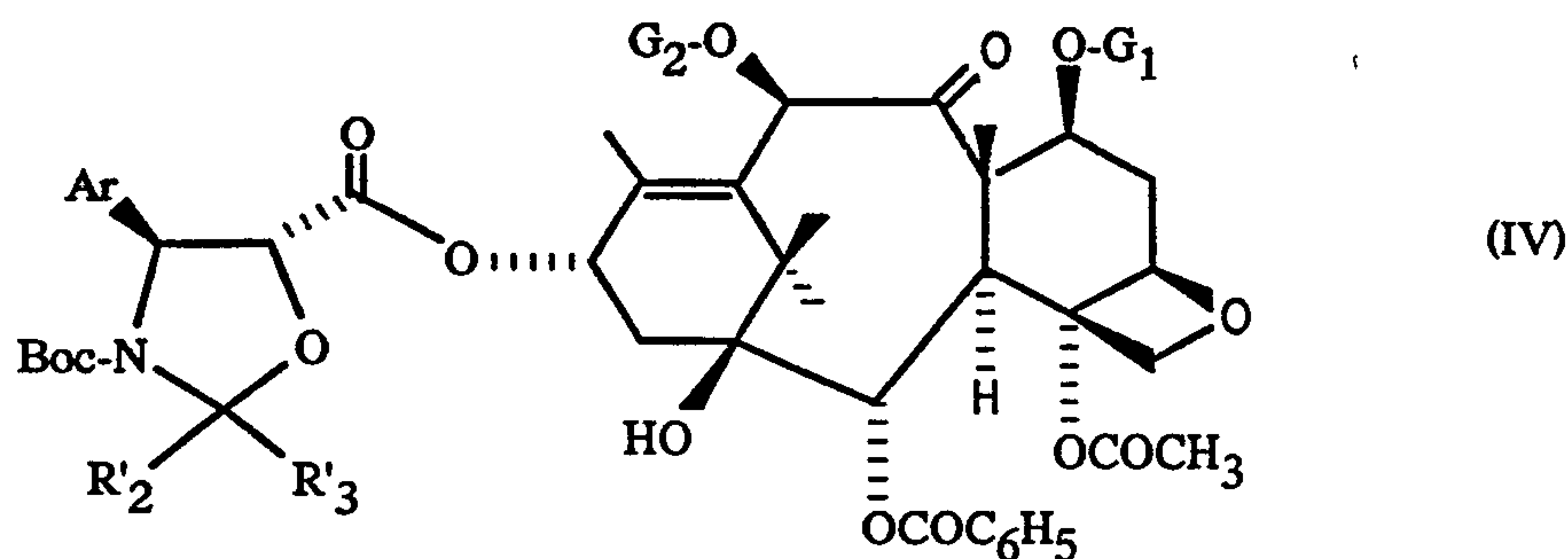
30

* (marque de commerce)

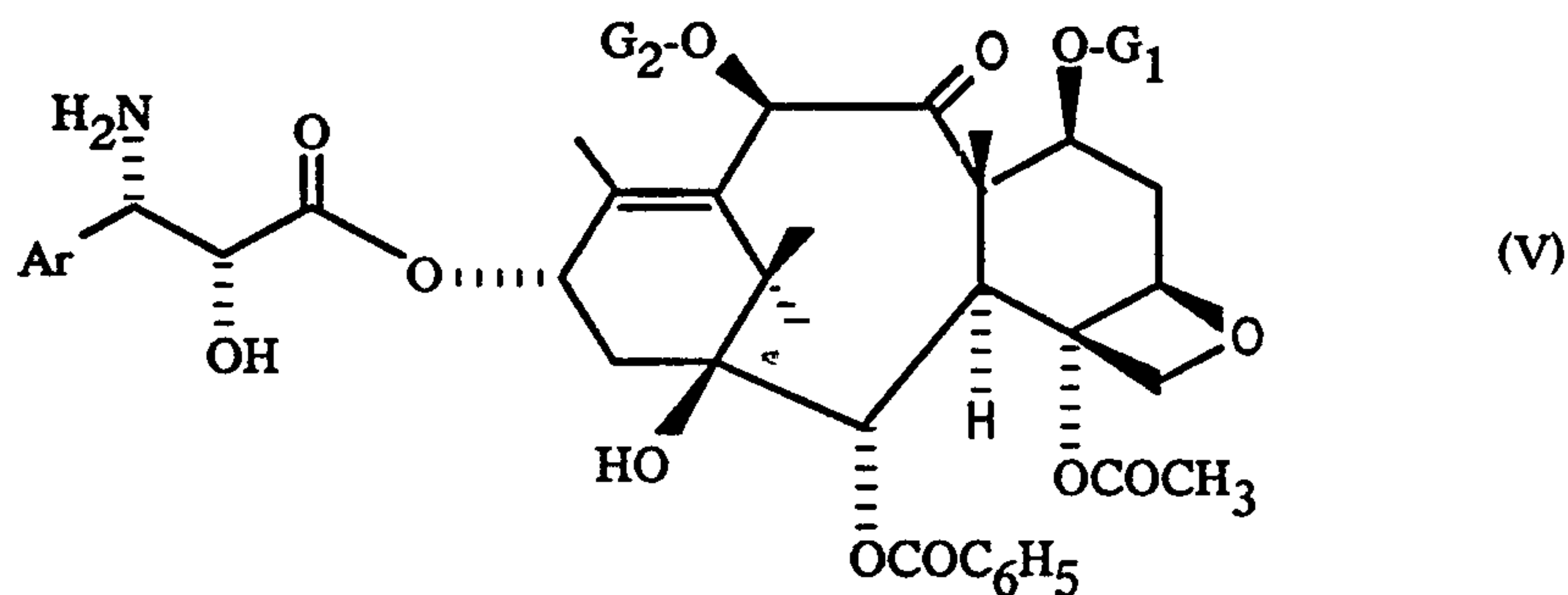
dans laquelle Ar est défini comme précédemment, Boc représente le radical t.butoxycarbonyle et R'₂ et R'₃, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles, ou un radical aryle, ou bien R'₂ et R'₃ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III protégée de formule générale :



dans laquelle G₁ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G₂ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle Ar, R'₂, R'₃, G₁, G₂ et Boc sont définis comme précédemment, - traitement en milieu acide du produit de formule générale (IV) dans des conditions qui sont sans effet sur G₁ et G₂ pour obtenir le produit de formule générale :

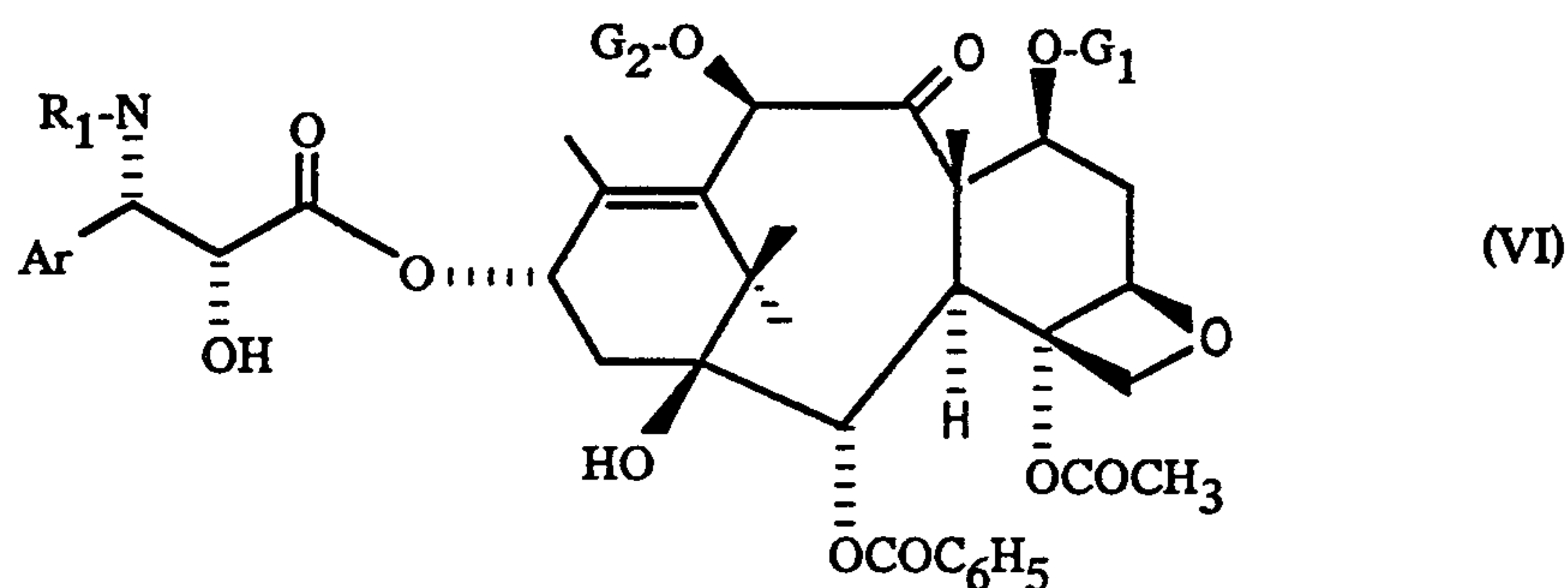


2146155

4

dans laquelle Ar, G₁ et G₂ sont définis comme précédemment,

- traitement du produit de formule générale (V) par un réactif convenable pour introduire un radical benzoyle ou R₂-O-CO-, pour obtenir un produit de formule générale :



5

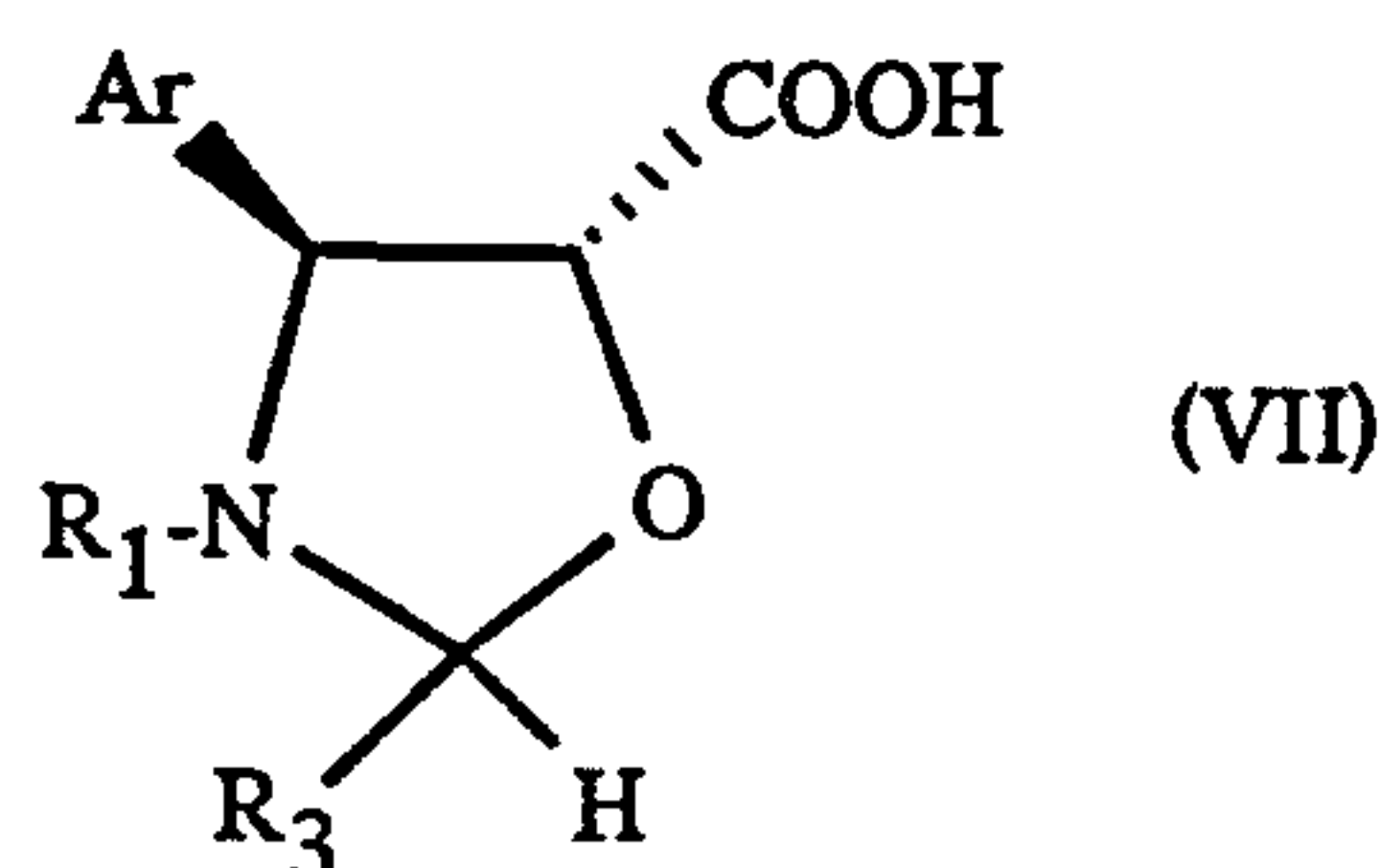
dans laquelle Ar, R₁, G₁ et G₂ sont définis comme précédemment, et

- remplacement des groupements protecteurs G₁ et G₂ du produit de formule générale (VI) par des atomes d'hydrogène pour obtenir le produit de formule générale (I).

