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, C07D 407/12, 409/12, A61K 31/38**

A1

(11) Numéro de publication internationale: **WO 95/13271**

(43) Date de publication internationale: 18 mai 1995 (18.05.95)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/01283

(22) Date de dépôt international: 7 novembre 1994 (07.11.94)

(30) Données relatives à la priorité:
93/13233 8 novembre 1993 (08.11.93) 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). PULICANI, Jean-Pierre [FR/FR]; 7 bis, villa Saint-Georges, F-92160 Antony (FR).

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

(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, 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), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ).

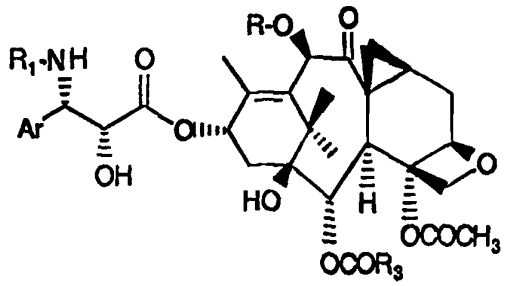
Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL TAXOIDS, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

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

(57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), their preparation and pharmaceutical compositions containing them. In general formula (I), Ar is an aryl, alkyl, alkenyl, cycloalkyl or cycloalkenyl radical; R is a hydrogen atom or an alkanoyl, alkyloxyacetyl or alkyl radical; R_1 is a benzoyl radical or a radical of formula R_2-O-CO-, wherein R_2 is an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl, heterocyclyl radical and R_3 is an alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted aryl (excepting non-substituted phenyl) or heterocyclyl radical. The novel products of general formula (I) have remarkable antitumor activity.



(I)

(57) Abrégé

Nouveaux taxoïdes de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Ar représente un radical aryle, alcoyle, alcényle, cycloalcoyle ou cycloalcényle; R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcanoyle, alcoyloxyacétyle ou alcoyle; R_1 représente un radical benzoyle ou un radical de formule R_2-O-CO- dans lequel R_2 représente un radical alcoyle éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle; et R_3 représente un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, aryle éventuellement substitué (à l'exception de phényle non substitué) ou hétérocyclyle. Les nouveaux produits de formule générale (I) présentent une activité antitumorale remarquable.

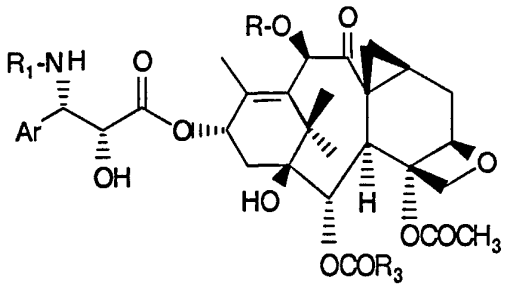
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

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

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

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



(I)

leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Dans la formule générale (I),

Ar représente un radical aryle, alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 4 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou cycloalcényle contenant 3 à 6 atomes de carbone,

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcanoyle, alcoxyacétyle ou alcoyle,

R_1 représente un radical benzoyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 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 11 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 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, carboxy ou alcoyloxycarbonyle 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 atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

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

R_3 représente

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 2 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 11 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 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, cyano, carboxy ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical aryle éventuellement substitué, étant entendu que R_3 ne peut pas représenter un radical phényle non substitué,
- ou un radical hétérocyclyle saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et 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.

De préférence les radicaux aryles représentés par Ar et 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, azido, trifluorométhoxy 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 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des

radicaux phényles ou α- ou β-naphtyles, et que le radical R_3 ne peut pas représenter un radical phényle non substitué.

De préférence les radicaux hétérocycliques représentés par Ar et 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,

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.

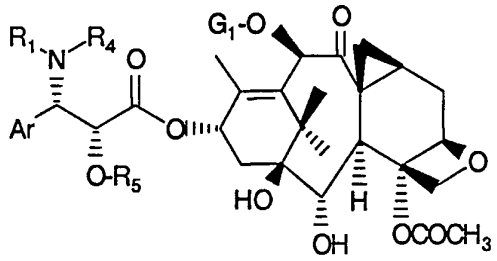
Plus particulièrement, Ar représente un radical phényle, thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3 éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et trifluorométhyle et R_3 représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxy-carbonylamino et trifluorométhyle.

Plus particulièrement encore, Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor, ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino) ou alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3 et R_3 représente un radical phényle substitué par un atome d'halogène.

D'un intérêt encore plus particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle Ar représente un radical phényle et R_1 représente un radical benzoyle ou

tert.butoxycarbonyle et R_3 représente un radical phényle substitué par un atome d'halogène.

Selon l'invention les nouveaux taxoïdes de formule générale (I) peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale :

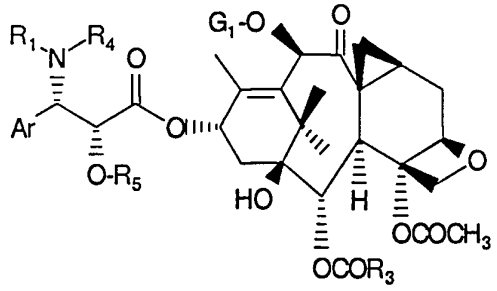


(II)

dans laquelle Ar et R_1 sont définis comme précédemment, et, ou bien R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, G_1 représente un radical alcanoyle (acétyle), alcoxyacétyle (méthoxyacétyle) ou alcoyle (méthyle) ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy au moyen d'un acide de formule générale :

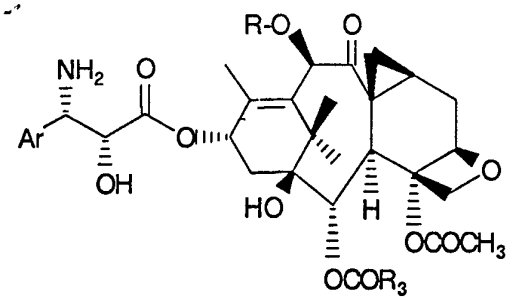
$$R_3\text{-CO-OH} \qquad \text{(III)}$$

dans laquelle R_3 est défini comme précédemment, ou d'un dérivé activé de cet acide, pour obtenir un produit de formule générale :



(IV)

dans laquelle Ar, R_1, R_3, R_4, R_5 et G_1 sont définis comme précédemment, dont le remplacement des groupements protecteurs R_5, lorsque R_4 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_4 et R_5, lorsque R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, et éventuellement G_1 par des atomes d'hydrogène conduit au produit de formule générale (I) en passant éventuellement, selon les significations de R_1, R_4 et R_5, par un produit de formule générale :



(V)

dans laquelle Ar et R sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle, thénoyle ou furoyle ou d'un produit de formule générale :

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

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.

Lorsque R_4 représente un atome d'hydrogène, R_5 représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, (β-trimétylsilyléthoxy) méthyle ou tétrahydropyranyle.

Lorsque R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

De préférence, G_1 représente un radical acétyle ou alcoyle ou un radical alcoxyacétyle.

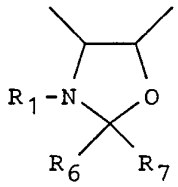
L'estérification du produit de formule générale (II) peut être effectuée en faisant réagir l'acide de formule générale (III) de préférence sous forme d'halogénure, tel que le chlorure, sur le produit de formule générale (II) préalablement métallé. La métallation est généralement effectuée au moyen d'un alcoylure de métal alcalin tel que le butyllithium en opérant dans un solvant organique inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofuranne à une température inférieure à -50°C et, de préférence au voisinage de -78°C. L'estérification est généralement effectuée en opérant à la même température dans le même solvant.

Selon la nature des groupements protecteurs du produit de formule générale (IV), leur remplacement par des atomes d'hydrogène peut être effectué de la manière suivante :

1) lorsque R_4 représente un atome d'hydrogène, R_5 est défini comme précédemment et G_1 représente un radical alcanoyle (acétyle), alcoxyacétyle (méthoxyacétyle), alcoyle (méthyle), le remplacement des groupements protecteurs par des atomes

d'hydrogène peut être effectué en traitant le produit de formule générale (IV) par un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhane-sulfonique, 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_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



(VII)

dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, R_6 et R_7, 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_6 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_7 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, et G_1 représente un radical alcanoyle (acétyle), alcoxyacétyle (méthoxyacétyle) ou alcoyle (méthyle), le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R_1, R_6 et R_7, de la manière suivante :

a) lorsque R_1 représente un radical t.butoxycarbonyle, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R_6 représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et R_7 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_6 et R_7 forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement d'un produit de formule générale (IV) par un acide minéral ou organique

éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit à un produit de formule générale (V) qui est acylé au moyen d'un produit de formule générale (VI). De préférence, le produit de formule générale (IV) est traité par l'acide formique à une température voisine de 20°C. De préférence, l'acylation du produit de formule générale (V) au moyen d'un produit de formule générale (VI) 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.

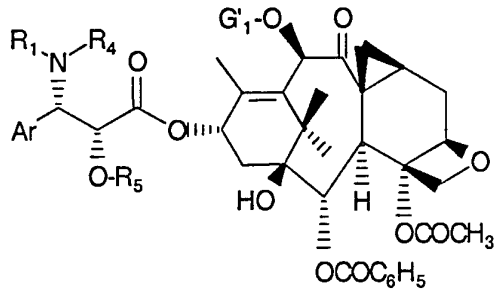
b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_7 représente un atome d'hydrogène, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) 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 et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C. L'acide peut être utilisé en quantité catalytique ou stoechiométrique.

