

FIGURE 4

FIG 5A

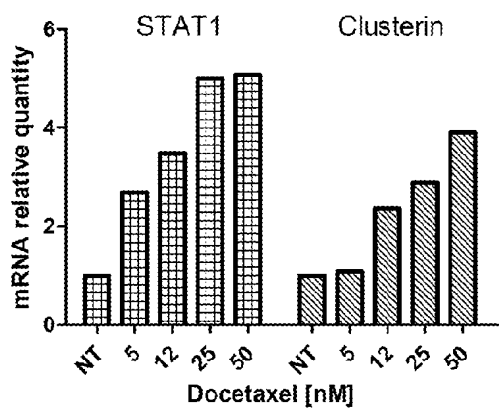
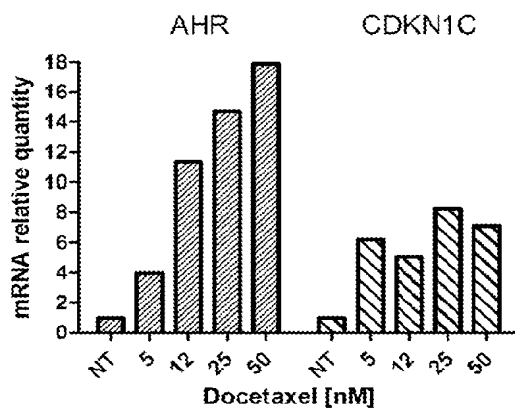