10

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par :

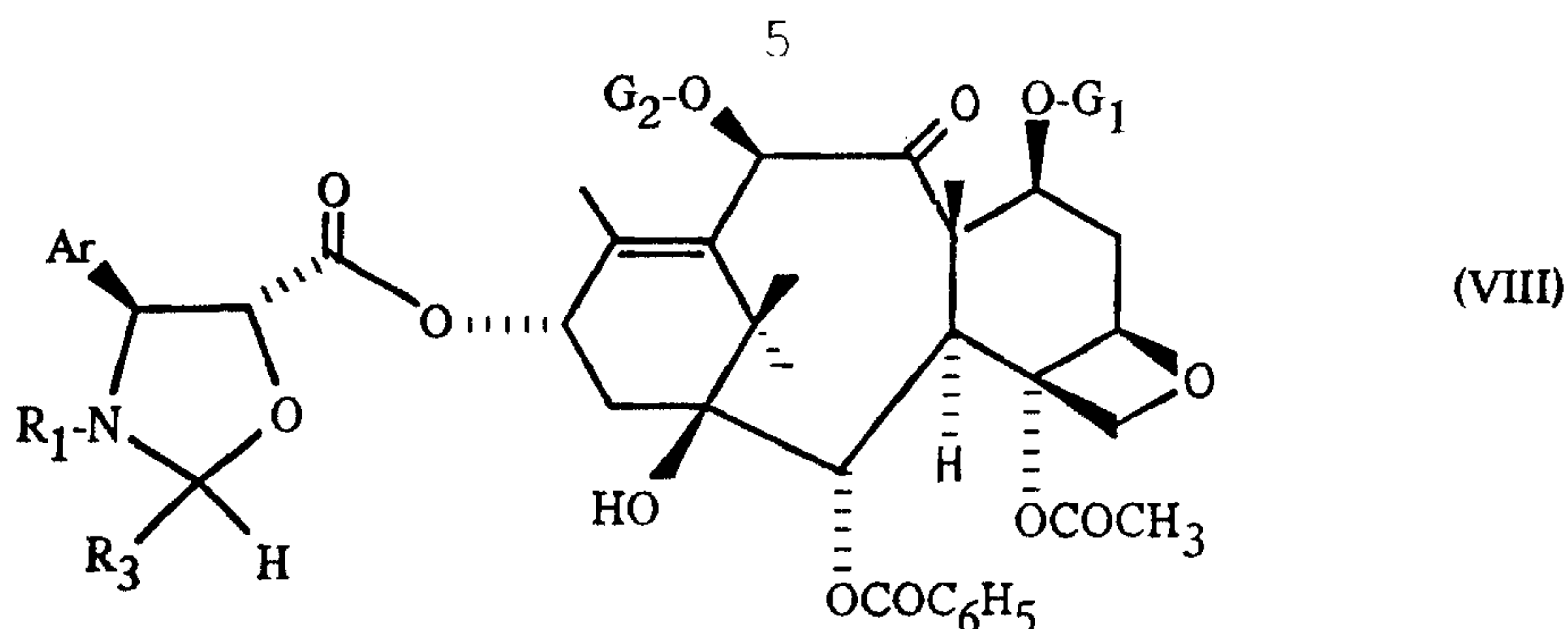
- condensation d'un acide de formule générale :



15

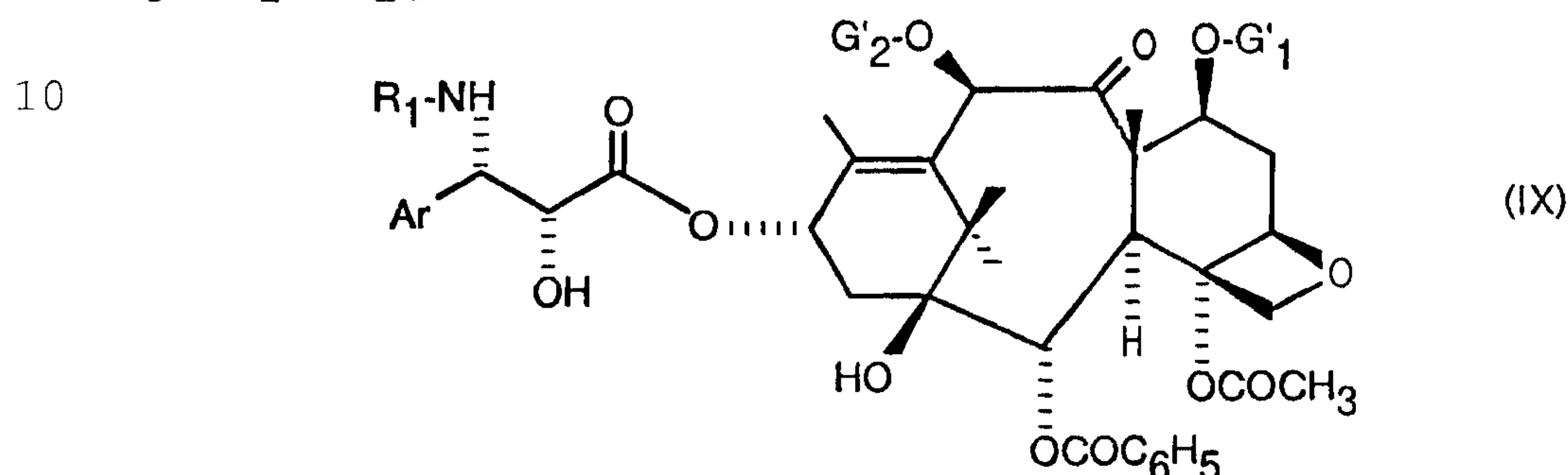
dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment, et R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aryle éventuellement substitué ou d'un dérivé de cet acide, sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (III) dans laquelle G₁ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G₂ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, pour obtenir un produit de formule générale :

20



dans laquelle Ar, R₁, R₃, G₁ et G₂ sont définis comme précédemment,

- déprotection de la chaîne latérale et éventuellement des fonctions hydroxy protégées par G₁ et G₂ pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment, G'₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G'₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, puis

- éventuellement remplacement des groupements protecteurs G'₁ et éventuellement G'₂ du produit de formule générale (IX) par des atomes d'hydrogène pour obtenir un produit de formule générale (I).

Selon l'invention, l'estérification du produit de formule générale (III) est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (VII) éventuellement sous forme d'un sel, ester, halogénure, anhydride ou anhydride mixte.

De préférence, on utilise un acide de formule générale (VII), ou ses dérivés activés, dans laquelle R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux électro-donneurs choisis plus particulièrement dans le groupe des radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone.

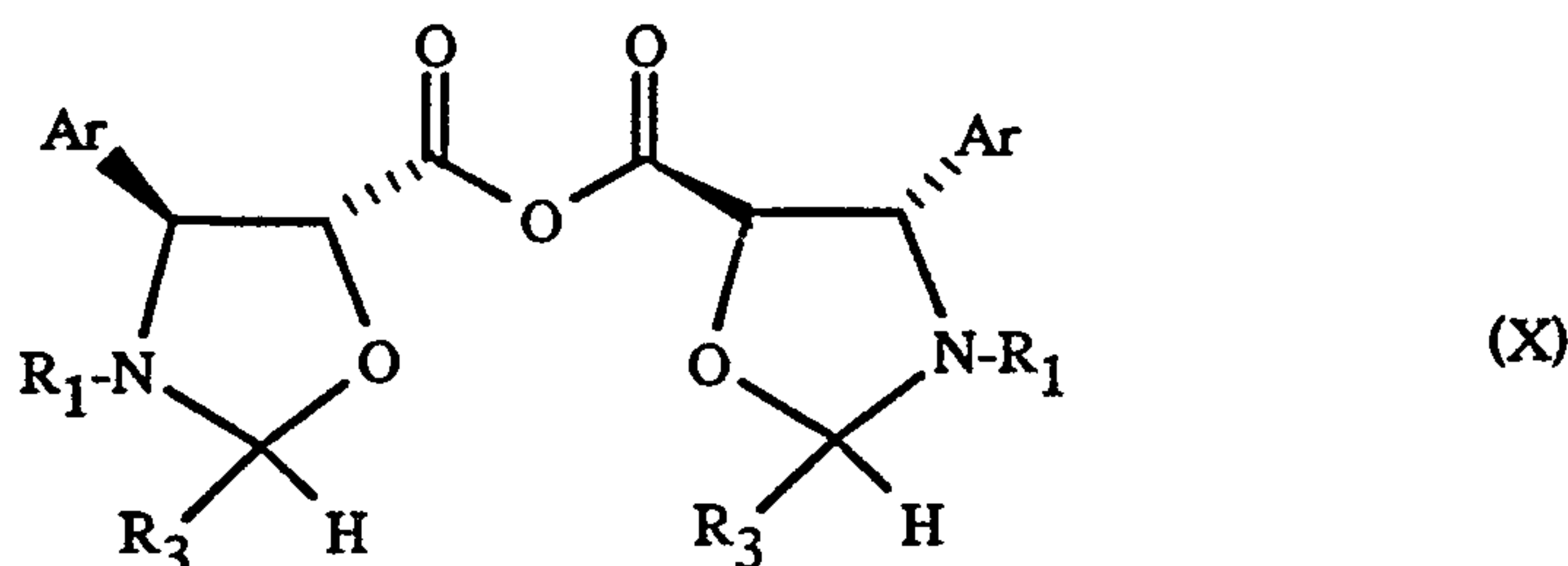
L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (VII) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme le

2146155

6

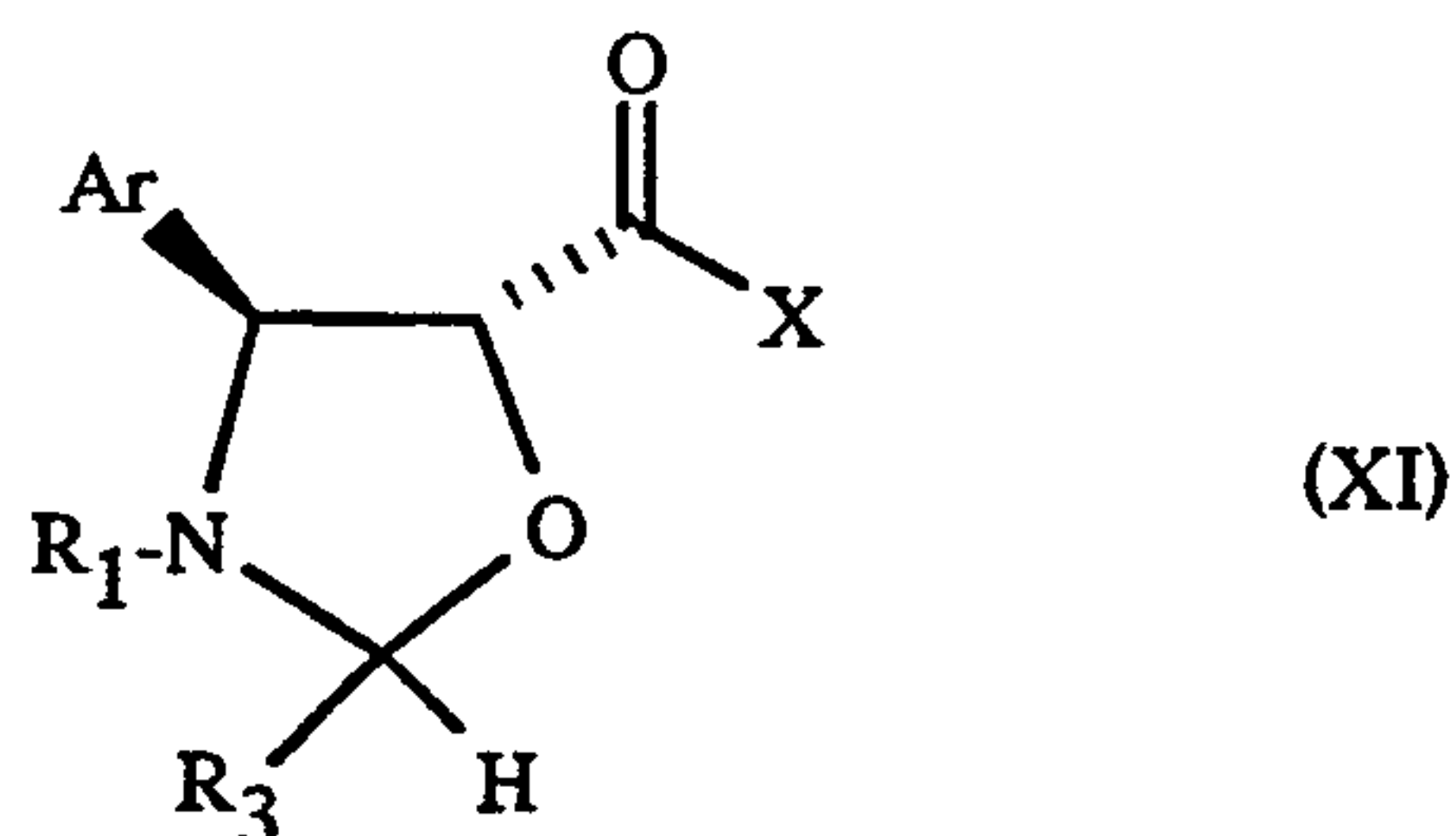
dicyclohexylcarbodiimide ou un carbonate réactif comme le dipyridyl-2 carbonate et d'un agent d'activation tel qu'une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane ou les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre -10 et 90°C. Il est particulièrement avantageux d'effectuer l'estérification en opérant dans un solvant aromatique à une température voisine de 20°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (VII) sous forme d'anhydride de formule :



dans laquelle Ar, R₁ et R₃ sont définis comme précédemment, en présence d'un agent d'activation tel qu'une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane ou les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 0 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (VII) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte de formule générale :



dans laquelle Ar, R₁ et R₃ sont définis comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un radical acyloxy ou aroyloxy, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base qui est de préférence une base organique azotée telle qu'une

5 amine aliphatique tertiaire comme la triéthylamine, la pyridine, une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique inerte choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que

10 l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 10 et 80°C, de préférence voisine de 20°C.

15 De préférence, on utilise un dérivé activé de formule générale (XI) dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un radical acyloxy contenant 1 à 5 atomes de carbone ou aroyloxy dans lequel la partie aryle est un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (chlore, brome) et les radicaux nitro, méthyle ou

20 méthoxy.