3) lorsque G_1 représente un radical alcoxyacétyle et R_4 et R_5 sont définis comme au point 1) ci-dessus, on effectue d'abord le remplacement du groupement protecteur R_5 par un atome d'hydrogène en opérant dans les conditions acides décrites au point 1) ci-dessus, puis remplace éventuellement le groupement protecteur G_1 par un atome d'hydrogène par traitement en milieu alcalin ou par action d'un halogénure de zinc dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule. Généralement, le traitement alcalin est effectué par action de l'ammoniac en milieu hydro-alcoolique ou l'hydrazine en milieu alcoolique à une température voisine de 20°C. Généralement, le traitement par un halogénure de zinc, de préférence l'iodure de zinc est effectué dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

4) lorsque G_1 représente un radical alcoxyacétyle et R_4 et R_5 sont définis comme au point 2-a) ci-dessus, on effectue éventuellement le remplacement du groupement protecteur G_1 par traitement en milieu alcalin ou par traitement par un halogénure de zinc dans les conditions décrites au point 3) ci-dessus, puis traite le produit de formule générale (V) obtenu dans les conditions d'acylation décrites au point 2-a) ci-dessus.

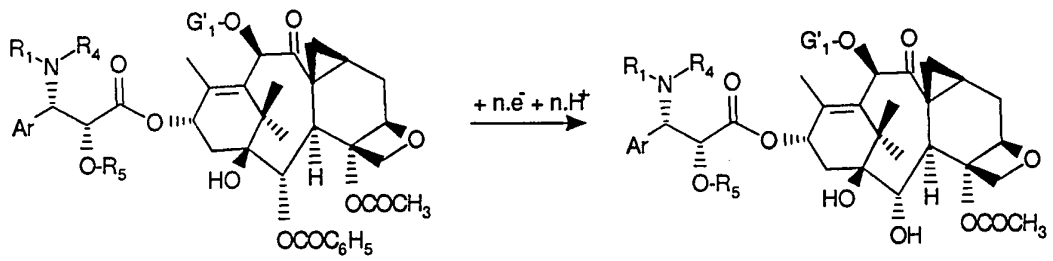
5) lorsque G_1 représente un radical alcoxyacétyle et R_4 et R_5 sont définis comme au point 2-b) ci-dessus, on effectue éventuellement le remplacement du groupement protecteur G_1 par traitement en milieu alcalin ou par traitement par un halogénure de zinc dans les conditions décrites au point 3) ci-dessus, puis traite le produit obtenu dans les conditions décrites au point 2-b) ci-dessus.

Les produits de formule générale (II) peuvent être obtenus par réduction électrolytique d'un produit de formule générale :



(VIII)

dans laquelle Ar, R_1 et R_4 sont définis comme précédemment, R_5 est défini comme précédemment et peut représenter en outre un atome d'hydrogène, G'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcanoyle (acétyle), alcoxyacétyle (méthoxyacétyle) ou alcoyle (méthyle) ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy selon le schéma suivant :



étant entendu que, lorsque n est égal à 2, le produit de coupure est le benzaldéhyde et, lorsque n est égal à 4, le produit de coupure est l'alcool benzylique, suivie

éventuellement de la protection des fonctions hydroxy définies par -OR_5 et -O-G'_1 pour obtenir le produit de formule générale (II).

La réduction électrolytique à partir du produit de formule générale (VIII) est réalisée dans un électrolyseur contenant un catholyte support dans lequel est dissous le produit de formule générale (VIII) à une concentration comprise entre 0,1 g/l et la saturation de la solution en produit de formule générale (VIII).

Préférentiellement, la réduction s'effectue dans un électrolyseur à diaphragme.

Selon un mode de mise en oeuvre du procédé selon l'invention, la réduction électrolytique est effectuée dans un électrolyseur comportant une cathode, un compartiment cathodique, un diaphragme séparateur, un compartiment anodique et une anode dont les caractéristiques sont les suivantes :

a) la cathode est constituée d'une nappe de mercure,

b) le compartiment cathodique contient le catholyte qui est constitué d'une solution du produit de formule générale (VIII) dans un milieu organique,

c) le diaphragme séparateur est constitué d'un matériau poreux tel qu'une plaque, un manchon ou une bougie de verre fritté ou de porcelaine ou par une membrane échangeuse d'ions, de préférence par une membrane échangeuse de cations,

d) le compartiment anodique contient l'anolyte constitué de préférence par le même solvant ou mélange de solvants et le même électrolyte support que celui qui est utilisé dans le compartiment cathodique,

e) l'anode est constituée par un matériau conducteur de l'électricité dont la nature n'est pas essentielle à la mise en oeuvre du procédé.

Généralement, l'anode est constituée par un matériau conducteur de l'électricité inattaquable dans les conditions de l'électrolyse tel que par exemple le platine poli, massif ou sur support conducteur, le graphite ou le carbone vitreux.

L'électrolyte support est constitué d'un sel d'ammonium quaternaire tel que l'acétate de tétraéthylammonium ou le tétrafluoroborate de tétraéthylammonium, ou leurs mélanges soluble dans le solvant ou le mélange de solvants.

Généralement, on utilise des solvants qui solubilisent facilement les produits de formule générale (II) et (VIII) et qui sont peu résistants tels que les alcools comme le méthanol, les nitriles comme l'acétonitrile ou les amides comme le diméthyl-formamide.

Le pH doit être compatible avec la stabilité du substrat. Le milieu peut être tamponné en ajoutant un acide faible tel que l'acide acétique en concentration équimolaire avec l'acétate d'ammonium quaternaire.

Selon un mode préféré de mise en oeuvre du procédé, l'anode, la cathode et le diaphragme séparateur sont dans des plans parallèles horizontaux, la cathode étant constituée d'une nappe de mercure.

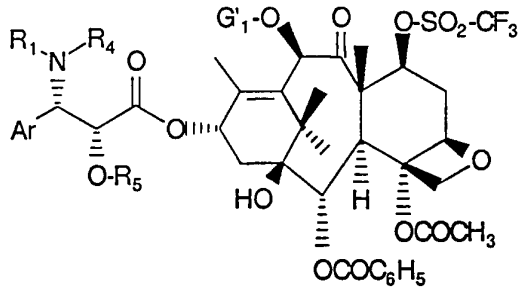
La température du bain d'électrolyse est généralement comprise entre 0 et 30°C.

L'électrolyse est effectuée à potentiel contrôlé qui peut être compris entre -1,90 et -2,10 volt par rapport à une électrode de référence saturée au calomel.

Il est nécessaire de désaérer la solution par barbotage d'un gaz inerte tel que l'argon pendant une dizaine de minutes avant le début de l'électrolyse, l'atmosphère inerte étant maintenue pendant toute la durée de l'électrolyse

Le produit de formule générale (VIII) peut être obtenu :

1) par action d'un halogénure de métal alcalin (chlorure de sodium, fluorure de potassium) ou d'un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou d'un sel d'ammonium quaternaire ou d'un phosphate de métal alcalin sur un produit de formule générale :

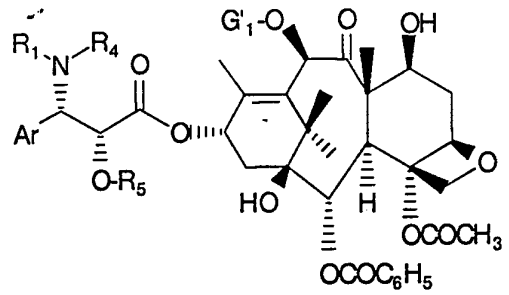


(IX)

dans laquelle Ar, R_1, R_4 et G'_1 sont définis comme précédemment et R_5 est défini comme précédemment et peut représenter en outre un atome d'hydrogène.

Généralement, la réaction est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofuranne, diisopropyléther, méthyl t.butyléther) et les nitriles (acétonitrile) seul ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Le produit de formule générale (IX) peut être obtenu par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phényl trifluoro-méthanesulfonimide sur un taxoïde de formule générale :

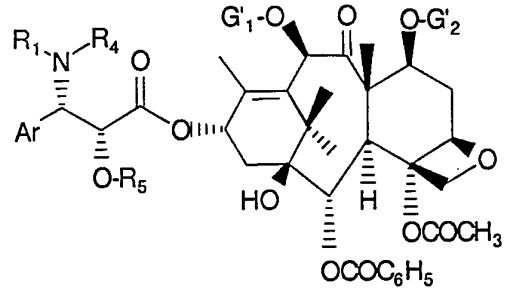


(X)

dans laquelle Ar, R_1, R_4 et G'_1 sont définis comme précédemment et R_5 est défini comme précédemment.

Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique inerte (hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés, hydrocarbures aromatiques) en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire aliphatique (triéthylamine) ou la pyridine à une température comprise entre -50 et +20°C.