FIG 5B



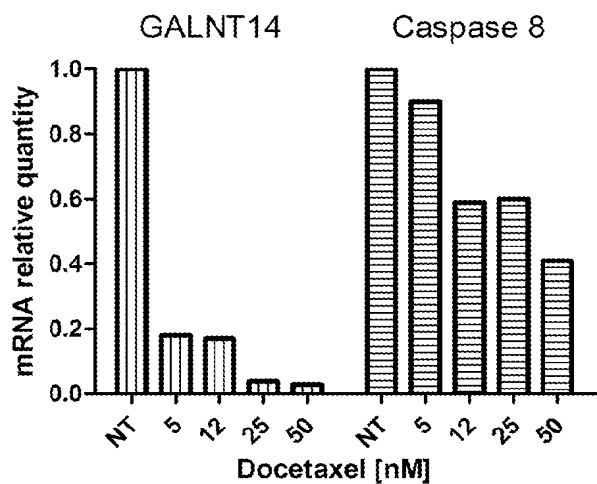


FIGURE 6

FIG 7A

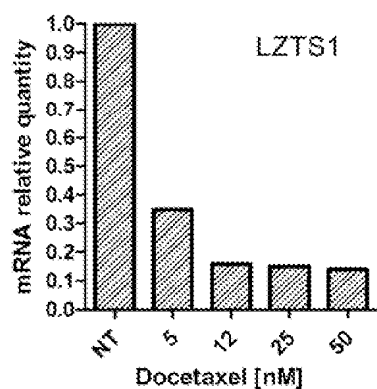


FIG 7B

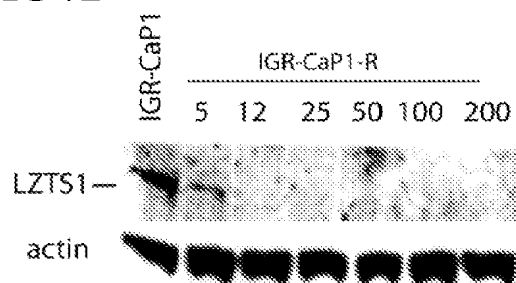


FIG 8A

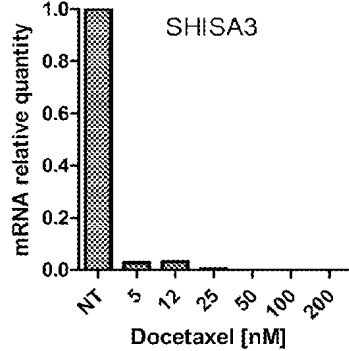
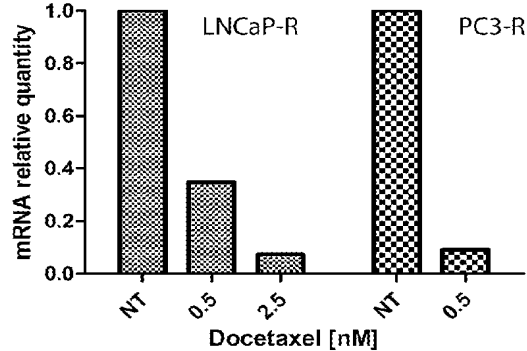
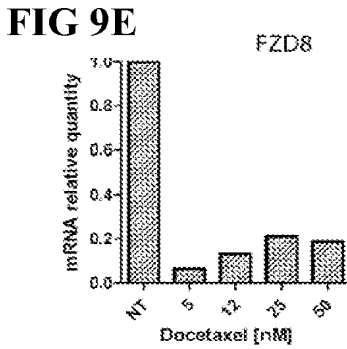
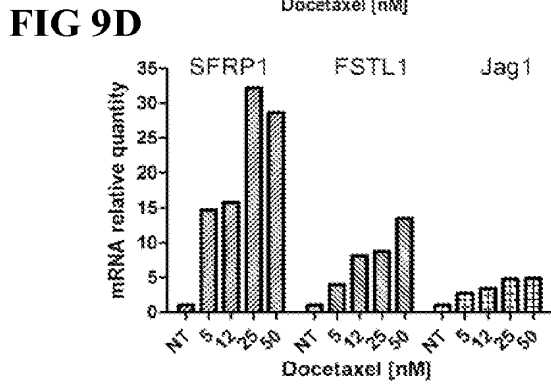
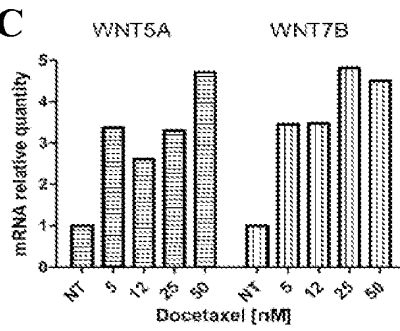
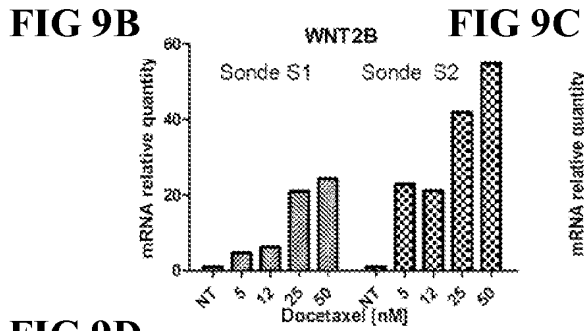
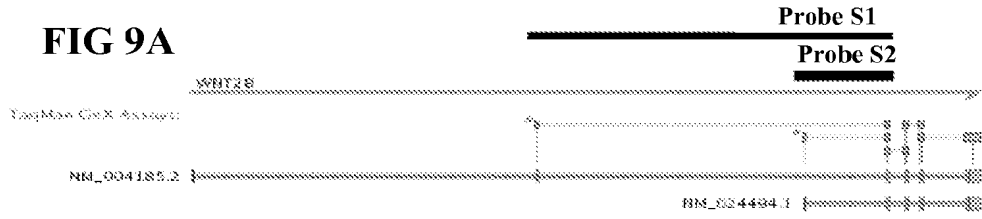


FIG 8B







**PARTIAL EUROPEAN SEARCH REPORT**

Application Number

which under Rule 63 of the European Patent Convention EP 08 30 5634 shall be considered, for the purposes of subsequent proceedings, as the European search report