La déprotection de la chaîne latérale peut être effectuée en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélanges, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les

25 alcools (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol), les éthers (tétrahydrofuranne, éther diisopropylique, méthyl t.butyléther), les esters (acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle, acétate de n.butyle), les hydrocarbures aliphatiques (pentane, hexane, heptane), les hydrocarbures aliphatiques halogénés (dichlorométhane, dichloro-1,2 éthane), les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylènes) et les nitriles

30 (acétonitrile) à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et

30°C. L'acide minéral ou organique peut être utilisé en quantité catalytique ou stoechiométrique ou en excès.

La déprotection peut être également réalisée dans des conditions oxydantes en utilisant un oxydant tel que par exemple le nitrate d'ammonium et de cérium IV, dans un milieu hydro-organique tel qu'un mélange acétonitrile-eau, ou en utilisant un oxydant tel que la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 dans l'eau.

La déprotection peut être également réalisée dans des conditions réductrices, par exemple par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur.

10

Les groupements protecteurs G_1 et G_2 sont de préférence des radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarboxyle, (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carboxyle ou des radicaux trialkylsilyl, dialkylarylsilyl, alkyl diarylsilyl ou triarylsilyl dans lesquels les parties alkyles contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les parties aryles sont de préférence des radicaux phényles.

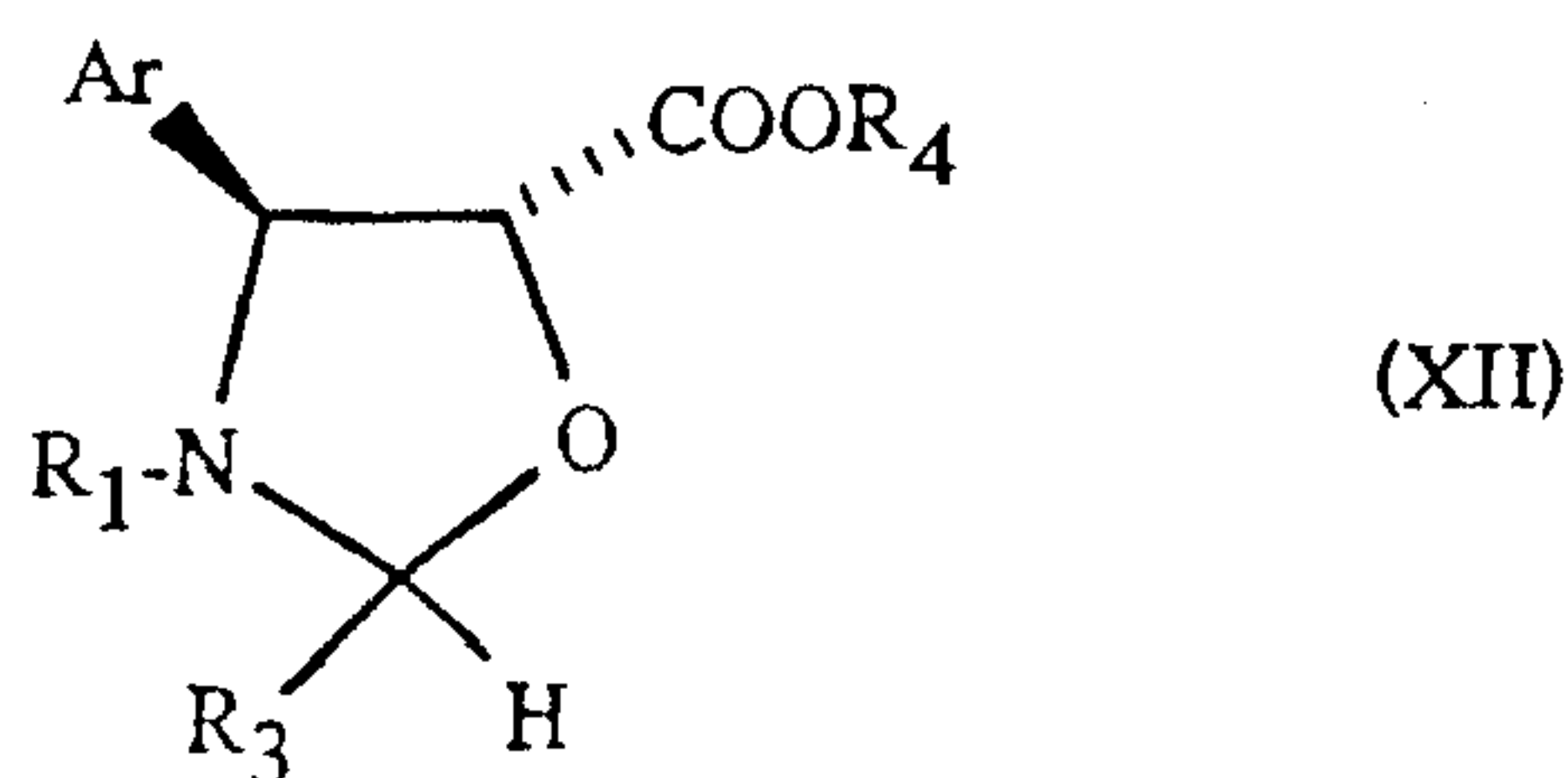
Le remplacement des groupements protecteurs G_1 et éventuellement G_2 représentant un radical silylé par des atomes d'hydrogène peut être effectué simultanément avec la déprotection de la chaîne latérale.

Le remplacement des groupements protecteurs G_1 et éventuellement G_2 représentant un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarboxyle ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carboxyle, est effectué par le zinc, éventuellement associé à du cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 20 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou dans un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre.

20

Ce remplacement peut aussi être effectué par réduction électrolytique.

L'acide de formule générale (VII) peut être obtenu par saponification en milieu basique d'un ester de formule générale :



30

dans laquelle Ar, R_1 et R_3 sont définis comme précédemment et R_4 représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle.

Généralement la saponification est effectuée au moyen d'une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (lithium, potassium, sodium), un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin (bicarbonate de sodium, carbonate ou bicarbonate de potassium) en milieu hydro-alcoolique tel qu'un mélange méthanol-eau à une

5 température comprise entre 10 et 40°C, de préférence voisine de 20°C.

L'ester de formule générale (XII) peut être obtenu par action d'un aldéhyde de formule générale :

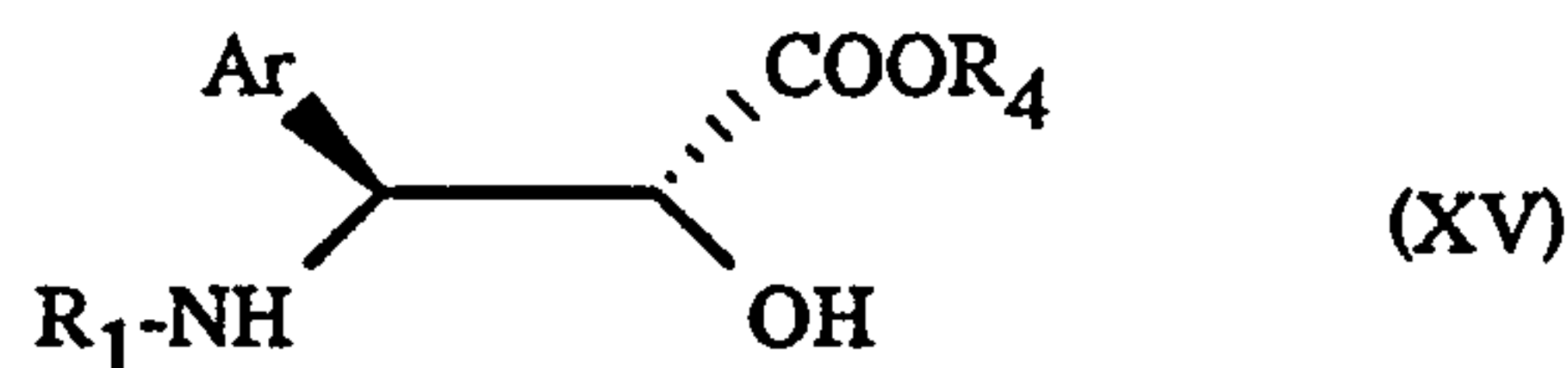


dans laquelle R_3 est défini comme précédemment, éventuellement sous forme d'un dialkylacétal ou d'un alkyléther d'énol ou d'un orthoformiate de formule générale :

10



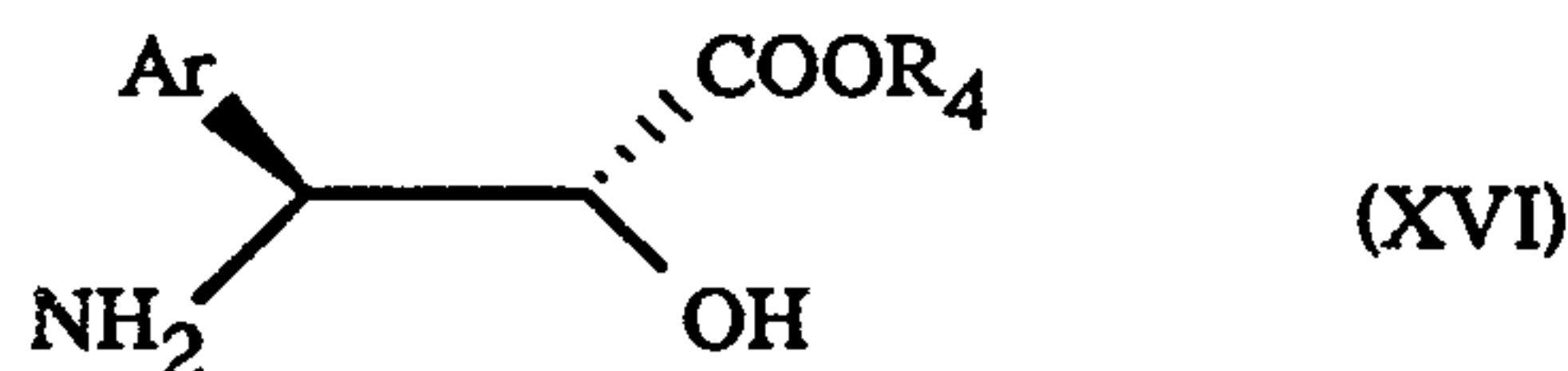
dans laquelle R_3 est défini comme précédemment, sur un dérivé de la phénylisosérine de formule générale :



15 dans laquelle Ar, R_1 et R_4 sont définis comme précédemment, de préférence sous forme 2R,3S en opérant dans un solvant organique inerte en présence d'un acide fort minéral, tel que l'acide sulfurique, ou organique, tel que l'acide p.toluènesulfonique éventuellement sous forme de sel de pyridinium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel. Les solvants qui

20 conviennent particulièrement bien sont les hydrocarbures aromatiques.

Le dérivé de la phénylisosérine de formule générale (XV) peut être obtenu par acylation d'un dérivé de la phénylisosérine de formule générale :



dans laquelle Ar et R_4 sont définis comme précédemment.

25 L'acylation est effectuée par action du chlorure de benzoyle ou d'un dérivé réactif de formule générale :



dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O- R_2 ou -O-CO-O- R_2 en opérant dans un

2146155

5 solvant organique tel qu'un ester aliphatique comme l'acétate d'éthyle ou un hydrocarbure aliphatique halogéné comme le dichlorométhane en présence d'une base minérale ou organique telle que le bicarbonate de sodium. Généralement la réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

Le produit de formule générale (XVI) peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT W0 92/09589.

10 L'anhydride de formule générale (X) peut être obtenu en faisant réagir un agent de déshydratation tel que le dicyclohexylcarbodiimide sur l'acide de formule générale (VII) en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les
15 hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane ou les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 0 et 30°C.

20 L'acide activé de formule générale (XI) peut être obtenu par action d'un halogénure de sulfuryle, de préférence, le chlorure ou d'un produit de formule générale :



25 dans laquelle R_5 représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux nitro, méthyle et méthoxy et Z représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore sur un acide de formule générale (VII) en opérant dans un solvant organique convenable tel que le tétrahydrofuranne en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire comme la triéthylamine à une température comprise entre 0 et 30°C.

30 Le procédé selon la présente invention est particulièrement utile pour préparer les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R_1 représente un radical benzoyle ou t.butoxycarbonyle et Ar représente un radical phényle éventuellement substitué.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

- Une solution de 10,0 g de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle et de 0,25 g de p.toluènesulfonate de pyridinium dans 200 cm³ de toluène est déshydratée par distillation de 20 cm³ de solvant. On ajoute
- 5 6,34 cm³ de diméthylacétal du p.méthoxybenzaldéhyde en 5 minutes sur le mélange réactionnel chauffé à l'ébullition. Pendant l'addition, on distille 50 cm³ de solvant puis on distille encore 100 cm³ de solvant. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute, en 10 minutes, 80 cm³ de cyclohexane. Le mélange est refroidi à 0-5°C. La bouillie obtenue est filtrée sur verre fritté et le gâteau de filtra-
- 10 tion est lavé avec 40 cm³ de cyclohexane puis séché sous pression réduite à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi, avec un rendement de 74 %, 10,39 g de t.butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(2R,4S,5R) dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre infra-rouge (en comprimé avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à
 - 15 3100-3000, 2980, 2960, 2930, 2910, 2840, 1740, 1700, 1614, 1514, 1460, 1435, 1390, 1370, 1245, 1175, 1165, 816, 760 et 700 cm⁻¹
 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; température : 323°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,11 (s, 9H) ; 3,60 (s, 3H) ; 3,82 (s, 3H) ; 4,58 (d, J = 5, 1H) ; 5,42 (d large, J = 5, 1H) ; 6,38 (s large, 1H) ; 6,92 (d, J = 7,5, 2H) ; 7,30 à 7,45 (mt, 7H).
 - 20

- A une solution de 3,0 g du produit obtenu précédemment dans 27 cm³ de méthanol, on ajoute 14 cm³ d'une solution aqueuse contenant 0,31 g d'hydroxyde de lithium monohydraté. On agite pendant 2 heures à une température voisine de 20°C. Le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite puis on ajoute 40 cm³
- 25 de dichlorométhane. Sous forte agitation, le mélange réactionnel est acidifié par addition d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 1. Après décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois par 40 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient, avec un rendement de 94,5 %, 2,88 g d'acide t.butoxycarbonyl-3
- 30 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre infra-rouge (en comprimé avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à 3325-2675, 2980, 2955, 2935, 2845, 1755, 1700, 1615, 1590, 1515, 1460, 1250, 1175, 1030, 835, 765 et 705 cm⁻¹

2146155

12

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (250 MHz ; CDCl_3 ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,08 (s, 9H) ; 3,82 (s, 3H) ; 4,61 (d, J = 5, 1H) ; 5,42 (d large, J = 5, 1H) ; 6,38 (s large, 1H) ; 6,92 (d, J = 7,5, 2H) ; 7,30 à 7,45 (mt, 7H).