Le taxoïde de formule générale (X), dans laquelle G'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle, peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale :



(XI)

dans laquelle Ar, R_1 et R_4 sont définis comme précédemment, R_5 est défini comme précédemment et G'_1 représente un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G'_2 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy par remplacement des groupements protecteurs G'_2 et éventuellement G'_1 par des atomes d'hydrogène.

Les radicaux G'_1 et G'_2, lorsqu'ils représentent un groupement protecteur de la fonction hydroxy, sont de préférence des radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle ou des radicaux trialkylsilyles, dialkyl-arylsilyles, alkyldiarylsilyles ou triarylsilyles dans lesquels les parties alkyles contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les parties aryles sont de préférence des radicaux phényles.

Lorsque G'_1 et G'_2 représentent un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle, le remplacement des groupements

protecteurs par des atomes d'hydrogène est effectué par le zinc, éventuellement associé au 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 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.

Lorsque G'_2 représente un radical silylé et G'_1 représente un radical alcanoyle (acétyle), alcoxyacétyle (méthoxyacétyle) ou alcoyle (méthyle), le remplacement du groupement protecteur G'_2 par un atome d'hydrogène peut s'effectuer au moyen, par exemple, d'acide chlorhydrique gazeux en solution éthanolique à une température voisine de 0°C ou par action d'un complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ou acide fluorhydrique-pyridine dans un solvant organique tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofuranne ou l'acétonitrile à une température voisine de 20°C, dans des conditions qui sont sans effet sur le reste de la molécule.

Lorsque R_4 et R_5 forment ensemble un cycle oxazolidine de formule générale (VII) dans laquelle R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un radical phényle substitué, le traitement en milieu acide conduit à un produit de formule générale (X) dans laquelle R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène. Il est alors nécessaire de protéger sélectivement la fonction hydroxy représentée par $-O-R_5$ dans le produit de formule générale (X), de préférence sous forme d'un radical silylé, avant de préparer le produit de formule générale (IX).

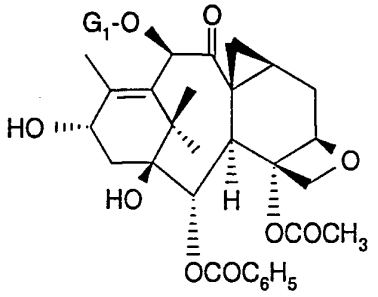
Le produit de formule générale (XI) dans laquelle G'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle peut être obtenu dans les conditions décrites dans les brevets européens EP 0 336 840 et EP 0 336 841 et dans la demande internationale PCT/WO 9209589 par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III dont les fonctions hydroxy en-7 et éventuellement -10 sont protégées, étant entendu que pour obtenir un produit de formule générale (XI) dans laquelle G'_1 représente un radical alcoxyacétyle ou alcoyle, il est nécessaire de traiter préalablement la désacétyl-10 baccatine III protégée en -7, de préférence par un radical silylé, par un halogénure d'acide alcoxyacétique ou par un halogénure d'alcoyle.

Généralement l'introduction d'un groupement alcoxyacétyle s'effectue en traitant la désacétyl-10 baccatine III protégée en -7 par un halogénure d'acide

alcoxyacétique en opérant dans un solvant organique basique tel que la pyridine à une température voisine de 20°C.

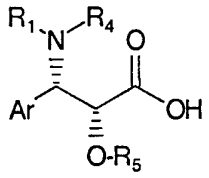
Généralement l'introduction d'un radical alcoyle s'effectue en traitant la désacétyl-10 baccatine III protégée en -7 et métallée en -10, au moyen par exemple d'un hydrure alcalin (hydrure de sodium) ou d'un alcoylure métallique (butyllithium), par un halogénure d'alcoyle.

2) par estérification d'un produit de formule générale :



(XII)

dans laquelle G_1 est défini comme précédemment, au moyen d'un acide de formule générale :



(XIII)

dans laquelle Ar, R_1, R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, ou d'un dérivé de cet acide.

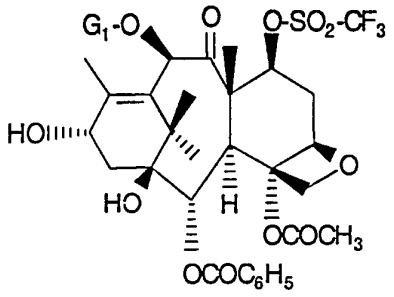
L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (XIII) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridine) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures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

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (XIII) sous forme d'anhydride en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridine) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (XIII) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride avec un acide

aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C.

Le produit de formule générale (XII) peut être obtenu par action d'un halogénure de métal alcalin (chlorure de sodium, fluorure de potassium) ou d'un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou d'un sel d'ammonium quaternaire ou d'un phosphate de métal alcalin sur un produit de formule générale :



(XIV)

dans laquelle G_1 est défini comme précédemment.

Généralement la réaction est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofuranne, diisopropyléther, méthyl t.butyléther) et les nitriles (acétonitrile) seul ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Le produit de formule (XIV) dans laquelle G_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcanoyle (acétyle), alcoxyacétyle (méthoxyacétyle) ou alcoyle (méthyle) peut être obtenu par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phénytrifluorométhanesulfonimide sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III, qui peuvent être extraites selon les méthodes connues à partir des feuilles d'ifs (Taxus baccata), suivi éventuellement de la protection en position 10, étant entendu que pour obtenir un produit de formule générale (XIV) dans laquelle G_1 représente un radical alcoxyacétyle ou alcoyle, il est nécessaire de traiter préalablement la désacétyl-10 baccatine III protégée en -7, de préférence par un radical silylé, par un halogénure d'acide alcoxyacétique ou par un halogénure d'alcoyle.

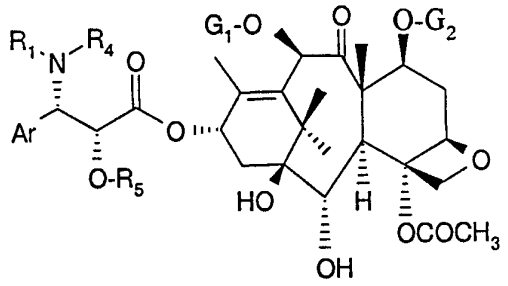
Généralement, la réaction d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique s'effectue dans un solvant organique inerte (hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés, hydrocarbures aromatiques) en présence d'une base

organique telle qu'une amine tertiaire aliphatique (triéthylamine) ou la pyridine à une température comprise entre -50 et +20°C.

Généralement l'introduction d'un groupement alcoxyacétyle s'effectue en traitant la désacétyl-10 baccatine III protégée en -7 par un halogénure d'acide alcoxyacétique en opérant dans un solvant organique basique tel que la pyridine à une température voisine de 20°C.

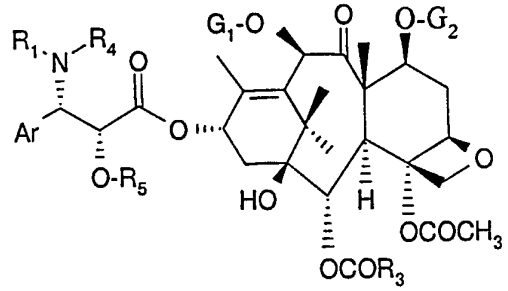
Généralement l'introduction d'un radical alcoyle s'effectue en traitant la désacétyl-10 baccatine III protégée en -7 et métallée en -10, au moyen par exemple d'un hydrure alcalin (hydrure de sodium) ou d'un alcoylure métallique (butyllithium), par un halogénure d'alcoyle.

Selon l'invention les nouveaux produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale :



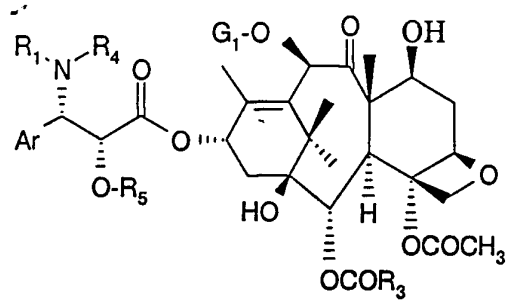
(XV)

dans laquelle Ar, R_1, R_4, R_5 et G_1 sont définis comme précédemment et G_2 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi, de préférence parmi les radicaux trialkylsilyles, dialkylarylsilyles, alkyldiarylsilyles ou triarylsilyles dans lesquels les parties alkyles contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les parties aryles sont de préférence des radicaux phényles, au moyen d'un acide de formule générale (III), pour obtenir un produit de formule générale :



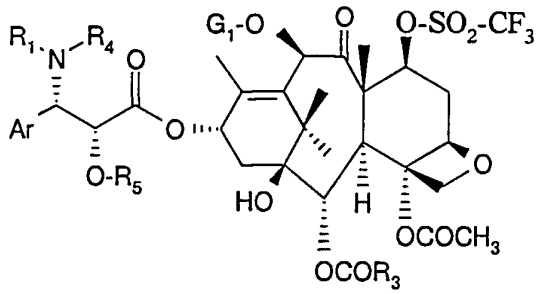
(XVI)

dans laquelle Ar, R_1, R_3, R_4, R_5, G_1 et G_2 sont définis comme précédemment, dont on remplace sélectivement le groupement protecteur G_2 par un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule générale :



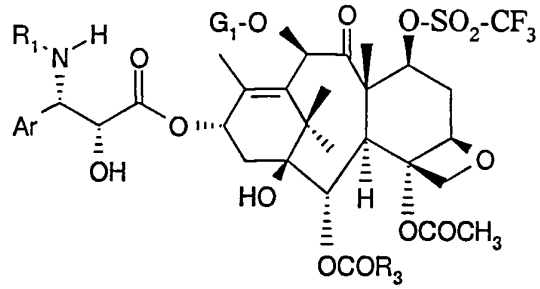
(XVII)

dans laquelle Ar, R_1, R_3, R_4, R_5 et G_1 sont définis comme précédemment, qui, par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique, tel que l'anhydride ou le N-phényl trifluorométhanesulfonimide, est transformé en produit de formule générale :



(XVIII)

dans laquelle Ar, R_1, R_3, R_4, R_5 et G_1 sont définis comme précédemment, dont les groupements protecteurs représentés par R_5 ou par R_4 et R_5 sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :



(XIX)

dans laquelle Ar, R_1, R_3 et G_1 sont définis comme précédemment, qui, par action d'un halogénure de métal alcalin (chlorure de sodium, fluorure de potassium, chlorure de sodium) ou d'un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou d'un sel d'ammonium quaternaire ou d'un phosphate de métal alcalin, conduit au produit de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle qui peut être transformé en produit de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène.