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (IPC)
X	WO 2005/062788 A (AVALON PHARMACEUTICALS INC [US]; WEIGLE BERND [DE]; EBNER REINHARD [US]) 14 July 2005 (2005-07-14) * page 2 - page 40 * -----	1-16	INV. C12Q1/68
X	WO 2005/017104 A (AVALON PHARMACEUTICALS INC [US]; WEIGLE BERND [DE]; EBNER REINHARD [US]) 24 February 2005 (2005-02-24) * page 4 - page 47 * -----	1-16	
X	MCDONALD S L ET AL: "Genomic changes identified by comparative genomic hybridisation in docetaxel-resistant breast cancer cell lines" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 41, no. 7, 1 May 2005 (2005-05-01), pages 1086-1094, XP025298046 ISSN: 0959-8049 [retrieved on 2005-05-01] * page 1086 - page 1093 * ----- -/--	1-16	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (IPC)
			C12Q
INCOMPLETE SEARCH			
<p>The Search Division considers that the present application, or one or more of its claims, does/do not comply with the EPC to such an extent that a meaningful search into the state of the art cannot be carried out, or can only be carried out partially, for these claims.</p> <p>Claims searched completely :</p> <p>Claims searched incompletely :</p> <p>Claims not searched :</p> <p>Reason for the limitation of the search: see sheet C</p>			
Place of search		Date of completion of the search	Examiner
Munich		23 April 2009	Brochado Garganta, M
<p>CATEGORY OF CITED DOCUMENTS</p> <p>X : particularly relevant if taken alone                      Y : particularly relevant if combined with another document of the same category                      A : technological background                      O : non-written disclosure                      P : intermediate document</p> <p>T : theory or principle underlying the invention                      E : earlier patent document, but published on, or after the filing date                      D : document cited in the application                      L : document cited for other reasons                      .....                      &amp; : member of the same patent family, corresponding document</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (P/04E07)



PARTIAL EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number  
EP 08 30 5634

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (IPC)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	
A	WO 03/097801 A (AVALON PHARMACEUTICALS [US]; EBNER REINHARD [US]) 27 November 2003 (2003-11-27) * the whole document * -----	1-16	
A	WO 2008/010101 A (SANOFI AVENTIS [DE]; BLANC VERONIQUE [FR]; FROMOND CLAUDIA [FR]; PARKE) 24 January 2008 (2008-01-24) * the whole document * -----	1-16	
A	WO 96/32387 A (RHONE POULENC RORER SA [FR]; BOUCHARD HERVE [FR]; COMMERCON ALAIN [FR]) 17 October 1996 (1996-10-17) * the whole document * -----	1-16	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (IPC)

1  
EPO FORM 1503 (03.02) (P04C:10)



**INCOMPLETE SEARCH  
SHEET C**

Application Number  
EP 08 30 5634

Claim(s) searched incompletely:  
1-16 (all partially)

Reason for the limitation of the search (non-patentable invention(s)):

Moreover, claim 1 is not industrial applicable as the term "providing a biological sample from the subject" could fall within the Article 53 (c) EPC - Method for treatment of the human or animal body by surgery

-----

Further limitation of the search

Claim(s) searched incompletely:  
1-16

Reason for the limitation of the search:

Claim 1 relates to a method for predicting or monitoring whether a patient affected by a cancer is responsive to a treatment with a molecule of the taxoid family, wherein the expression level of at least 5 genes selected from tables 1 and 2, which encompass a enlarged number of genes and gene combinations. This claim relates thus, to an exceedingly high number of possible gene combinations. This imposes a severe and undue burden on establishing the wished scope of the claim. Thus, claim 1 lacks clarity to such an extend that a meaningful search of the whole claimed subject-matter could not be carried out. Consequently the search was limited to the first 5 genes mentioned in the claim, i.e. RPIB9, CXCL2, AL137761, TFPI2, THC2051204.

The same limitation applies for claims 2-9.

The same reasoning as for claim 1, applies as well for the other independent claims

- claim 10, relating to a kit
- claim 11, relating to a DNA chip
- claims 13, 14 and 15 relating to a method for screening or identifying a compound

The same limitation applies to dependent claims 12 and 16.

ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT  
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 08 30 5634

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

23-04-2009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005062788 A	14-07-2005	NONE	
WO 2005017104 A	24-02-2005	NONE	
WO 03097801 A	27-11-2003	AU 2003241456 A1	02-12-2003
WO 2008010101 A	24-01-2008	AR 061911 A1	01-10-2008
		AU 2007274738 A1	24-01-2008
		CL 20852007 A1	18-04-2008
		EC SP099074 A	27-02-2009
		EP 2044122 A2	08-04-2009
		UY 30492 A1	29-02-2008
WO 9632387 A	17-10-1996	AR 002041 A1	07-01-1998
		AT 193533 T	15-06-2000
		AU 5652296 A	30-10-1996
		DE 69608680 D1	06-07-2000
		DE 69608680 T2	19-10-2000
		DK 820448 T3	21-08-2000
		EP 0820448 A1	28-01-1998
		ES 2148758 T3	16-10-2000
		FR 2732968 A1	18-10-1996
		GR 3033591 T3	29-09-2000
		IL 117878 A	19-03-2001
		JP 11503443 T	26-03-1999
		PT 820448 E	29-09-2000
		US 5906990 A	25-05-1999
		ZA 9602900 A	30-07-1996

EPO FORM P0459

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82



REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

*This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.*

**Patent documents cited in the description**

- WO 2006062811 A [0004]

**Non-patent literature cited in the description**

- **Patterson et al.** *Oncogene*, 2006, vol. 25, 6113-6122 [0003]
- **Sallman et al.** *Mol. Can. Ther.*, 2007, vol. 6, 2938-2947 [0003]
- **Lo Nigro et al.** *BJU Int.*, 2008, vol. 102, 622-7 [0003]
- **Hennenfent ; Govindan.** *Annals of Oncology*, 2006, vol. 17, 735-749 [0024]



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

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : C07D 305/14, A61K 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/30355
		(43) Date de publication internationale: 3 octobre 1996 (03.10.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00440

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

(30) Données relatives à la priorité:

95/03545	27 mars 1995 (27.03.95)	FR
95/15381	22 décembre 1995 (22.12.95)	FR

(71) Déposant: RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs: BOUCHARD, Hervé; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). BOURZAT, Jean-Dominique; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).

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

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

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

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

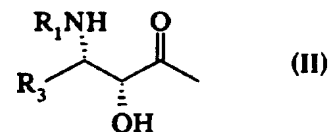
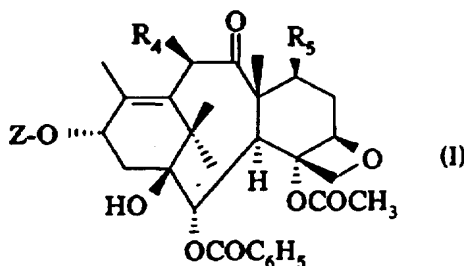
(54) Titre: NOUVEAUX TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

## (57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof, and pharmaceutical compositions containing same, are disclosed. In general

formula (I), Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R<sub>1</sub> is an optionally substituted benzoyl radical or a thenoyl or furoyl radical, a radical R<sub>2</sub>-O-CO-, where R<sub>2</sub> is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally

substituted phenyl or heterocyclyl radical, R<sub>3</sub> is an aromatic heterocyclic alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl or naphthyl radical, R<sub>4</sub> is an optionally substituted alkoxy, alkenyloxy or alkynyloxy radical or a cycloalkyloxy or cycloalkenyloxy radical, and R<sub>5</sub> is an optionally substituted alkoxy, alkenyloxy or alkynyloxy radical or a cycloalkyloxy or cycloalkenyloxy radical. The novel products of general formula (I), wherein Z is a radical of general formula (II), have remarkable antitumoral and antilukaemic properties.



(II)

**(57) Abrégé**

Nouveaux taxoïdes de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué ou un radical thénoyle ou furoyle un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle, R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle, naphthyle ou hétérocyclique aromatique, R<sub>4</sub> représente un radical alcoxy, alcényloxy, alcynyloxy éventuellement substitué ou un radical cycloalcoyloxy ou cycloalcényloxy, et R<sub>5</sub> représente un radical alcoxy, alcényloxy, alcynyloxy éventuellement substitué ou un radical cycloalcoyloxy ou cycloalcényloxy. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