5 EXEMPLE 2

A une solution agitée de 1,0 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R), de 1,34 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 et de 0,061 g de diméthylamino-4 pyridine dans 7,6 cm³ de toluène anhydre, on ajoute, à 0°C, 0,52 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 2 heures à une température de 20°C. La dicyclohexylurée est séparée par filtration et lavée avec du toluène. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution d'acide chlorhydrique 0,1N, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite, on obtient 2,09 g de t.butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α brut dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 20 - spectre infra-rouge (CHCl_3) : bandes d'absorption caractéristiques à 3575, 1765, 1740, 1725, 1710, 1615, 1515, 1455, 1250, 1175, 980, 710 et 700 cm⁻¹
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl_3 ; température : 323°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,09 (s, 9H) ; 1,18 (s, 3H) ; 1,27 (s, 3H) ; 1,67 (s, 3H) ; 1,72 (s, 1H) ; 1,82 (s, 3H) ; 1,90 (s, 3H) ; 2,02 (m, 1H) ; 2,13 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,25 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,60 (mt, 1H) ; 3,83 (d, J = 7, 1H) ; 3,83 (s, 3H) ; 4,12 (d, J = 8, 1H) ; 4,26 (d, J = 8, 1H) ; 4,60 (d, J = 5, 1H) ; 4,61 (d, J = 12, 1H) ; 4,78 (ab limite, J = 11, 2H) ; 4,90 (d large, J = 10, 1H) ; 4,90 (d, J = 12, 1H) ; 5,45 (d large, J = 5, 1H) ; 5,50 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,66 (d, J = 7, 1H) ; 6,12 (t, J = 9, 1H) ; 6,18 (s, 1H) ; 6,39 (s large) ; 6,94 (d, J = 7,5, 2H) ; 7,42 (d, J = 7,5, 2H) ; 7,35 à 7,50 (mt, 5H) ; 7,49 (t, J = 5, 2H) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H).

A une solution de 0,161 g du produit obtenu précédemment dans 2,1 cm³ d'acétate d'éthyle on ajoute 9 μ l d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37 %

(p/p). On agite pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Un dosage par chromatographie liquide à haute performance montre que le rendement en t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est de 95 %.

Le t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est transformé en t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 oxo-9 trihydroxy-1,7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α (ou Taxotère^{*}) dans les conditions décrites dans le brevet EP 0 253 738.

EXEMPLE 3

Une solution de 2,43 g de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle et de 0,059 g de p.toluènesulfonate de pyridinium dans 60 cm³ de toluène est déshydratée en distillant 5 cm³ de solvant. On ajoute, en 15 minutes, une solution de 1,7 g de diméthylacétal du diméthoxy-3,4 benzaldéhyde dans 14 cm³ de toluène sur le mélange réactionnel chauffé à l'ébullition. Pendant l'addition, on distille 15 cm³ de toluène puis on distille encore 25 cm³. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute, sous agitation, 40 cm³ d'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à sec, le résidu est repris par 8 cm³ de diisopropyléther. Le produit qui cristallise est séparé par filtration, rincé avec du diisopropyléther puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi, avec un rendement de 50 %, 1,7 g de t.butoxycarbonylamino-3 (diméthoxy-3,4 phényl)-2 phényl-4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(2R,4S,5R) dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (comprimés en mélange avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à 3085, 3065, 3030, 2975, 2935, 2840, 1740, 1700, 1600, 1520, 1495, 1455, 1425, 1265, 1175, 1025, 800, 755 et 700 cm⁻¹
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; DMSO d₆ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) ; 1,00 (s, 9H) ; 3,58 (s, 3H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,83 (s, 3H) ; 4,68 (d, J = 4, 1H) ; 5,31 (mf, 1H) ; 6,34 (mf, 1H) ; 6,95 à 7,10 (mt, 3H) ; 7,35 à 7,50 (mt, 5H).

* (marque de commerce)

2146155

14

- A une solution de 1,63 g de l'ester ainsi obtenu dans 25 cm³ de méthanol et 7 cm³ d'eau distillée, on ajoute 0,24 g de potasse à 86 %. On agite pendant 40 minutes à une température voisine de 20°C. Après élimination du méthanol par distillation sous pression réduite et acidification du milieu à pH = 3-4 par addition
- 5 d'acide chlorhydrique 1N, le précipité obtenu est séparé par filtration. Le gâteau de filtration est lavé à l'eau puis séché. On obtient ainsi, avec un rendement de 92 %, 1,45 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-3,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) dont la pureté est de 95 %, et dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 - spectre infra-rouge (comprimés en mélange avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à 3225, 3030, 3005, 2975, 2930, 2840, 1740, 1710, 1610, 1600, 1515, 1465, 1455, 1260, 1175, 1020, 760 et 700 cm⁻¹
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (250 MHz ; DMSO d₆ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,00 (s, 9H) ;
- 15 3,78 (s, 3H) ; 3,81 (s, 3H) ; 4,55 (d, J = 4, 1H) ; 5,23 (mf, 1H) ; 6,29 (mf, 1H) ; 6,90 à 7,10 (mt, 3H) ; 7,30 à 7,50 (mt, 5H).

EXEMPLE 4

- A une suspension agitée de 0,155 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-3,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) et de 0,24 g
- 20 d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 dans 2,5 cm³ de toluène anhydre, on ajoute, en une seule fois, à 0°C, 0,076 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,0075 g de diméthylamino-4 pyridine. On agite pendant 1 heure à 0°C. La dicyclohexylurée formée est séparée par filtration. Le gâteau est lavé avec du toluène. Les phases toluéniques
- 25 réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis avec de l'eau. Après séchage et concentration à sec sous pression réduite, on obtient, avec un rendement quantitatif, 0,435 g de t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-3,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)
- 30 carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre infra-rouge (CCl₄) : bandes d'absorption caractéristiques à 3580, 3550-3375, 3090, 3070, 3030, 1765, 1740, 1730, 1715, 1605, 1520, 1500, 1465, 1455, 1265, 1250, 1180, 1035, 985, 710 et 695 cm⁻¹

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; température : 323°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 (s, 9H) ; 1,17 (s, 3H) ; 1,25 (s, 3H) ; 1,66 (s, 3H) ; 1,70 (s, 1H) ; 1,82 (s, 3H) ; 1,90 (s, 3H) ; 2,02 (mt, 1H) ; 2,13 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,24 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,60 (mt, 1H) ; 3,83 (d, J = 7, 1H) ; 3,89 (s, 3H) ; 3,93 (s, 3H) ; 4,12 (d, J = 8, 1H) ; 4,26 (d, J = 8, 1H) ; 4,60 (d, J = 4,5, 1H) ; 4,60 (d, J = 12, 1H) ; 4,78 (ab limite, 2H) ; 4,89 (d large, J = 10, 1H) ; 4,90 (d, J = 12, 1H) ; 5,46 (d large, J = 4,5, 1H) ; 5,50 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,66 (d, J = 7, 1H) ; 6,13 (t, J = 9, 1H) ; 6,15 (s, 1H) ; 6,39 (s, 1H) ; 6,90 (d, J = 7,5, 1H) ; 7,03 (d, J = 1, 1H) ; 7,07 (dd, J = 7,5 et 1, 1H) ; 7,35 à 7,50 (mt, 5H) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H).

A une solution de 0,223 g de l'ester obtenu ci-dessus dans 2,5 cm³ de méthanol, on ajoute 2 μ l d'acide méthanesulfonique. On agite pendant 2 heures 30 minutes à une température voisine de 20°C. Le dosage par chromatographie liquide à haute performance montre que le rendement en t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est de 88 %.

EXEMPLE 5

Une solution de 0,497 g de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle, de 0,021 g de p.toluènesulfonate de pyridinium et de 0,295 g de diméthoxy-2,4 benzaldéhyde dans 20 cm³ de toluène anhydre est chauffée au reflux pendant 24 heures. L'eau formée pendant la réaction est éliminée au moyen d'un Dean-Stark.* Après refroidissement à une température voisine de 20°C, la solution est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfite de sodium à 37 % (p/p) puis avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Après concentration de la phase organique sous pression réduite, on obtient, avec un rendement de 80 %, 0,700 g de t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-2,4 phényl)-2 phényl-4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(4S,5R) sous forme d'un mélange des formes diastéréoisomériques A et B quasi équimoléculaire dont les caractéristiques sont les suivantes :

* (marque de commerce)

2146155

16

- spectre infra-rouge (CCl_4) : bandes d'absorption caractéristiques à 3095, 3070, 3035, 2980, 2955, 2935, 2840, 1760, 1745, 1710, 1615, 1590, 1510, 1465, 1455, 1435, 1210, 1160, 1040, 835 et 700 cm^{-1}
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (250 MHz ; DMSO d_6 ;
5 déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,00 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de B) ; 1,22 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de A) ; 3,55 (mf, $-\text{COOCH}_3$ ou $-\text{OCH}_3$ de B) ; 3,87 à 3,85 (mt, $-\text{COOCH}_3$ ou $-\text{OCH}_3$ de A et B) ; 4,64 (d, $J = 4,5$, $-\text{H}_5$ de B) ; 5,01 (d, $J = 2,5$, $-\text{H}_5$ de A) ; 5,21 (d, $J = 2,5$, $-\text{H}_4$ de A) ; 5,26 (d, $J = 4,5$, $-\text{H}_4$ de B) ; 6,46 [dd, $J = 7,5$ et $1,5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_5$) de A] ; 6,52 (s, $-\text{H}_2$ de A) ; 6,50-6,65 [mt, $-\text{H}_2$
10 et $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_5$ et $-\text{H}_3$) de B + $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_3$) de A] ; 7,00 [d, $J = 7,5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_6$) de B] ; 7,30 à 7,55 [mt, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 4 ($-\text{H}_2$ à $-\text{H}_6$) de A et B].

A une solution de 0,700 g de l'ester obtenu précédemment dans un mélange de 9 cm³ de méthanol et de 3 cm³ d'eau distillée, on ajoute 0,073 g d'hydroxyde de lithium monohydraté. On agite pendant 3 heures 30 minutes à une température
15 voisine de 20°C. Le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite. La phase aqueuse est lavée avec du toluène puis est acidifiée jusqu'à pH = 3-4 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité obtenu est séparé par filtration et le gâteau de filtration est lavé abondamment à l'eau jusqu'à neutralité puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi, avec un rendement de 74 %, 0,450
20 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 (diméthyl-2,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(4S,5R) sous forme d'un mélange des formes diastéréoisomériques A et B quasi équimoléculaire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (en comprimé avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à 3300-2700, 2700-2250, 3070, 3030, 3005, 2975, 2940, 2840, 1710, 1615, 1590,
25 1510, 1460, 1210, 1160, 1035, 835 et 700 cm^{-1}
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz ; DMSO d_6 ; température : 393°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz ; mélange des 2 diastéréoisomères dans la proportion 55/45) : 1,00 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de B) ; 1,25 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de A) ; 3,75 à 3,85 (mt, 6H, $-\text{OCH}_3$ de A et B) ;
30 4,43 (d, $J = 5$, $-\text{H}_5$ de B) ; 4,77 (d, $J = 2$, $-\text{H}_5$ de A) ; 5,21 (d, $J = 2$, $-\text{H}_4$ de A) ; 5,21 (d, $J = 2$, $-\text{H}_4$ de B) ; 6,42 [dd, $J = 7,5$ et $1,5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_5$) de A] ; 6,49 (s, $-\text{H}_2$ de A) ; 6,45-6,60 [mt, $-\text{H}_2$ et $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_5$ et $-\text{H}_3$) de B + $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_3$) de A] ; 7,02 [d, $J = 7,5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_6$) de A] ; 7,15 [d, $J = 7,5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_6$) de B] ; 7,25 à 7,50 [mt, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 4 ($-\text{H}_2$ à $-\text{H}_6$) de A et B].

EXEMPLE 6

A une suspension agitée de 1,671 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-2,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(4S,5R) et de 1,003 g d'acétoxy-4 benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 dans 8 cm³ de toluène anhydre on ajoute, en une seule fois, à 0°C, 0,656 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,0287 g de diméthylamino-4 pyridine. On agite pendant 10 minutes à 0°C puis pendant 5 heures à une température voisine de 20°C. La dicyclohexylurée formée est séparée par filtration et lavée avec du toluène. Les phases toluéniques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau. Après séchage, filtration et concentration à sec sous pression réduite, on obtient 1,623 g de t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-2,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α brut sous forme d'un mélange diastéréoisomérique dont on sépare les constituants par chromatographie liquide sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (75-25 en volumes).

Un des deux diastéréoisomères présente les caractéristiques suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,20 (s, 3H) ; 1,25 (s, 9H) ; 1,30 (s, 3H) ; 1,76 (s, 1H) ; 1,85 (s, 3H) ; 2,00 (s, 3H) ; 2,05 (mt, 1H) ; 2,17 (s, 3H) ; 2,26 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,34 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,60 (mt, 1H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,92 (s, 3H) ; 3,95 (d, J = 7, 1H) ; 4,14 (d, J = 8, 1H) ; 4,30 (d, J = 8, 1H) ; 4,62 (d, J = 12, 1H) ; 4,80 (ab limite, 2H) ; 4,90 (mt, 1H) ; 4,92 (mt, 1H) ; 4,92 (d, J = 12, 1H) ; 5,36 (d, J = 2, 1H) ; 5,63 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,70 (d, J = 7, 1H) ; 6,28 (s, 1H) ; 6,34 (t, J = 9, 1H) ; 6,43 (dd, J = 7,5 et 1,5, 1H) ; 6,51 (d, J = 1,5, 1H) ; 6,69 (s, 1H) ; 7,16 (d, J = 7,5, 1H) ; 7,35 à 7,50 (mt, 3H) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H) ; 7,67 (d, J = 7,5, 2H) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H) ; 8,04 (d, J = 7,5, 2H).