L'estérification d'un produit de formule générale (XV) au moyen d'un acide de formule générale (III) est effectuée dans les conditions décrites précédemment pour

l'estérification d'un produit de formule générale (II) au moyen d'un acide de formule générale (III).

Le remplacement du groupement protecteur G_2 par un atome d'hydrogène s'effectue généralement en traitant le produit de formule générale (XVI) par l'acide fluorhydrique ou l'acide trifluoroacétique en présence d'une base organique telle que la pyridine ou une amine tertiaire aliphatique telle que la triéthylamine en opérant dans un solvant organique tel qu'un éther (tétrahydrofuranne) ou un nitrile (acétonitrile).

La transformation d'un produit de formule générale (XVII) en un produit de formule générale (XVIII) s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour préparer le produit de formule générale (IX) à partir du produit de formule générale (X).

Le remplacement des groupements protecteurs représentés par R_5 ou par R_4 et R_5 est effectué dans les conditions décrites précédemment pour le remplacement des groupements protecteurs du produit de formule générale (IV).

La transformation d'un produit de formule générale (XIX) en produit de formule générale (I), dans laquelle R représente un radical alcanoyle, alcoxyacétyle ou alcoyle, est effectuée dans les conditions décrites précédemment pour la transformation d'un produit de formule générale (IX) en produit de formule générale (VIII).

Le remplacement éventuel du radical R du produit de formule générale (I), dans laquelle R représente un radical alcanoyle, alcoxyacétyle ou alcoyle, par un atome d'hydrogène peut être effectué dans les conditions décrites précédemment pour le remplacement des groupements protecteurs d'un produit de formule générale (IV) par des atomes d'hydrogène.

Le produit de formule générale (XV) peut être obtenu dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 94/20484.

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) 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) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) 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 manifestent une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotere®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug ésistance). La multi-drug résistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanisme 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) et qui exprime mdr 1.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

A une solution de 91,5 mg d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4α,10β (fluoro-4 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α dans 0,2 cm3 de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 12,5 mg d'hydrogénocarbonate de sodium puis, goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, une solution de 32 mg de dicarbonate de di-t.butyle dans 0,1 cm3 de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 22 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée d'un mélange de 0,5 cm3 d'eau distillée et de 5 cm3 de dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite par 0,5 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 99,2 mg d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie préparative sur 6 plaques de silice en couche mince (Kieselgel 60F254, Merck) de 0,25 mm d'épaisseur en éluant 2 fois avec un mélange méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes) puis évaporation sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 32,7 mg de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4α,10β (fluoro-4 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β

méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; $CDCl_3$; déplacements chimiques en ppm) : 1,28 (s, 3H : -C<u>H</u>$_3$ en 16 ou 17) ; 1,30 s, 9H : -C(C<u>H</u>$_3$)$_3$] ; 1,37 (mt, 1H : -<u>H</u> en 7) ; 1,58 (s, 3H : -C<u>H</u>$_3$ en 16 ou 17) 1,68 et 2,25 (t et m, 1H chacun : C<u>H</u>$_2$ du cyclopropane) ; 1,87 (s, 3H : -C<u>H</u>$_3$ en 18) ; 2,12 et 2,47 (d et td, 1H chacun : -C<u>H</u>$_2$ en 6) ; 2,22 (s, 3H : -COC<u>H</u>$_3$ en 10) ; 2,22 et 2,40 (m, 1H chacun : -C<u>H</u>$_2$ en 14) ; 2,38 (s, 3H : -COC<u>H</u>$_3$ en 4) ; 3,26 (s large, 1H : -O<u>H</u> en 2') ; 4,05 et 4,30 (d, 1H chacun : -C<u>H</u>$_2$- en 20) ; 4,10 (d, 1H : -<u>H</u> en 3) ; 4,64 (s large, 1H : -<u>H</u> en 2') ; 4,75 (d, 1H -<u>H</u> en 5) ; 5,30 (d, large, 1H : -<u>H</u> en 3') ; 5,31 (d, 1H : -CON<u>H</u>-) ; 5,65 (d, 1h : -<u>H</u> en 2) ; 6,29 (t large, 1H : -<u>H</u> en 13) ; 6,32 (s, 1H : -<u>H</u> en 10) ; 7,20 [t, 2H : -OCOC$_6$H$_4$F (-<u>H</u> en 3 et -<u>H</u> en 5)] ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : C$_6$H$_5$ en 3') ; 8,19 [dd, 2H : -OCOC$_6$H$_4$F (-<u>H</u> en 2 et -<u>H</u> en 6).

L'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4α,10β (fluoro-4 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 130 mg de t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β (fluoro-4 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α dans 1,3 cm3 d'acide formique est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 30°C. La meringue blanche obtenue est purifiée directement par chromatographie à pression atmosphérique sur 40 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (gradient d'élution de 2,5-97,5 à 5-95 en volumes). les fractions ne contenant que le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 91,5 mg d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4α,10β (fluoro-4 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β (fluoro-4 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 190 mg de t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β époxy-5β,20 dihydroxy-1β,2α

méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α dans 4 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute successivement, à une température voisine de -78°C, 0,38 cm3 d'une solution 1,3 M de n.butyllithium dans l'hexane puis 0,0585 cm3 de chlorure de fluoro-4 benzoyle. La solution est agitée pendant 45 minutes à une température voisine de -78°C puis on ajoute successivement, à la même température, 0,38 cm3 d'une solution 1,3 M de n.butyllithium dans l'hexane puis 0,0585 cm3 de chlorure de fluoro-4 benzoyle. La solution est agitée pendant 35 minutes à une température voisine de -78°C puis on ajoute 1 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonuim. Le mélange réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C en 15 minutes. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 1 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 245 mg d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie à pression atmosphérique sur 40 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (gradient d'élution de 0,5-99,5 à 2,5-97,5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 130 mg de t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β (fluoro-4 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β époxy-5β,20 dihydroxy-1β,2α méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α put être préparé de la manière suivante :

On procède à la réduction électrochimique du t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α dans une cellule d'électrolyse dont les caracréristiques sont les suivantes :

- la cellule est un vase de verre de 100 cm3 divisée en 2 compartiments par une membrane échangeuse de cations,
- la cathode est une nappe de mercure dont la surface utile est d'environ 4 cm2,
- l'anode est une grille de platine,
- l'électrode de réference est une électrode au calomel saturée.

Dans le compartiment cathodique, on introduit 10 cm3 d'une solution contenant :

- t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α ..... 27,3 mg
- tétrafluoroborate de tétraéthylammonium .....q.s.p. 0,15 M/l
- acétate de tétraéthylammonium .....q.s.p. 0,05 M/l
- acide acétique .....q.s.p. 0,05 M/l
- méthanol .....q.s.p. 10 cm3

Dans le compartiment anodique, on introduit 10 cm3 d'une solution d'acide sulfurique aqueux 0,1 M.

Après désaération de la solution pendant 10 minutes par barbotage d'un courant d'argon qui est maintenu pendant toute la durée de l'électrolyse, le potentiel de la cathode est fixé à -1,95 volt par rapport à l'électrode de référence.