L'autre diastéréoisomère présente les caractéristiques suivantes :

- spectre infra-rouge (CCl₄) : bandes d'absorption caractéristiques à 3580, 3550-3300, 3070, 3030, 1760, 1740, 1710, 1610, 1590, 1510, 1455, 1435, 1260, 1250, 1210, 1180, 1035, 985, 710 et 700 cm⁻¹
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 [s, 9H : -C(CH₃)₃] ; 11,16 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,24 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,53 (s,

2146155

18

3H : -CH₃ 19) ; 1,66 (s, 1H : -OH 1) ; 1,82 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,00 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,00 (mt, 1H : -(CH)-H₆) ; 2,12 (dd, J = 15 et 9, 1H : -(CH)-H₁₄) ; 2,24 (dd, J = 15 et 9, 1H : -(CH)-H₁₄) ; 2,60 (mt, 1H : -(CH)-H₆) ; 3,82 (d, J = 7, 1H : -H₃) ; 3,82 (s, 3H : -OCH₃) ; 3,90 (s, 3H : -OCH₃) ; 4,12 (d, J = 8, 1H : -(CH)-H₂₀) ; 4,26 (d, J = 8, 1H : -(CH)-H₂₀) ; 4,55 (d, J = 4, 1H : -H_{5'}) ; 4,62 (d, J = 12, 1H : -O(CH)-H du CCl₃CH₂OCOO en -7) ; 4,78 (ab, J = 11, 2H : O-CH₂ du Cl₃CH₂OCOO en -10) ; 4,89 (d large, J = 10, 1H : -H₅) ; 4,89 (d, J = 12, 1H : -O(CH)-H du Cl₃CCH₂OCOO en -7) ; 5,46 (d large, J = 4, 1H : -H_{4'}) ; 5,50 (dd, J = 11 et 7, 1H : -H₇) ; 5,65 (d, J = 7, 1H : -H₂) ; 6,05 (t, J = 9, 1H : -H₁₃) ; 6,16 (s, 1H : -H₁₀) ; 6,50 [mt, 2H : -C₆H₅ en 2' (-H₃ et -H₅)] ; 6,72 (mf, 1H : -H_{2'}) ; 7,22 [d, J = 7,5, 1H : -C₆H₅ en 2' (-H₆)] ; 7,30 à 7,50 [mt, 5H : -C₆H₅ en 4' (-H₂ à -H₆)] ; 7,48 [t, J = 7,5, 2H : -OCOC₆H₅ (-H₃ et -H₅)] ; 7,63 [t, J = 7,5, 1H : -OCOC₆H₅ (-H₄)] ; 8,03 [d, J = 7,5, 2H : -OCOC₆H₅ (-H₂ et -H₆)] .

A une solution de 1,623 g de l'ester brut obtenu ci-dessus dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute 80 µl d'acide méthanesulfonique. On agite pendant 4 heures à une température voisine de 20°C. Le dosage par chromatographie liquide à haute performance montre que le rendement en t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α est de 88 %.

20 EXEMPLE 7

Une solution de 10,0 g de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle, de 1,0 g de p.toluènesulfonate de pyridinium et de 5,7 cm³ de diméthylacétal de benzaldéhyde dans 250 cm³ de toluène anhydre est chauffée au reflux. On distille 200 cm³ de solvant en 2 heures. La solution est refroidie à une température voisine de 20°C et est lavée avec 50 cm³ d'eau. Après décantation, séchage et concentration à sec de la phase organique, le résidu obtenu est repris dans 14 cm³ de diisopropyléther. La bouillie obtenue est filtrée, rincée et essorée. On obtient ainsi, avec un rendement de 65 %, 8,4 g de t.butoxycarbonylamino-3 diphenyl-2,4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(2R,4S,5R) sous forme d'un seul diastéréoisomère dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (comprimé en mélange avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à 3250, 3095, 3070, 3030, 2975, 1710, 1500, 1460, 1165, 760 et 700 cm⁻¹

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; DMSO d_6 ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,95 (s, 9H) ; 4,26 (mf, 1H) ; 5,10 (mf, 1H) ; 6,20 (s, 1H) ; 7,25-7,55 (mt, 5H).

5 A une solution de 7,07 g de l'ester obtenu précédemment dans 88 cm³ de méthanol et 22 cm³ d'eau, on ajoute 1,26 g de potasse à 86 %. On agite pendant une nuit à une température voisine de 25°C. Le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite. On acidifie par addition d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 2. Le précipité obtenu est séparé par filtration, lavé abondamment à l'eau jusqu'à neutralité puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi, avec un rendement
10 quantitatif, 7,0 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 diphenyl-2,4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) sous forme d'un seul diastéréoisomère dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (comprimé en mélange avec KBr) : principales bandes d'absorption caractéristiques à 3080, 3050, 3030, 3005, 2975, 1760, 1695, 1600,
15 1585, 1490, 1460, 1435, 1175, 760 et 700 cm⁻¹

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz ; DMSO d_6 ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,98 (s, 9H) ; 3,38 (s, 3H) ; 4,71 (d, J = 4, 1H) ; 5,30 (d large, J = 4, 1H) ; 6,38 (s, 1H) ; 7,25 à 7,55 (mt, 5H).

20 EXEMPLE 8

A une suspension agitée de 1,25 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 diphenyl-2,4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) et de 1,08 g d'acétoxy-4 benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 dans 12 cm³ de toluène anhydre, on ajoute 0,70 g de
25 dicyclohexylcarbodiimide et 0,030 g de diméthylamino-4 pyridine. On agite pendant 24 heures à une température voisine de 20°C. La dicyclohexylurée formée est séparée par filtration et lavée par du toluène. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Après séchage et concentration à sec sous pression réduite, on obtient 2,27 g d'un produit brut qui est
30 purifié par chromatographie liquide sur gel de silice en éluant avec un mélange hexane-acétate d'éthyle (1-1 en volumes). On obtient ainsi, avec un rendement de 75 %, 1,05 g de t.butoxycarbonyl-3 diphenyl-2,4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9

2146155

bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'un seul diastéréoisomère dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (en comprimé avec KBr) : principales bandes d'absorption caractéristiques à 3250, 3095, 3070, 3030, 2975, 1710, 1500, 1460, 1165, 760 et 700 cm⁻¹;
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,05 (s, 9H) ; 1,15 (s, 3H) ; 1,25 (s, 3H) ; 1,63 (s, 3H) ; 1,73 (s, 1H) ; 1,80 (s, 3H) ; 1,87 (mf, 3H) ; 2,01 (mt, 1H) ; 2,08 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,23 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,58 (mt, 1H) ; 3,81 (d, J = 7, 1H) ; 4,10 (d, J = 8, 1H) ; 4,26 (d, J = 8, 1H) ; 4,60 (d, J = 12, 1H) ; 4,61 (d, J = 4, 1H) ; 4,78 (ab, J = 11, 2H) ; 4,87 (d large, J = 10, 1H) ; 4,90 (d, J = 12, 1H) ; 5,46 (mt, 1H) ; 5,50 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,63 (d, J = 7, 1H) ; 6,13 (mt, 1H) ; 6,13 (s, 1H) ; 6,43 (mf, 1H) ; 7,35 à 7,50 (mt, 10H) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H).

- 15 A une solution de 41 mg de l'ester obtenu précédemment dans 0,4 cm³ de méthanol, on ajoute 2,6 μ l d'acide méthanesulfonique. On agite pendant 48 heures à une température voisine de 20°C. Le dosage par chromatographie liquide à haute performance montre que l'on obtient le t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-
- 20 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α avec un rendement de 50 %.

EXEMPLE 9

- Une solution de 10,0 g de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle, de 0,334 g de p.toluènesulfonate de pyridinium et de 3,75 cm³ d'orthoformiate de triméthyle dans 70 cm³ de toluène est chauffée au reflux. On distille 4 cm³ de solvant. Après refroidissement à une température voisine de 20°C et filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 cm³ d'hexane. La bouillie obtenue est filtrée, rincée et essorée. On obtient ainsi, avec un rendement de 40 %, 4,6 g de t.butoxycarbonyl-3 méthoxy-2 phényl-4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(4S,5R), sous forme d'un mélange des diastéréoisomères dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre infra-rouge (CH₂Cl₂) : bandes d'absorption caractéristiques à 2980, 2955, 2935, 2840, 1760, 1745, 1710, 1495, 1460, 1440, 1175, 1080 et 1065 cm⁻¹

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; DMSO d_6 ; température : 393°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) sur le mélange 65/35 des diastéréoisomères : 1,22 (s, 3H) ; 1,32 (s, 3H) ; 3,34 (s, 3H) ; 3,43 (s, 3H) ; 3,75 (s, 3H) ; 4,55 (d, J = 3, 1H) ; 4,68 (d, J = 8, 1H) ; 4,98 (d, J = 8, 1H) ; 5,17 (d, J = 3, 1H) ; 6,10 (s, 1H) ; 6,13 (s, 1H) ; 7,20 à 7,50 (mt, 5H).

- A une solution de 11,27 g du produit obtenu ci-dessus dans 85 cm³ de méthanol et 28 cm³ d'eau, on ajoute 16,1 g d'hydroxyde de lithium monohydraté. On agite pendant 30 minutes à une température voisine de 20°C. Le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite puis on ajoute 145 cm³ d'eau et 245 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange biphasique est refroidi à 0°C sous agitation puis acidifié par de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 5. La phase aqueuse est séparée par décantation et extraite avec 2 fois 75 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration sous pression réduite à 25°C jusqu'à un volume de 50 cm³, on ajoute à cette solution résiduelle, à 0°C, 9,80 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11, 4,29 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,25 g de diméthylamino-4 pyridine. On agite pendant 15 minutes à 0°C puis pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. La dicyclohexylurée formée est séparée par filtration et lavée par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Après séchage et concentration à sec sous pression réduite, on obtient 14,75 g de t.butoxycarbonyl-3 méthoxy-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α , sous la forme d'un mélange diastéréoisomérique, dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre infra-rouge (CH₂Cl₂) : bandes d'absorption caractéristiques à 1760, 1725-1710, 1600, 1450, 1245, 1175, 1060, 985 et 815 cm⁻¹
 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; température : 323°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,23 (s, 3H) ; 1,32 (s, 3H) ; 1,35 (mf, 9H) ; 1,88 (s, 3H) ; 1,91 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 2,08 (mt, 1H) ; 2,26 (ab dédoublé, J = 15 et 9, 1H) ; 2,65 (mt, H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,92 (d, J = 7, 1H) ; 4,18 (d, J = 8, 1H) ; 4,31 (d, J = 8, 1H) ; 4,64 (d, J = 12, 1H) ; 4,80 (d, J = 7, 1H) ; 4,83 (ab limite, 2H) ; 4,95 (d large, J = 10, 1H) ; 4,95 (d, J = 12, 1H) ; 5,04 (d large, J = 7, 1H) ; 5,58 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,72 (d, J = 7,

2146155

1H) ; 6,25 (s, 1H) ; 6,31 (s, 1H) ; 6,34 (t, J = 9, 1H) ; 7,30 à 7,55 (mt, 5H) ; 7,54 (t, J = 7,5, 2H) ; 7,68 (t, J = 7,5, 1H) ; 8,08 (d, J = 7,5, 2H).

5 A une solution agitée de 0,617 g d'ester obtenu précédemment dans 7,6 cm³ d'acétate d'éthyle on ajoute 47 µl d'acide chlorhydrique à 37 % (p/p). On agite pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. L'analyse par chromatographie liquide à haute performance montre que l'on obtient le t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α, avec un rendement de 53 %.

10 EXEMPLE 10

Une solution de 4,01 g de benzoylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle et de 0,01 g de p.toluènesulfonate de pyridinium dans 70 cm³ de toluène est déshydratée par distillation de 30 cm³ de solvant. On ajoute 30 cm³ de toluène et distille 20 cm³ de solvant. Après refroidissement, on ajoute une solution de 15 2,57 g de diméthylacétal de p.méthoxybenzaldéhyde dans 6 cm³ de toluène. On ajoute 20 cm³ de toluène puis on chauffe pendant 40 minutes à une température voisine de 100°C tout en distillant 60 cm³ de solvant. Après refroidissement, la solution trouble est filtrée sur coton puis concentrée à sec. On obtient ainsi 6,13 g d'une huile jaunâtre que l'on agite pendant 12 heures avec 30 cm³ de cyclohexane. 20 Après filtration sur verre fritté et lavage du précipité par 2 fois 10 cm³ de cyclohexane, on obtient, avec un rendement de 91%, 5,09 g de benzoyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(2R,4S,5R).

A une solution de 4,80 g du produit obtenu précédemment dans 120 cm³ de méthanol, on ajoute 25 cm³ d'une solution aqueuse contenant 834 mg de potasse à 25 86%. On agite pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite puis on ajoute 25 cm³ d'eau et 50 cm³ d'éther isopropylique. La phase aqueuse est séparée par décantation puis lavée par 2 fois 25 cm³ d'oxyde isopropylique. La phase aqueuse est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1, puis on ajoute 50 cm³ de 30 dichlorométhane. Après décantation, la phase aqueuse est lavée par 25 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par 25 cm³ d'eau puis séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration à sec, on obtient, avec

un rendement de 97%, 4,49 g d'acide benzoyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique -5-(2R,4S,5R).