On électrolyse la solution pendant 54 minutes, c'est-à-dire le temps nécessaire au passage de 100 coulombs. Après concentration à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 35°C, le résidu est repris par 10 cm3 d'acétate d'éthyle et 10 cm3 d'eau distillée. Après extraction et décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 5 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 10 cm3 de tampon phosphate aqueux 0,2 m (pH = 7), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à dec sous pression réduite. On obtient ainsi 24 mg d'une merngue jaune pâle qui est purifiée par chromatographie préparative sur 4 plaques de silice en couche mince (Kieselgel 60F254, Merck ; épaisseur 0,25 mm) en éluant avec un mélange méthanol-acétonitrile-dichlorométhane (5-5-90 en volumes). Après repérage sous U.V. (254 nm) et élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (1-1 en volumes) puis évaporation sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C,on obtient 9,6 mg de t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β époxy-5β,20 dihydroxy-1β,2α méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,8 g de t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20

hydroxy-1β oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7β taxène-11 yle-13α dans 20 cm3 d'acétonitrile anhydre et 4 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 4 g de chlorure de sodium et 300 mg de tamis moléculaire 4Å activé en poudre. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 2 heures sous agitation et sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 80°C, puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de celite. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 4,9 g d'un résidu brun-orangé qui est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur 40 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 4,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (gradient d'élution de 0-100 à 10-90 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 1,35 g de t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7β taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 3,85 g de t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,7β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 40 cm3 de dichlorométhane anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 1,3 cm3 de pyridine et 100 mg de tamis moléculaire 4Å activé en poudre. Le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de -30°C. On ajoute lentement 1,2 cm3 d'anhydride trifluoro-méthanesulfonique, agite à une température voisine de 0°C pendant 1 heure. On refroidit à nouveau à une température voisine de -30°C puis on ajoute 1,2 cm3 d'anhydride trifluorométhanesulfonique, agite à une température voisine de 0°C pendant 1 heure et ajoute 10 cm3 d'eau distillée. Le mélange réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est rincé avec 50 cm3 d'un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (1-1 en volumes). La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 10 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On

obtient ainsi 4,39 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur 350 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 4,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (gradient d'élution de 0-100 à 5-95 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 4,07 g de t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le t.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4R,5S) de diacétoxy-4α,10β benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,7β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 9209589.

EXEMPLE 2

A une solution de 500 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α dihydroxy-1β,2α époxy-5β,20 méthoxyacétoxy-10β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 yle-13α dans 7 cm3 de tétrahydrofurane maintenue sous agitation et sous atmosphère d'argon, on ajoute successivement, à une température voisine de -78°C, 0,9 cm3 d'une solution 1,4 M de n-butyllithium dans l'hexane et 279 mg de chlorure de trifluorométhoxy-3 benzoyle. La solution est ainsi maintenue agitée pendant 45 minutes puis on ajoute 10 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C en 1 heure. La solution obtenue est versée dans un mélange de 50 cm3 d'acétate d'éthyle et 50 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 2 fois 50 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm3 d'eau distillée puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 620 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 200 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10-90 en volumes)] en recueillant des fractions de 30 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 244 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4α

époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β (trifluorométhoxy-3 benzoyloxy)-2α taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; $CDCl_3$; δ en ppm) : 0,59 (q, J = 7,5 Hz, 6 H : $SiCH_2$ éthyle) ; 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH_3 éthyle) ; 1,08 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,19 (s, 3H : CH_3) ; 1,21 (s, 3H : CH_3) ; 1,62 (s, 1H : OH en 1) ; 1,67 (s, 3H : CH_3) ; 1,70 (s, 3H : CH_3) ; 1,83 (s, 3H : $COCH_3$) ; 1,85 et 2,50 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,08 et 2,19 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 3,53 (s, 3H : OCH_3); 3,73 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 3,84 (s, 3H : $ArOCH_3$) ; 4,07 et 4,22 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,18 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,43 (dd, J = 11 et 6,5 Hz, 1H: H en 7) ; 4,58 (d, J = 5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,87 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,43 (mt, 1H : H en 3') ; 5,62 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,07 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,40 (mt, 1H : H en 5') ; 6,46 (s, 1H : H en 10) ; 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 7H : H aromatiques et H aromatiques en méta du OCH_3) ; 7,49 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H en 4 de l'aromatique en 2) ; 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en 5 de l'aromatique en 2) ; 7,90 (s large, 1H : H en 2 de l'aromatique en 2) ; 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 6 de l'aromatique en 2).

A une solution de 240 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β (trifluorométhoxy-3 benzoyloxy)-2α taxène-11 yle-13α dans 4 cm3 de dichlorométhane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 3,3 cm3 de complexe triéthylamine-acide fluorhydrique. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 10 cm3 de dichlorométhane et 50 cm3 d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 50 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 205 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α dihydroxy-1β,7β époxy-5β,20 méthoxy-acétoxy-10β oxo-9 (trifluorométhoxy-3 benzoyloxy)-2α taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques sont les suivantes :

-spectre de R.M.N du proton (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,06 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,24 (s, 3H : CH_3) ; 1,28 (s, 3H : CH_3) ; 1,56 (s, 3H : CH_3) ; 1,65 (s, 3H : CH_3) ; 1,85 (s, 3H : $COCH_3$) ; 1,85 et 2,53 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,08 et 2,21 (2

dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 2,35 (mf, 1H : OH en 1) ; 3,53 (s, 3H : OCH_3) ; 3,72 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 3,83 (s, 3H : $ArOCH_3$) ; 4,08 et 4,22 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,25 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,37 (dd, J = 11 et 8 Hz, 1H : H en 7) ; 4,58 (d, J = 5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,43 (mt, 1H : H en 3') ; 5,62 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,13 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,31 (s, 1H : H en 10) ; 6,39 (mt, 1H : H en 5') ; 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 7H : H aromatiques et H aromatiques en méta du OCH_3) ; 7,49 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H en 4 de l'aromatique en 2) ; 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en 5 de l'aromatique en 2) ; 7,88 (s large, 1H : H en 2 de l'aromatique en 2) ; 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 6 de l'aromatique en 2).

A une solution de 200 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α dihydroxy-1β,7β époxy-5β,20 méthoxyacétoxy-10β oxo-9 (trifluorométhoxy-3 benzoyloxy)-2α taxène-11 yle-13α dans 3 cm3 de dichlorométhane anhydre et 0,120 cm3 de pyridine, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute goutte à goutte 0,125 cm3 d'anhydride trifluorométhanesulfonique. La solution orangée obtenue est agitée 20 minutes à une température voisine de 0°C puis on additionne 3 cm3 d'eau et 30 cm3 de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 20 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 233 mg que l'on purifie par chromatographie sur 200 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 10 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 192 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β (trifluorométhoxy-3 benzoyloxy)-2α taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.du proton (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,07 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,18 (s, 3H : CH_3) ; 1,20 (s, 3H : CH_3) ; 1,65 (s, 1H : OH en 1) ; 1,72 (s, 3H : CH_3) ; 1,84 (s, 3H : CH_3) ; 1,92 (s, 3H : $COCH_3$) ; 2,07 et de 2,10 à 2,25 (respectivement dd (J = 16 et 9 Hz) et mt, 1H chacun : CH_2 en 14) ; de 2,10 à 2,25 et 2,83 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 3,52 (s, 3H : OCH_3) ; 3,83 (s, 3H : $ArOCH_3$) ; 3,85 (mt, 1H : H

en 3) ; 4,08 et 4,26 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,14 et 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,56 (d, J = 5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,86 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,43 (dd, J = 11 et 8 Hz, 1H : H en 7) ; 5,46 (mt, 1H : H en 3') ; 5,66 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,06 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,40 (mt, 1H : H en 5') ; 6,63 (s, 1H : H en 10) ; 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 7H : H aromatiques et H aromatiques en méta du OCH_3) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H en 4 de l'aromatique en 2) ; 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en 5 de l'aromatique en 2) ; 7,89 (s large, 1H : H en 2 de l'aromatique en 2) ; 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 6 de l'aromatique en 2).

Une solution de 190 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R)-d'acétoxy-4α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β (trifluorométhoxy-3 benzoyloxy)-2α taxène-11 yle-13α dans 3,2 cm3 d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est maintenue sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le produit brut obtenu est dissous dans 50 cm3 de dichlorométhane et 50 cm3 d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séparée par décantation puis extraite par 2 fois 50 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm3 d'eau distillée puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 175 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie préparative sur plaque de silice de 0,5 mm d'épaisseur [éluant : dichlorométhane-méthanol (94-6 en volumes)]. On obtient 66 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β (trifluorométhoxy-3 benzoyloxy)-2α taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de R.M.N.du proton (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,22 (s, 3H : CH_3) ; 1,26 (s, 3H : CH_3) ; 1,37 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,72 (s, 1H : OH en 1) ; 1,91 (s, 3H : CH_3) ; 2,07 (s, 3H : CH_3) ; 2,26 et 2,89 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,36 (mt, 2H : CH_2 en 14) ; 2,37 (s, 3H : $COCH_3$) ; 3,36 (d, J = 5 Hz, 1H : OH en 2') ; 3,54 (s, 3H : OCH_3) ; 3,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,26 (2 d, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,17 et 4,34 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,62 (d large, J = 5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,94 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,24 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 3') ; 5,36 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,49 (dd, J = 11 et 8 Hz, 1H: H

en 7) ; 5,73 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,17 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,73 (s, 1H : H en 10) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H en 4 de l'aromatique en 2) ; 7,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en 5 de l'aromatique en 2) ; 7,99 (s large, 1H : H en 2 de l'aromatique en 2) ; 8,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 6 de l'aromatique en 2).

A une solution de 66 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α hydroxy-1β époxy-5β,20 méthoxyacétoxy-10β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β (trifluorométhoxy-3 benzoyloxy)-2α taxène-11 yle-13α dans 0,855 cm3 d'acétonitrile et 0,085 cm3 de tétrahydrofuranne, on ajoute successivement 200 mg de tamis moléculaire 4Å en poudre et 100 mg de chlorure de sodium. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à une température voisine de 75°C pendant 5 heures puis, à une température voisine de 20°C, additionné de 75 cm3 de dichlorométhane et de 50 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 110 mg que l'on purifie par chromatographie préparative sur plaque de silice de 0,5 mm dépaisseur en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1 en volumes). On obtient 30 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-4 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α hydroxy-1β époxy-5β,20 méthoxyacétoxy-10β méthylène-7β,8 nor-19 oxo-9 (trifluorométhoxy-3 benzoyloxy)-2α taxène-11 yle-13α et dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N.du proton (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,22 (s, 3H : CH_3) ; 1,25 (s, 3H : CH_3) ; 1,28 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,38 (mt, 1H : H en 7) ; 1,65 et 2,25 (2 mts, 1H chacun: CH_2 en 19) ; 1,80 (s, 1H : OH en 1) ; 1,85 (s, 3H : CH_3) ; 2,09 et 2,45 (respectivement d et dt, J = 16 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,32 (mt, 2H : CH_2 en 14) ; 2,32 (s, 3H : $COCH_3$) ; 3,28 (mf, 1H :H en 2') ; 3,49 (s, 3H : OCH_3) ; 4,00 et 4,27 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 3) ; 4,18 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,57 (s large, 1H : H en 2') ; 4,72 (d large, J = 4 Hz, 1H : H en 5) ; 5,21 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 3') ; 5,30 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,62 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,19 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,39 (s, 1H : H en 10) ; de 7,25 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques) ; 7,44 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H en 4 de l'aromatique en 2) ; 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en 5 de l'aromatique en 2) ; 7,99 (s large, 1H : H en 2 de l'aromatique en 2) ; 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 6 de l'aromatique en 2).

EXEMPLE 3

Un mélange de 300 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α (chloro-3 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α, de 500 mg de chlorure de sodium et de 100 mg de tamis moléculaire 4Å activé, dans 3 cm3 d'acétonitrile et 0,6 cm3 de tétrahydrofurane est chauffé au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange est filtré sur vere fritté garni de célite. Le filtrat est lavé avec 5 cm3 d'eau, puis la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur verre fritté et concentration sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 410 mg d'une meringue jaune-pâle que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince [12 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254 ; épaisseur 0,25 mm ; dépôt en solution dans le dichlorométhane ; éluant : mélange méthanol-dichlorométhane (7-93 en volumes)]. Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 136,8 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α (chloro-3 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β méthylène-7,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :.

- Spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; $CDCl_3$;δ en ppm) : 1,22 (s, 6H : CH_3) ; 1,26 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,37 (mt, 1H : H en 7) ; 1,67 et 2,34 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 19) ; 1,78 (s, 1H : OH en 1) ; 1,85 (s, 3H : CH_3) ; 2,10 et 2,44 (respectivement d et dt, J = 16 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,23 (mt, 2H : CH_2 en 14) ; 2,34 (s, 3H : $COCH_3$) ; 3,26 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,49 (s, 3H : OCH_3) ; 3,98 et 4,27 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,57 (mt, 1H : H en 2') ; 4,73 (d large, J = 4 Hz, 1H : H en 5) ; 5,22 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 3') ; 5,30 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,60 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,20 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,40 (s, 1H : H 10) ; de 7,20 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques) ; 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en 5 de l'aromatique en 2) ; 7,57 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H en 4 de l'aromatique en 2) ; 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 6 de l'aromatique en 2) ; 8,14 (s large, 1H : H en 2 de l'aromatique en 2).

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

Une solution de 770 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α (chloro-3 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α dans 20 cm3 d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'éthanol est agitée à une température voisine de 5°C pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec 50 cm3 de dichlorométhane, lavé par 2 fois 10 cm3 d'eau distillée. Après extraction de la phase aqueuse par 10 cm3 de dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et concentrées sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 710 mg d'un solide jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre en éluant avec un gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 10-90 à 20-80 en volumes et en recueillant des fractions de 10 cm3. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 594 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α (chloro-3 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-acétoxy-10β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; $CDCl_3$; δ en ppm) : 1,23 (s, 3H : CH_3) ; 1,24 (s, 3H : CH_3) ; 1,38 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,68 (s, 1H : OH en 1) ; 1,90 (s, 3H : CH_3) ; 2,08 (s, 3H : CH_3) ; 2,26 et 2,88 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,31 (mt, 2H : CH_2 en 14) ; 2,41 (s, 3H : $COCH_3$) ; 3,35 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,54 (s, 3H : OCH_3) ; 3,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,35 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,16 et 4,25 (2 d, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,64 (mt, 1H : H en 2'); 4,95 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,26 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 3') ; 5,37 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,48 (dd, J = 10,5 et 8 Hz, 1H : H en 7) ; 5,70 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,19 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,73 (s, 1H : H en 10) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques) ; 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en 5 de l'aromatique en 2) ; 7,62 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H en 4 de l'aromatique en 2) ; 8,00

(d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 6 de l'aromatique en 2) ; 8,11 (s large, 1H : H en 2 de l'aromatique en 2).

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

A une solution de 680 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α (chloro-3 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,7β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 7 cm3 de dichlorométhane et 0,43 cm3 de pyridine anhydre, on ajoute à une température voisine de 20°C du tamis moléculaire 4Å en poudre. A la suspension ainsi obtenue, on ajoute, à une température voisine de -30°C, sous atmosphère inerte d'argon, 0,445 cm3 d'anhydride triflique. Après avoir laissé la température du mélange réactionnel remonter jusqu'au voisinagede 20°C en environ 1 heure, on ajoute successivement 5 cm3 d'eau distillée et 50 cm3 de dichlorométhane, puis on filtre le tamis sur verre fritté garni de célite. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 5 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté, et concentrées sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,13 g d'une meringue brune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre en éluant avec un gradient d'élution acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 10-90 en volumes et en recueillant des fractions de 10 cm3. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 762 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α (chloro-3 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue jaune-orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; $CDCl_3$; δ en ppm) : 1,08 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,20 (s, 6H : CH_3) ; 1,61 (s, 1H : OH en 1) ; 1,71 (s, 3H : CH_3) ; 1,85 (s, 3H : CH_3) ; 1,95 (s, 3H : $COCH_3$) ; 2,08 et de 2,10 à 2,30 (respectivement dd (J = 16 et 9 Hz) et mt, 1H chacun : CH_2 en 14) ; de 2,10 à 2,30 et 2,84 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 3,53 (s, 3H : OCH_3) ; 3,85 (s, 3H : $ArOCH_3$) ; 3,85 (mt, 1H : H en 3) ; 4,09 et 4,28 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,15 et 4,23 (2 d, J = 16 Hz,

2H : $OCOCH_2O$) ; 4,58 (d, J = 5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,87 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,42 (dd, J = 10 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 5,45 (mt, 1H : H en 3') ; 5,65 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,06 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,42 (mt, 1H : H en 5') ; 6,61 (s, 1H : H en 10) ; 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 8H : H aromatiques et H aromatiques en méta du OCH_3) ; 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en 5 de l'aromatique en 2) ; 7,62 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H en 4 de l'aromatique en 2) ; 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 6 de l'aromatique en 2) ; 8,01 (s large, 1H : H en 2 de l'aromatique en 2).

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

A une solution de 800 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α (chloro-3 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 yle-13α dans 8 cm3 de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte, à une température voisine de 0°C, 8,5 cm3 du complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ($3HF.Et_3N$). La solution est agitée pendant 4 heures à 0°C, puis diluée par 20 cm3 de dichlorométhane, et versée sur 40 cm3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium maintenue à une température voisine de 0°C. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 30 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté, puis concentrées sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 781 mg d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 100 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (25-75 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm3. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 686 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α (chloro-3 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,7β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; $CDCl_3$; δ en ppm) : 1,08 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,12 (s, 3H : CH_3) ; 1,25 (s, 3H : CH_3) ; 1,58 (s, 3H : CH_3) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,66 (s, 3H : CH_3) ; 1,86 et 2,54 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 1,88 (s,

3H : $COCH_3$) ; 2,08 et 2,21 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH_2 14) ; 2,32 (d, J = 4 Hz, 1H : OH en 7) ; 3,54 (s, 3H : OCH_3) ; 3,71 (d, J = 7 Hz, 1H : H 3) ; 3,83 (s, 3H : $ArOCH_3$) ; 4,08 et 4,24 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,26 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,37 (mt, 1H : H en 7) ; 4,61 (d, J = 5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,91 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,43 (mt, 1H : H en 3') ; 5,60 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,14 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,30 (s, 1H : H en 10) ; 6,40 (mt, 1H : H en 5') ; 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3); de 7,30 à 7,50 (mt, 8H : H aromatiques et H aromatiques en méta du OCH_3) ; 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H 5 de l'Aromatique en 2) ; 7,61 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H en 4 de l'aromatique en 2) ; 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 6 de l'aromatique en 2) ; 8,03 (s large, 1H : H en 2 de l'aromatique en 2).