EXEMPLE 11

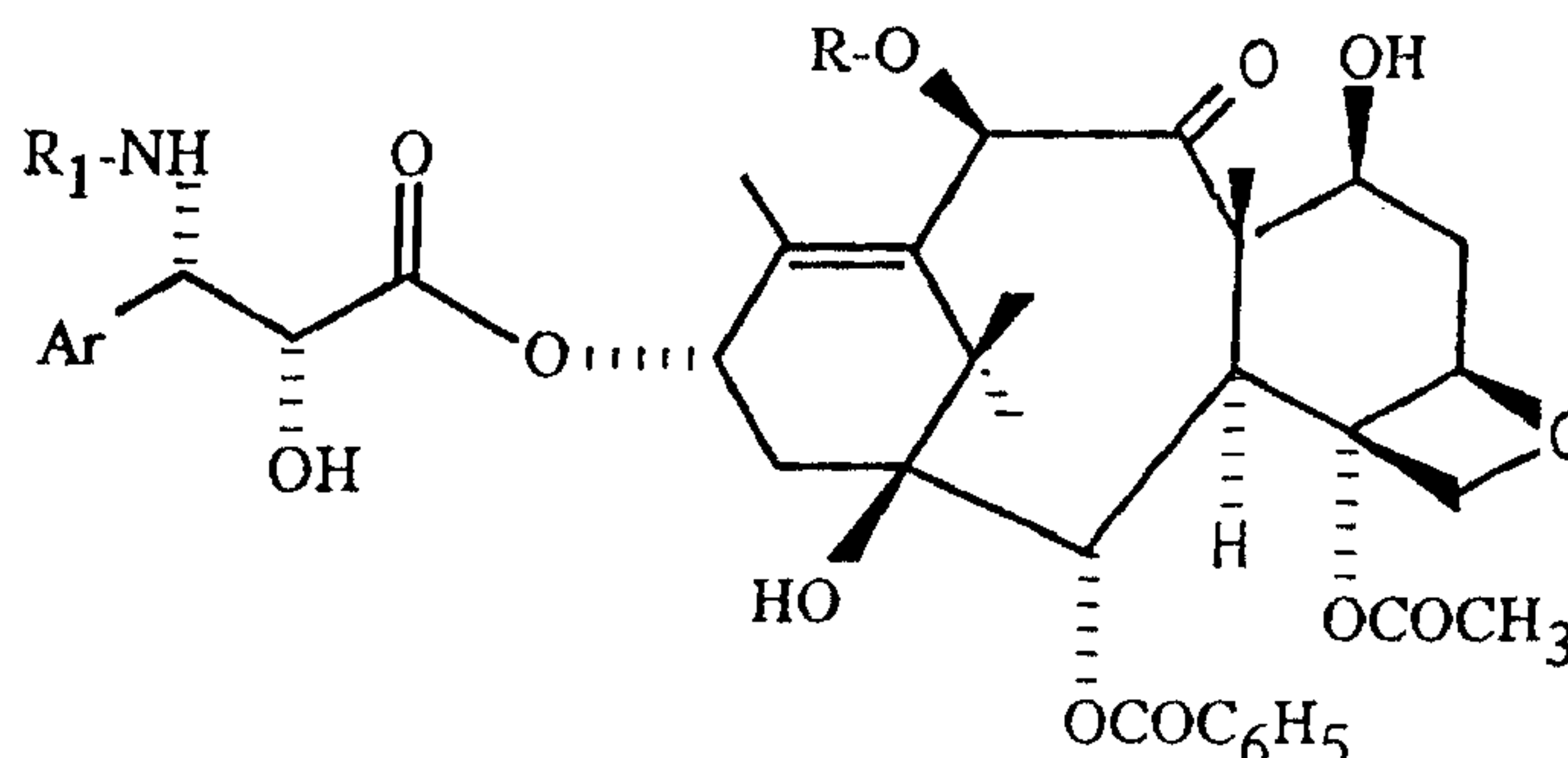
A une solution de 0,137 g de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20
 5 dihydroxy-1,13 α oxo-9 triéthylsilyloxy-7 β taxène-11 à 85% et de 0,0521 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 1 cm³ de toluène, on ajoute une solution de 0,1023 g d'acide benzoyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique -5-(2R,4S,5R) et de 5,2 mg de diméthylamino-4 pyridine dans 3 cm³ de toluène. On agite pendant 2 heures 15 minutes à une température voisine de 20°C. La
 10 dicyclohexylurée est séparée par filtration. On ajoute au filtrat 20 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après décantation la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration, on obtient 0,2108 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 7 g de silice contenus dans une colonne de
 15 30 cm de hauteur et de 1,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes). On obtient ainsi, avec un rendement de 70,54%, 127,4 mg de benzoyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 triéthylsilyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dont la structure est confirmée par le spectre de
 20 résonance magnétique nucléaire du proton et dont la pureté est voisine de 95%.

A une solution de 40 mg du produit obtenu précédemment dans 2 cm³ d'éthanol, on ajoute 400 μ l d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique 0,9 N. On agite pendant 6 heures à une température voisine de 20°C. Un dosage par chromatographie liquide à haute performance montre que le rendement en benzoyl-3
 25 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,7 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α (ou Taxol^{*}) est de 51,4%.

* (marque de commerce)

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un dérivé du taxane de formule générale:



dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente :

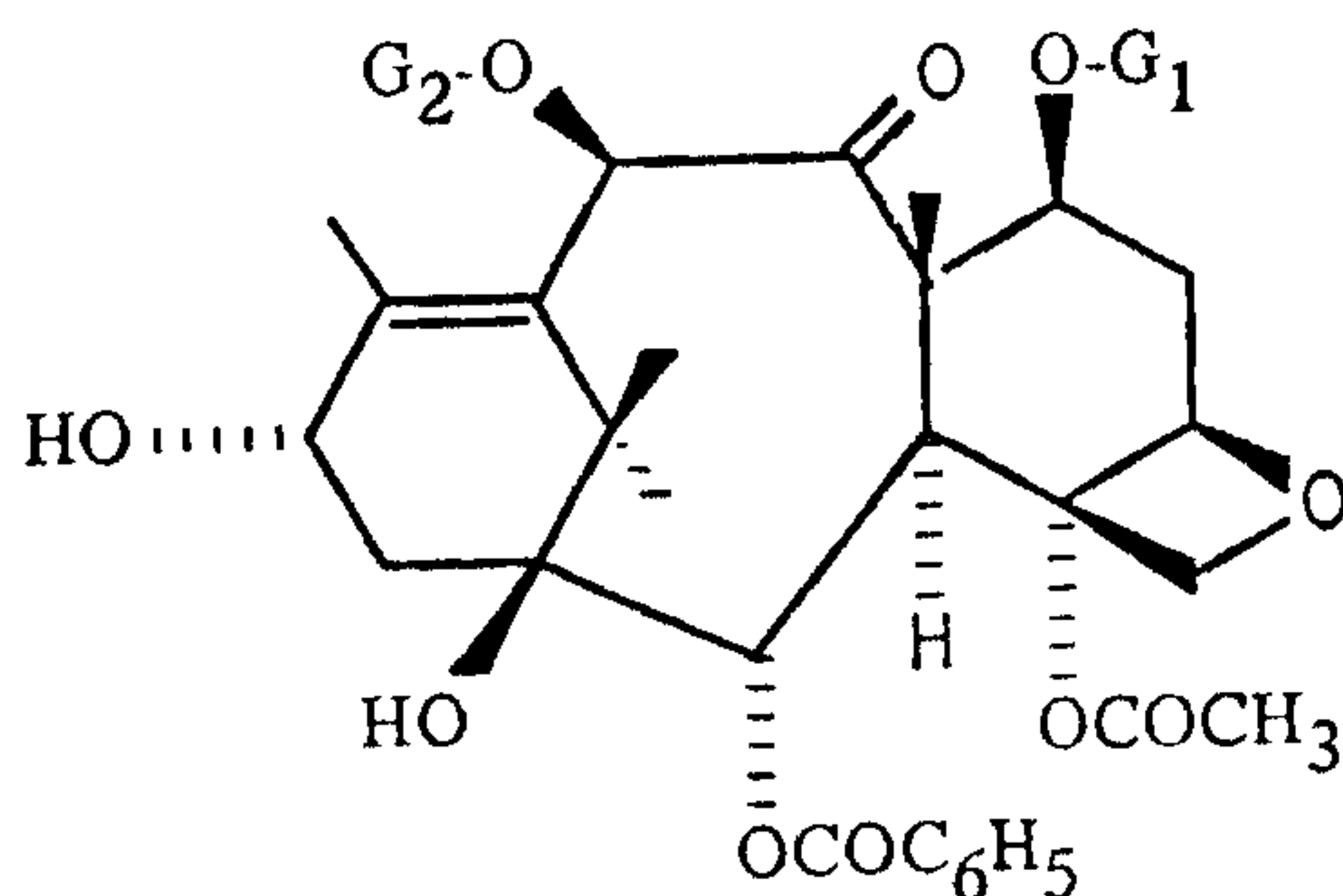
- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy 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 phénylcoyle 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, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

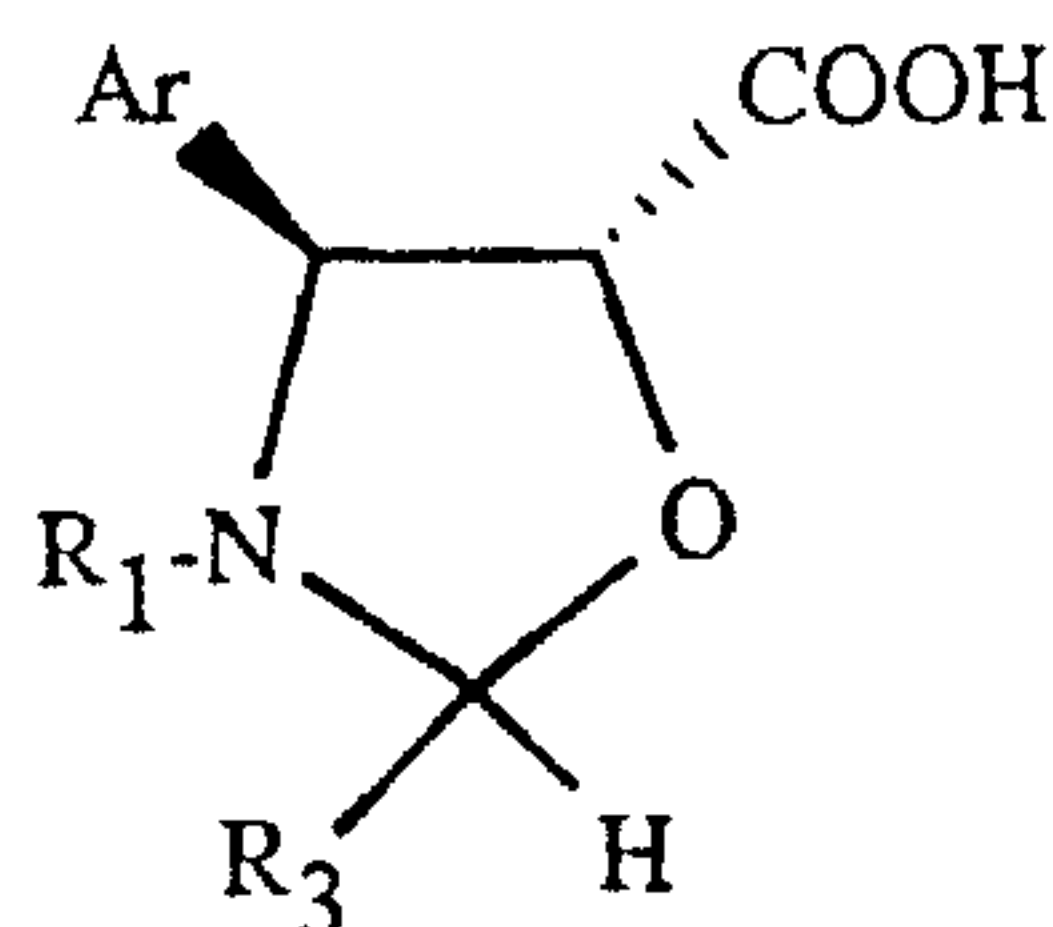
- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

Ar représente un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes de fluor, chlore, brome et iode et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyles, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano et trifluorométhyle, 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 3 à 8 atomes de carbone et les radicaux aryles sont les radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles caractérisé en ce que l'on estérifie un dérivé de la baccatine III ou de la désacéthyl-10 baccatine III protégé de formule générale:

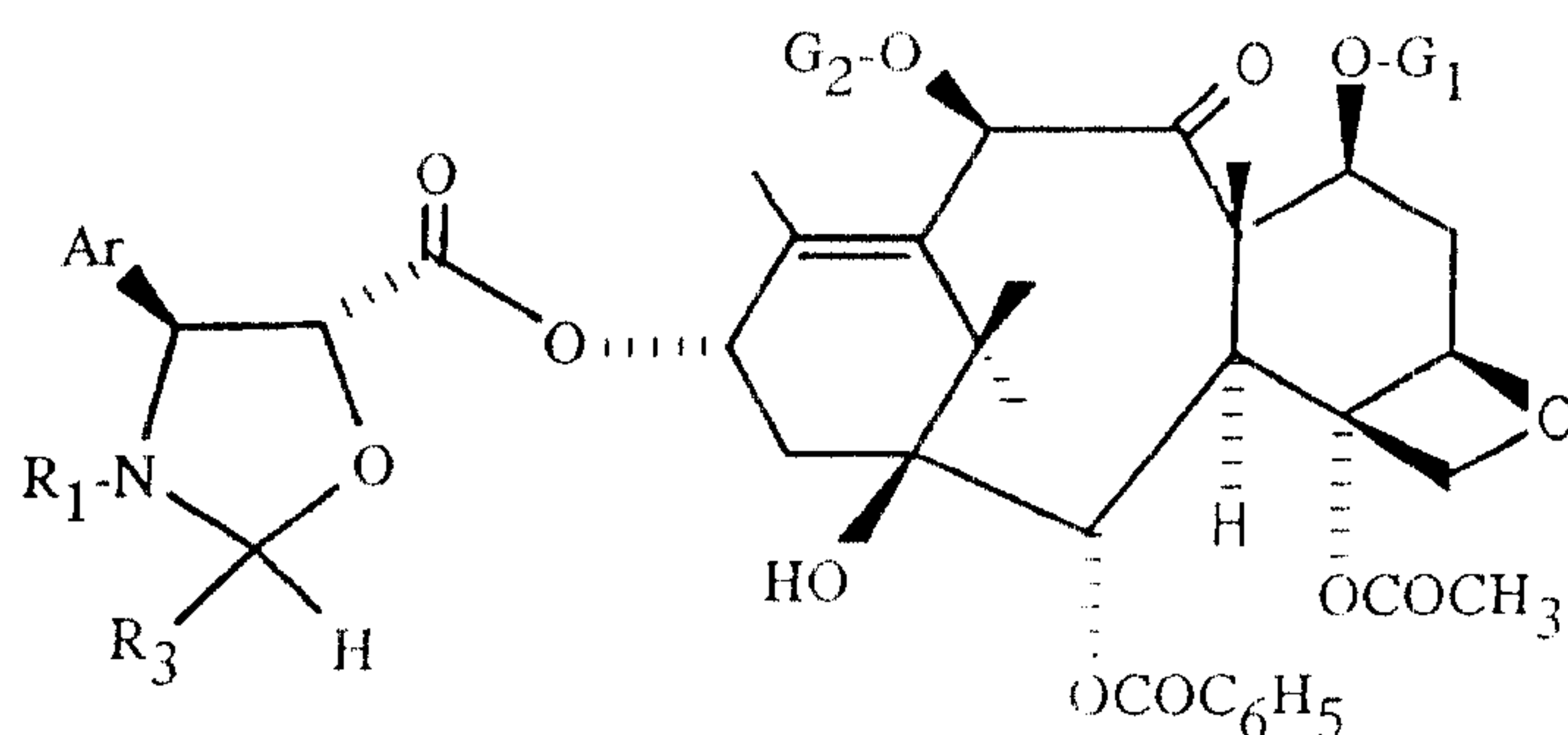


dans laquelle G_1 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G_2 représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, au moyen d'un acide de formule générale:



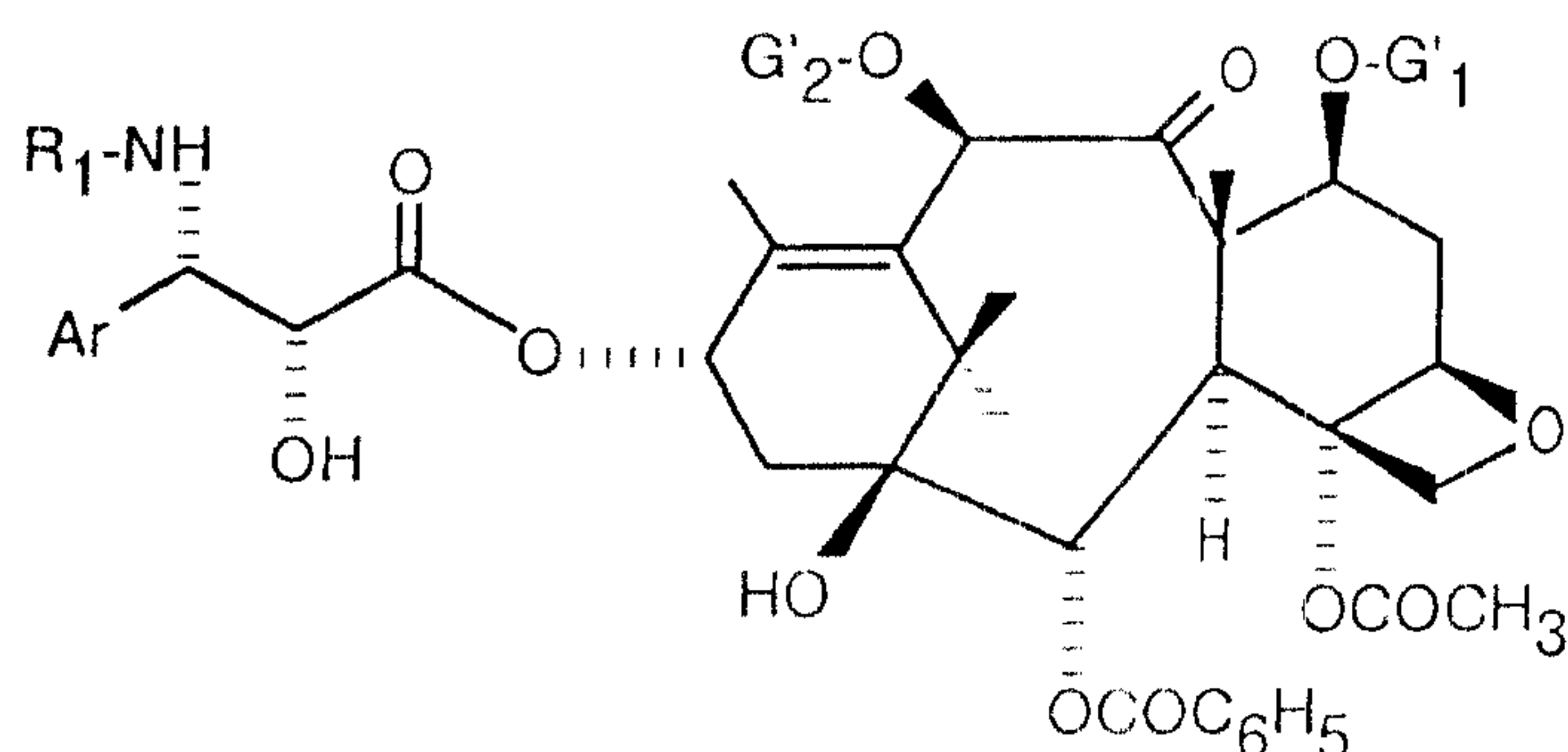
dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment et R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical aryle non-substitué ou substitué ou un radical alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou au moyen d'un dérivé de cet acide choisis parmi les sels, esters, halogénures, anhydrides et anhydrides mixtes de cet acide, également appelés ci-après acides activés, pour obtenir un produit de formule générale:

10



dans laquelle Ar, R₁, R₃, G₁ et G₂ sont définis comme précédemment, dont on déprotège la chaîne latérale et éventuellement les fonctions hydroxy protégées par G₁ et G₂ pour obtenir un produit de formule générale:

20



30

dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment, G'₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur

de la fonction hydroxy et G'_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy dont on remplace éventuellement les groupements protecteurs G'_1 et éventuellement G'_2 par des atomes d'hydrogène.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide ou le dérivé de cet acide utilisé pour effectuer l'estérification est choisi parmi ceux pour lequel Ar et R_1 sont définis comme dans la revendication 1
10 et R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux électro-donneurs.

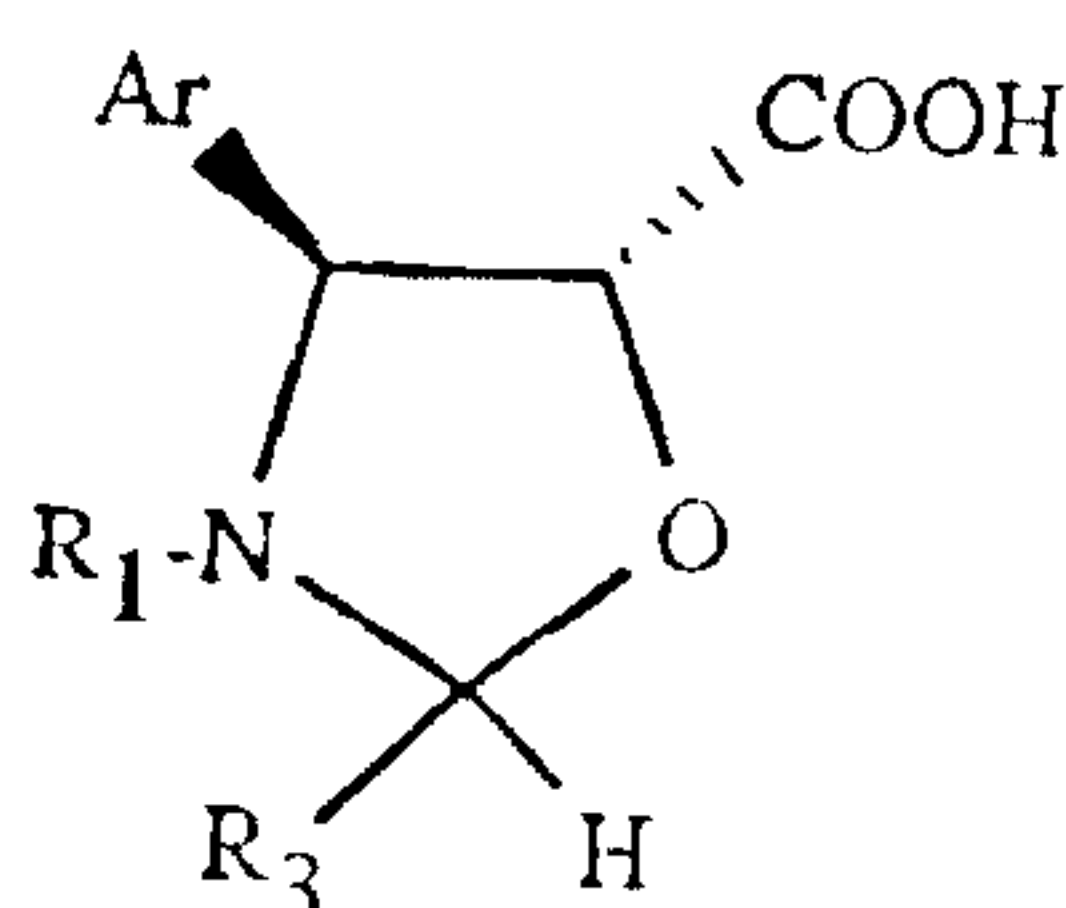
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les radicaux électro-donneurs sont choisis parmi les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les groupements protecteurs de la
20 baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III représentés par G_1 et G_2 sont choisis parmi les radicaux (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyle et (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle et les radicaux trialkylsilyle, dialkyl-arylsilyle, alkyl-diarylsilyle ou triarylsilyle dans lesquels les parties alkyles contiennent de 1 à 4 atomes de carbone.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que les parties aryles des radicaux dialkylarylsilyle, alkyldiarylsilyle ou triarylsilyle sont des radicaux phényles.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'estérification au moyen de l'acide de formule générale:

10



dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme dans la revendication 1 et R₃ est défini comme dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, est effectuée en présence d'un agent de condensation et d'un agent d'activation en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 90°C.

20

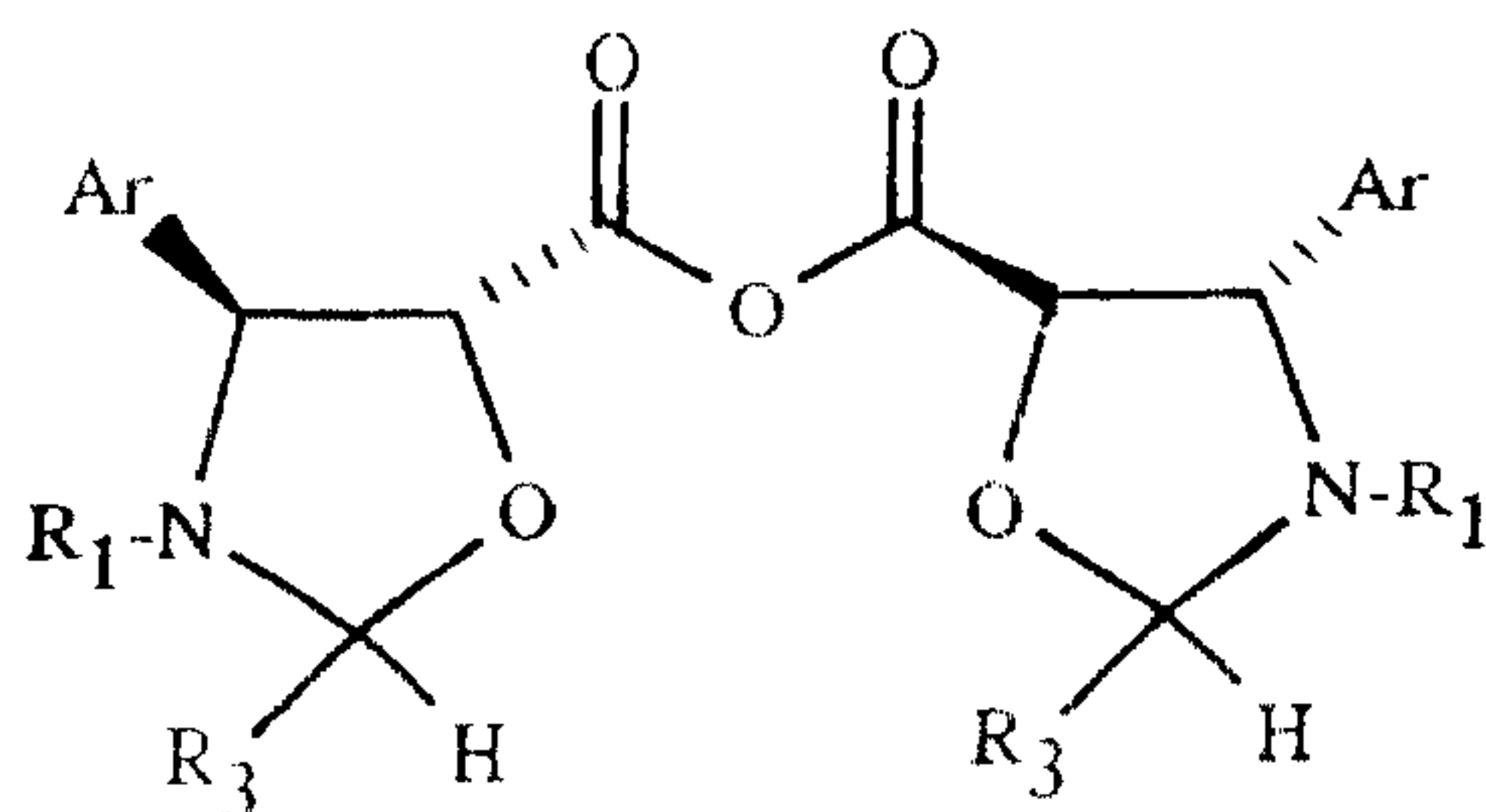
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'agent de condensation est choisi parmi les carbodiimides et les carbonates réactifs et l'agent d'activation est choisi parmi les aminopyridines.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'agent de condensation est choisi parmi la dicyclohexylcarbodiimide et le dipyridyl-2 carbonate et l'agent d'activation est choisi parmi la diméthylamino-4 pyridine et le pyrrolidino-4pyridine.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen de l'anhydride de formule générale:



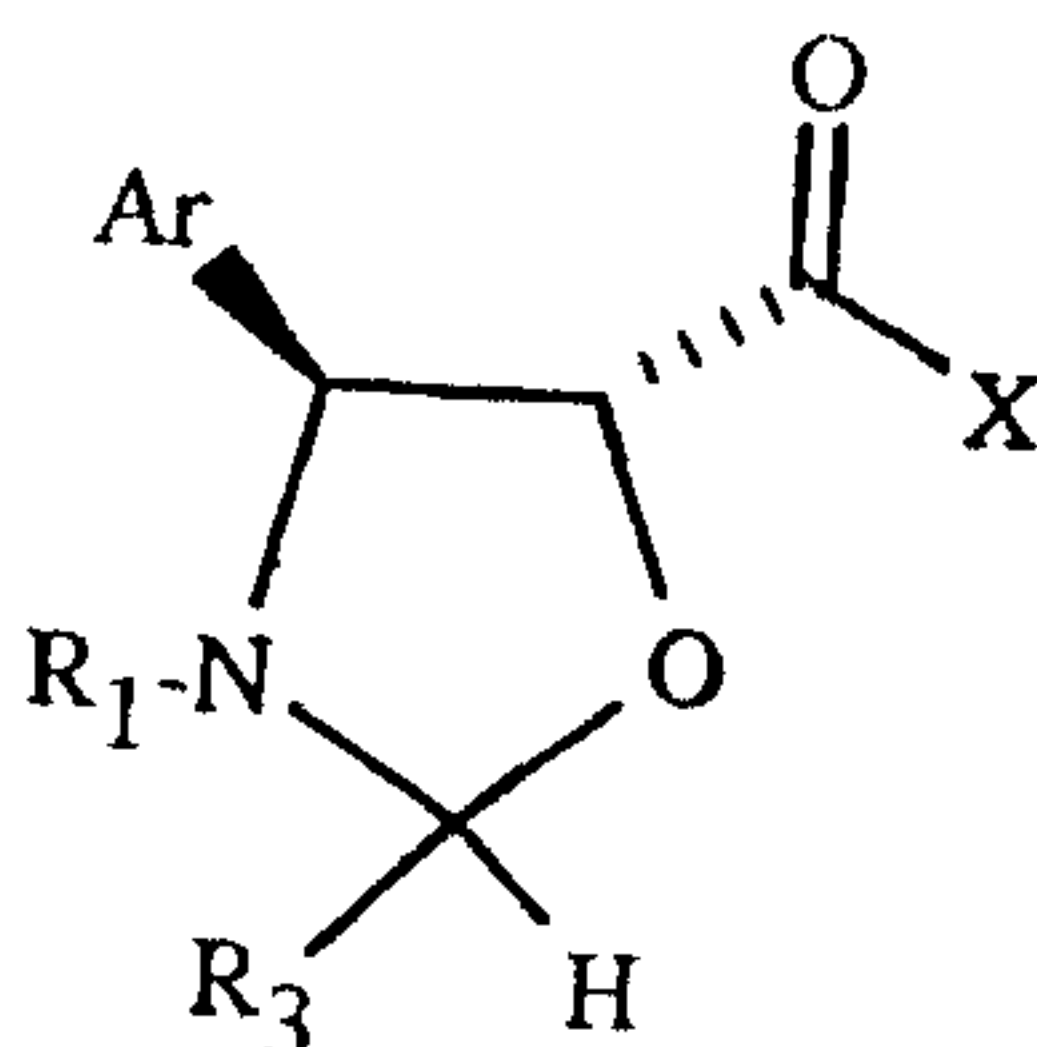
20 dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme dans la revendication 1 et R₃ est défini comme dans l'une quelconque des revendications 1 à 3 en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 90°C.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'agent d'activation est choisi parmi les aminopyridines.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'agent d'activation est choisi parmi la diméthylamino-4 pyridine et la pyrrolidino-4 pyridine.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen de l'acide activé de formule:



dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme dans la revendication 1, R₃ est défini comme dans l'une quelconque des revendication 1 à 3 et X représente un atome d'halogène ou un radical acyloxy ou aroyloxy, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base dans un solvant organique à une température comprise entre 10 et 80°C.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que la base est choisie parmi les bases organiques azotées.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que la base organique azotée est choisie parmi

les amines tertiaires aliphatiques, la pyridine et les aminopyridines.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi les
10 hydrocarbures aromatiques.

20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la déprotection de la chaîne latérale et éventuellement des fonctions hydroxy protégées par des groupements protecteurs G₁ et G₂ silylés est effectuée en présence d'un acide minéral ou organique ou de leurs mélanges en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 60°C.

21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que l'acide minéral est choisi parmi les
20 acides chlorhydrique et sulfurique et l'acide organique est choisi parmi les acides acétique, méthanesulfonique, trifluorométhanesulfonique et p.toluènesulfonique.

22. Procédé selon la revendication 20 et 21, caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatique, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

23. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la déprotection de la chaîne latérale est effectuée en présence d'un oxydant dans l'eau ou en milieu hydro-organique.

24. Procédé selon la revendication 23, caractérisé en ce que l'oxydant est le nitrate d'ammonium et de cérium IV en milieu hydro-organique.

25. Procédé selon la revendication 23 ou 24, caractérisé en ce que le milieu hydro-organique est un
10 mélange eau-acétonitrile.

26. Procédé selon la revendication 23, caractérisé en ce que l'oxydant est la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 dans l'eau.

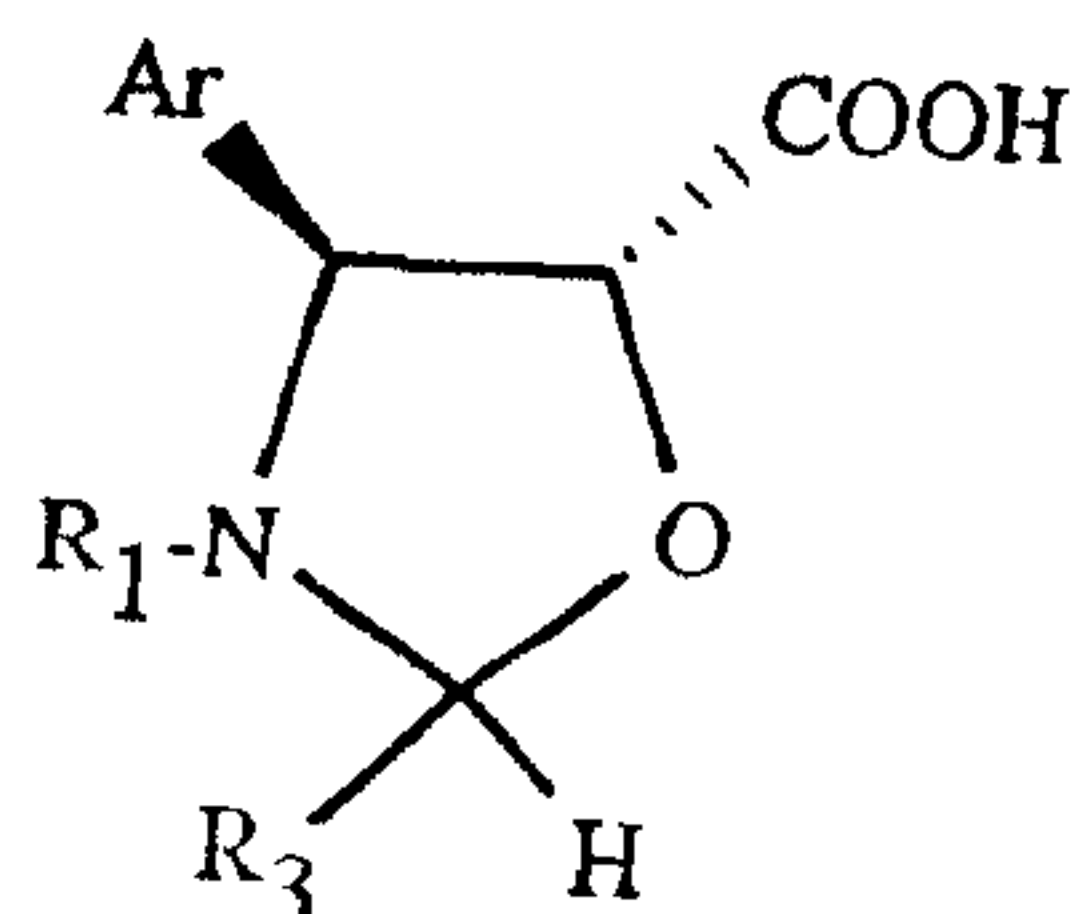
27. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la déprotection de la chaîne latérale est effectuée par hydrogénolyse.

28. Procédé selon la revendication 27, caractérisé en ce que l'hydrogénolyse est effectuée par l'hydrogène en présence d'un catalyseur.

20 29. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le remplacement des groupements protecteurs G_1 et éventuellement G_2 représentant un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbone ou (trichlorométhyl-2-propoxy)-2 carbone par des atomes d'hydrogène est effectué par le zinc, éventuellement associé à du cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 20 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou

organique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou dans un ester aliphatique en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre.

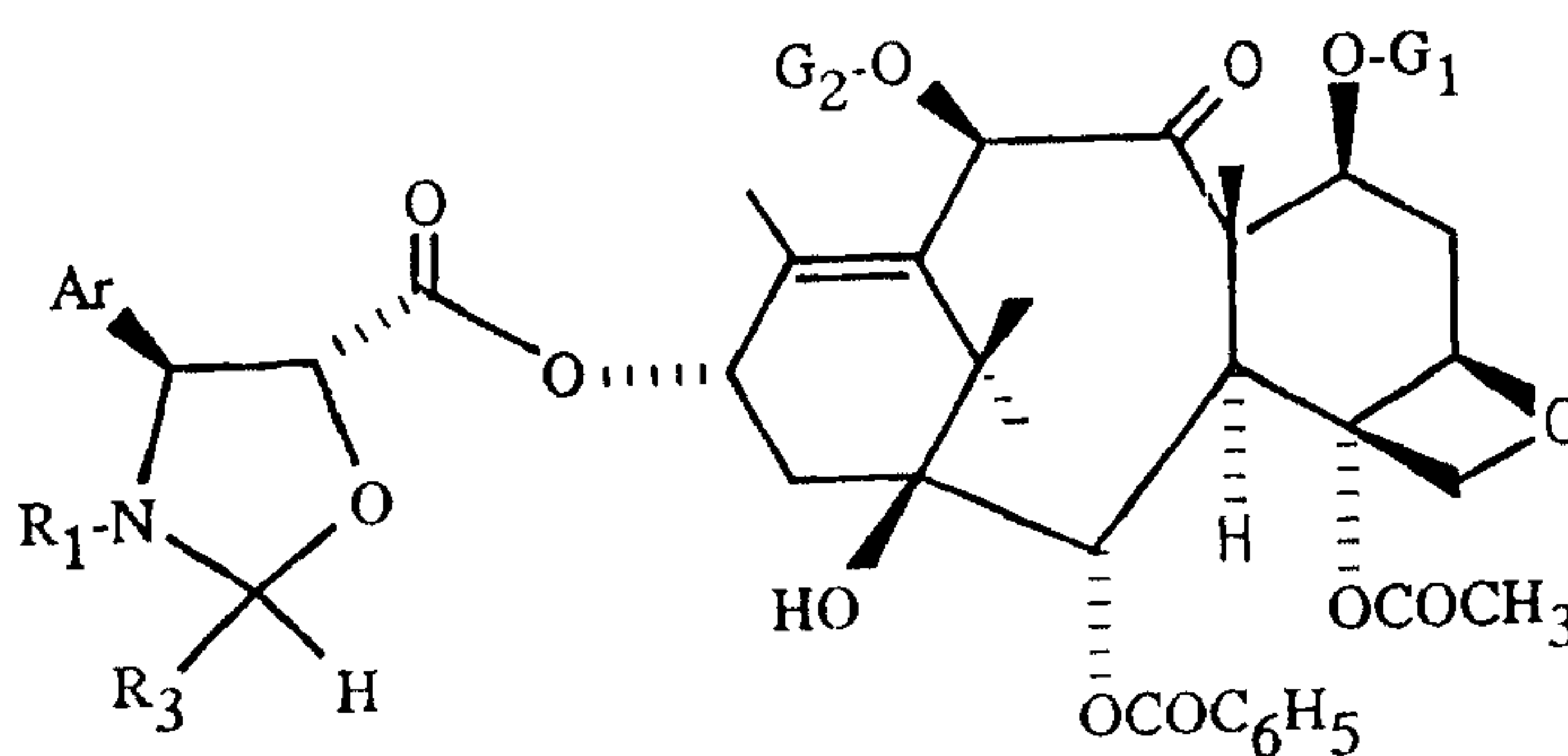
30. Un acide de formule générale:



10

dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme dans la revendication 1 et R₃ est défini comme dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, éventuellement sous forme de sel, d'ester, d'anhydride, d'anhydride mixte ou d'halogénure.

31. Un produit de formule générale:



20

dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme dans la revendication 1, R₃ est défini comme dans l'une quelconque des revendications 1 à 3 et G₁ et G₂ sont définis comme dans l'une quelconque des revendications 1 ou 4.