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

A une solution de 2,5 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α dihydroxy-1β,2α époxy-5β,20 méthoxyacétoxy-10β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 yle-13α dans 25 cm3 de tétrahydrofuranne maintenue sous agitation et sous atmosphère d'argon, on ajoute successivement, à une température voisine de -78°C, 3,90 cm3 d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane et 0,8 cm3 de chlorure de métachlorobenzoyle. La solution est ainsi agitée à une température voisine de -78°C pendant 45 minutes puis on ajoute 10 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C en 1 heure et dilué par 20 cm3 d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 2 fois 10 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 10 cm3 d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C, on obtient 3,47 g d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur 250 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre en éluant avec un gradient d'élution acétate d'éthyle-dichlorométhane de 3-97 à 10-90 en volumes et en recueillant des fractions de 15 cm3. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient 1.41 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α (chloro-3 benzoyloxy)-2α époxy-5β,20

hydroxy-1β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; $CDCl_3$; δ en ppm) : 0,60 (q, J = 7,5 Hz, 6 H : $SiCH_2$ éthyle) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH_3 éthyle) ; 1,08 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,19 (s, 3H : CH_3) ; 1,21 (s, 3H : CH_3) ; 1,62 (s, 1H : OH en 1) ; 1,65 (s, 3H : CH_3); 1,70 (s, 3H : CH_3) ; 1,85 (s, 3H : $COCH_3$) ; 1,85 et 2,51 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,08 et 2,19 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 3,53 (s, 3H : OCH_3) ; 3,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 3) ; 3,84 (s, 3H : $ArOCH_3$) ; 4,07 et 4,24 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,15 et 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,42 (dd, J = 10 et 6 Hz, 1H: H en 7) ; 4,60 (d, J = 5 Hz, 1H : H en 2'); 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,42 (mt, 1H : H en 3') ; 5,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 2) ; 6,08 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,40 (mt, 1H : H en 5') ; 6,45 (s, 1H : H en 10) ; 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 8H : H aromatiques et H aromatiques en méta du OCH_3 et H en 5 de l'aromatique en 2) ; 7,61 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H en 4 de l'aromatique en 2) ; 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 6 de l'aromatique en 2) ; 8,03 (s large, 1H : H en 2 de l'aromatique en 2).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4α dihydroxy-1β,2α époxy-5β,20 méthoxy-acétoxy-10β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 yle-13α peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 94/20484.

Les nouveaux produits de formule générale (I) 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.

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

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

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

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

Le traitement thérapeutique peut être effectué concuremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons (α, β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechloretamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel 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 spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influer sur l'efficacité du traitement.

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

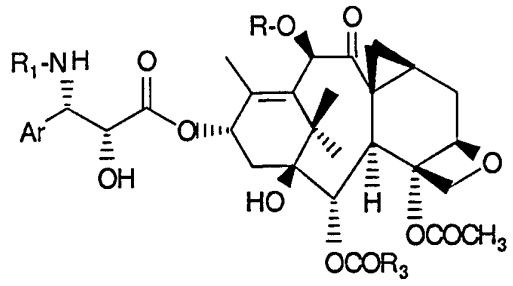
EXEMPLE

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

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

REVENDICATIONS

1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



(I)

dans laquelle :

Ar représente un radical aryle, alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 4 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou cycloalcényle contenant 3 à 6 atomes de carbone,

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcanoyle, alcoxyacétyle ou alcoyle,

R_1 représente un radical benzoyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 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 11 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 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, carboxy ou alcoyloxycarbonyle 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 atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

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

R_3 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 11 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 phényl-alcoyle 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, cyano, carboxy ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical aryle 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, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que R_3 ne peut pas représenter un radical phényle non substitué,
- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

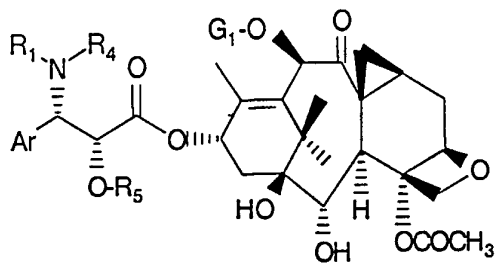
étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone.

2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels R et R_1 étant définis comme dans la revendication 1, les radicaux aryles représentés par Ar et 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, dialcoyl-amino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, azido,

trifluorométhoxy 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 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α- ou β-naphtyles, et que le radical R_3 ne peut pas représenter un radical phényle non substitué, et les radicaux hétérocycliques représentés par Ar et 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 substitué 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, alcoxycarbonyl-amino 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.

3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels R et R_1 étant définis comme dans la revendication 1, Ar représente un radical phényle, thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3 éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et trifluorométhyle et R_3 représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et trifluorométhyle.

4 - Procédé de préparation d'un nouveau taxoïde selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :

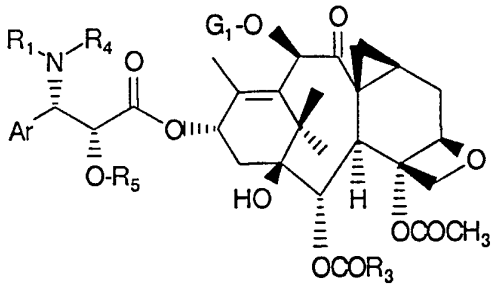


(II)

dans laquelle Ar et R_1 sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, ou bien R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, G_1 représente un radical alcanoyle, alcoxyacétyle, alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, au moyen d'un acide de formule générale :

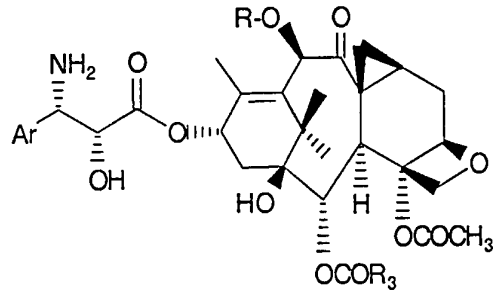
$$R_3\text{-CO-OH} \qquad \text{(III)}$$

dans laquelle R_3 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, ou d'un dérivé activé de cet acide, pour obtenir un produit de formule générale :



(IV)

dans laquelle Ar, R_1, R_3, R_4, R_5 et G_1 sont définis comme précédemment, dont le remplacement des groupements protecteurs R_5, lorsque R_4 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_4 et R_5, lorsque R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chainons, et éventuellement G_1 par des atomes d'hydrogène conduit au produit de formule générale (I) en passant éventuellement, selon les significations de R_1, R_4 et R_5, par un produit de formule générale :



(V)

dans laquelle R est défini comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle, thénoyle ou furoyle ou d'un produit de formule générale :

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

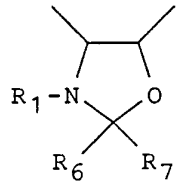
dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un reste -O-R_2 ou -O-CO-O-R_2.

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification du produit de formule générale (II) est effectuée en faisant réagir l'acide de formule générale (III), de préférence sous forme d'halogénure, sur le produit de formule générale (II) préalablement métallé au moyen d'un alcoylure de métal alcalin en opérant dans un solvant organique inerte tel qu'un éther à une température inférieure à -50°C.

6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que le remplacement des groupements protecteurs de fonctions hydroxy par des atomes d'hydrogène est effectué :

1) lorsque R_4 représente un atome d'hydrogène, R_5 est défini comme précédemment et G_1 représente un radical alcanoyle, alcoxyacétyle ou alcoyle, en traitant le produit de formule générale (IV) par un acide minéral choisi parmi les acides chlorhydrique, sulfurique et fluorhydrique ou organique choisi parmi les acides acétique, méthanesulfonique, trifluorométhanesulfonique, p.toluène-sulfonique utilisés seuls 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_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle saturé de formule générale :



(VII)

dans laquelle R_1 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, R_6 et R_7, 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_6 représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et R_7 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, et G_1 représente un radical acétyle ou alcoyle, est effectué, selon les significations de R_1, R_6 et R_7, de la manière suivante :

a) lorsque R_1 représente un radical t.butoxycarbonyle, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien R_6 représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et R_7 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_6 et R_7 forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, en traitant un produit de formule générale (IV) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool pour obtenir un produit de formule générale (V) qui est acylé au moyen d'un produit de formule générale (VI).

b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle ou un radical R_2-O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_6 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_7 représente un atome d'hydrogène, en traitant un produit de formule générale (IV) en présence d'une quantité catalytique ou stoechiométrique d'un acide minéral choisi parmi les acides chlorhydrique et sulfurique ou organique choisi parmi les acides acétique, méthanesulfonique, trifluorométhanesulfonique et p.toluènesulfonique utilisés seuls ou en mélange, 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.

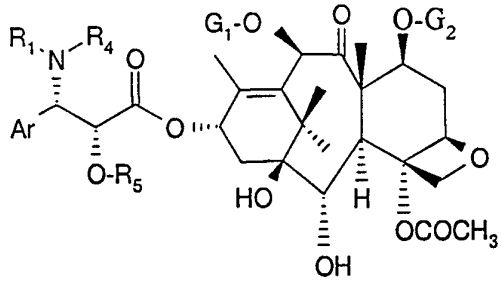
3) lorsque G_1 représente un radical alcoxyacétyle et R_4 et R_5 sont définis comme au point 1) ci-dessus, en remplaçant d'abord le groupement protecteur R_5 par un atome

d'hydrogène en opérant dans les conditions acides décrites au point 1 ci-dessus, puis en remplaçant le groupement protecteur G_1 par un atome d'hydrogène par traitement en milieu alcalin au moyen d'ammoniac ou d'hydrazine ou par traitement par un halogénure de zinc dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule.

4) lorsque G_1 représente un radical alcoxyacétyle et R_4 et R_5 sont définis comme au point 2-a) ci-dessus, en remplaçant éventuellement le groupement protecteur G_1 par traitement en milieu alcalin ou par traitement par un halogénure de zinc dans les conditions décrites au point 3) ci-dessus, puis en traitant le produit de formule générale (V) obtenu dans les conditions de déprotection et d'acylation décrites au point 2-a) ci-dessus.

5) lorsque G_1 représente un radical alcoxyacétyle et R_4 et R_5 sont définis comme au point 2-b) ci-dessus, en remplaçant éventuellement le groupement protecteur G_1 par traitement en milieu alcalin ou par traitement par un halogénure de zinc dans les conditions décrites au point 3) ci-dessus, puis traite le produit obtenu dans les conditions décrites au point 2-b) ci-dessus.

7 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :

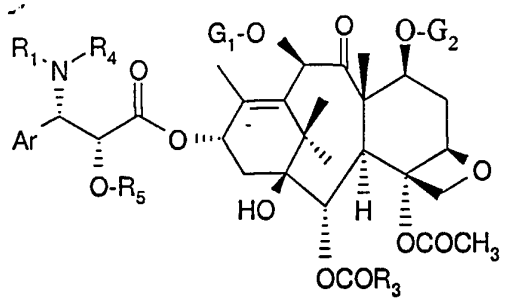


(XV)

dans laquelle Ar et R_1 sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et R_4, R_5 et G_1 sont définis comme dans la revendication 4 et G_2 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux trialkylsilyles, dialkylarylsilyles, alkyldiarylsilyles ou triarylsilyles dans lesquels les parties alkyles contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les parties aryles sont des radicaux phényles, au moyen d'un acide de formule générale :

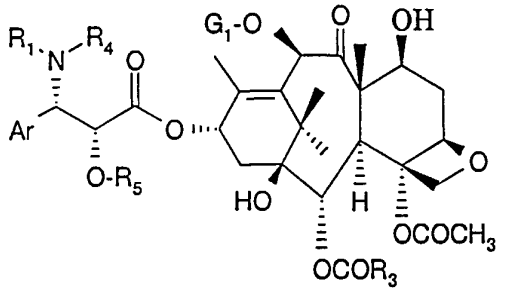
$$R_3\text{-CO-OH} \qquad \text{(III)}$$

dans laquelle R_3 est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour obtenir un produit de formule générale :



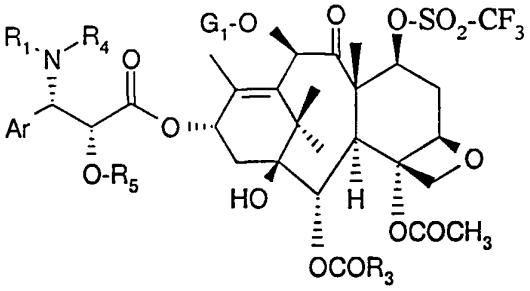
(XVI)

dans laquelle Ar, R_1, R_3, R_4, R_5, G_1 et G_2 sont définis comme précédemment, dont on remplace sélectivement le groupement protecteur G_2 par un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule générale :



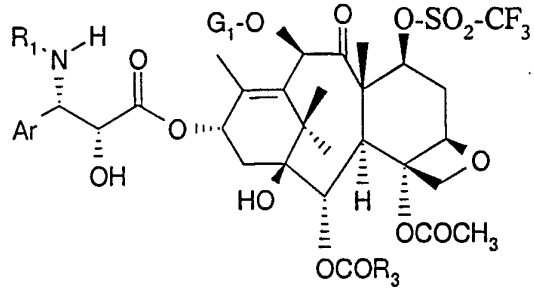
(XVII)

dans laquelle Ar, R_1, R_3, R_4, R_5 et G_1 sont définis comme précédemment, qui, par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique choisi parmi l'anhydride ou le N-phényl trifluorométhanesulfonimide, est transformé en produit de formule générale :



(XVIII)

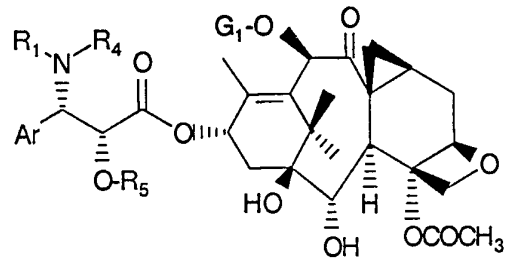
dans laquelle Ar, R_1, R_3, R_4, R_5 et G_1 sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs représentés par R_5 ou par R_4 et R_5 par des atomes d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :



(XIX)

dans laquelle Ar, R_1, R_3 et G_1 sont définis comme précédemment, que l'on traite par un halogénure de métal alcalin, un azoture de métal alcalin ou un sel d'ammonium quaternaire ou un phosphate de métal alcalin, pour obtenir au produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel R représente un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle que l'on transforme éventuellement en un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel R représente un radical hydroxy.

8 - Le produit de formule générale :

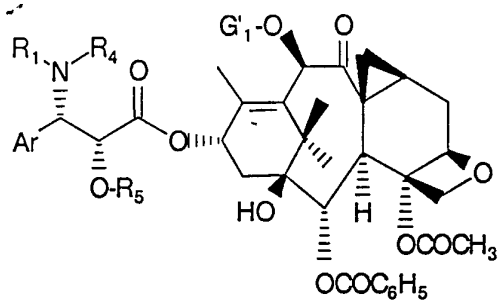


(II)

dans laquelle Ar et R_1 sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, et, ou bien R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, G_1 représente un radical alcanoyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy.

9 - Nouveau produit selon la revendication 8 caractérisé en ce que Ar et R_1 étant définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, et, lorsque R_4 représente un atome d'hydrogène, R_5 représente de préférence un radical méthoxy-méthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, (β trimétylsilyl-éthoxy) méthyle ou tétrahydropyranyle et, lorsque R_4 et R_5 forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2 et G_1 représente un radical alcanoyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy.

10 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 8 ou 9 caractérisé en ce que l'on effectue une réduction électrolytique d'un produit de formule générale :



(VIII)

dans laquelle Ar, R_1 et R_4 sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, R_5 est défini comme dans la revendication 4 et peut représenter en outre un atome d'hydrogène, G'_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alcanoyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, en opérant dans un électrolyte constitué d'un sel d'ammonium quaternaire soluble dans le solvant organique ou dans un mélange hydro-organique à un potentiel contrôlé.

11 - Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou physiologiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatior \pplication No
PCT/FR 94/01283

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D305/14 A61K31/335 C07D407/12 C07D409/12 A61K31/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,5 254 580 (SHU-HUI CHEN ET AL) 19 October 1993 see claims	1-11
P,X	WO,A,94 13654 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 23 June 1994 see claims	1-11
P,X	WO,A,94 13655 (THE UPJOHN COMPANY) 23 June 1994 see claims	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 January 1995	23.01.95

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatio Application No
PCT/FR 94/01283

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A-5254580	19-10-93	AU-B-	4155693	06-01-94
		CA-A-	2099211	20-07-94
		CN-A-	1082541	23-02-94
		EP-A-	0577082	05-01-94
		EP-A-	0577083	05-01-94
		HU-A-	64529	28-01-94
		JP-A-	6179665	28-06-94
		JP-A-	6179666	28-06-94
		NO-A-	932371	03-01-94
		NZ-A-	248017	22-12-94
		US-A-	5294637	15-03-94
WO-A-9413654	23-06-94	FR-A-	2698871	10-06-94
		AU-B-	5653194	04-07-94
WO-A-9413655	23-06-94	AU-B-	5741194	04-07-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 94/01283

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335 C07D407/12 C07D409/12 A61K31/38

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US,A,5 254 580 (SHU-HUI CHEN ET AL) 19 Octobre 1993 voir revendications ---	1-11
P,X	WO,A,94 13654 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 23 Juin 1994 voir revendications ---	1-11
P,X	WO,A,94 13655 (THE UPJOHN COMPANY) 23 Juin 1994 voir revendications -----	1-11

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
9 Janvier 1995	23.01.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Henry, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 94/01283

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US-A-5254580	19-10-93	AU-B-	4155693	06-01-94
		CA-A-	2099211	20-07-94
		CN-A-	1082541	23-02-94
		EP-A-	0577082	05-01-94
		EP-A-	0577083	05-01-94
		HU-A-	64529	28-01-94
		JP-A-	6179665	28-06-94
		JP-A-	6179666	28-06-94
		NO-A-	932371	03-01-94
		NZ-A-	248017	22-12-94
		US-A-	5294637	15-03-94
WO-A-9413654	23-06-94	FR-A-	2698871	10-06-94
		AU-B-	5653194	04-07-94
WO-A-9413655	23-06-94	AU-B-	5741194	04-07-94