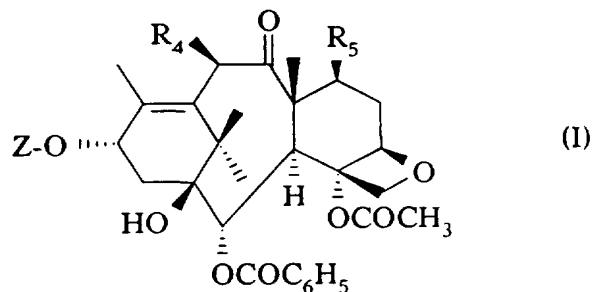
**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

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

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

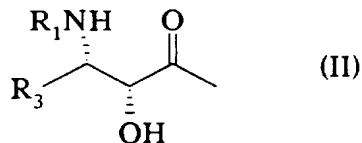
NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



5 dans laquelle

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



dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou  
10 plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes  
d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy  
contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un  
radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente :

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

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

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

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

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

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles,

$R_4$  représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 4 à 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phényl-alcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

$R_5$  représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 2 à 4 atomes de carbone, ou par un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phényl-alcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés par  $R_3$  sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -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, 5 aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluoro-méthyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles 10 contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par  $R_3$  sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène 15 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, 20 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, 25 dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence les radicaux  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent des radicaux alcoxy droits ou ramifiés contenant 1 à 6 atomes de carbone 30 éventuellement substitués par un radical méthoxy, éthoxy, éthylthio, carboxy, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, cyano, carbamoyle, N-méthyl-carbamoyle,

N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle, N-pyrrolidino-carbonyle ou N-pipéridinocarbonyle.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical tert-butyle et R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical alcoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

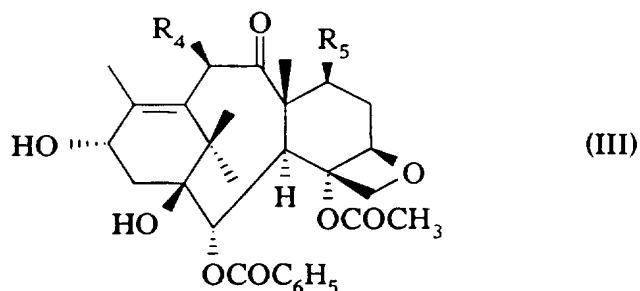
Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical tert-butyle et R<sub>3</sub> représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical méthoxy, éthoxy ou propoxy.

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

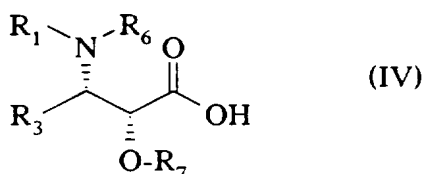
Selon la présente invention, les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale :



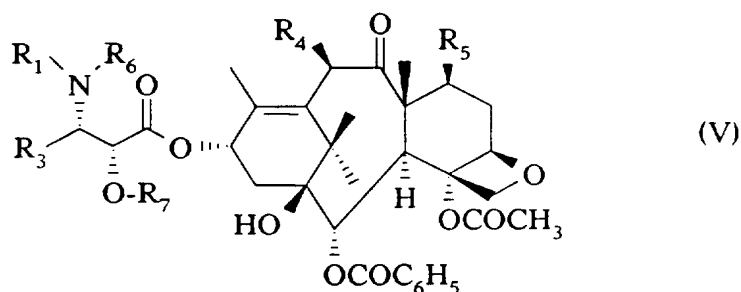
6



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



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



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

- 15 L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (IV) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre  $-10$  et  $90^\circ\text{C}$ .

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

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C.

De préférence, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons.

Lorsque R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>7</sub> représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, β-triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyle ou tétrahydropyrannyle.

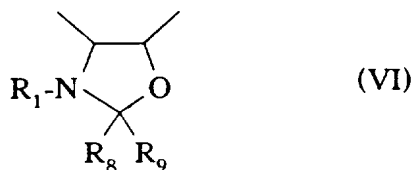
Lorsque R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

Le remplacement des groupements protecteurs R<sub>7</sub> et/ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

1) lorsque R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques

halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C, ou au moyen d'une source d'ions fluorures tel qu'un complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ou par hydrogénation catalytique,

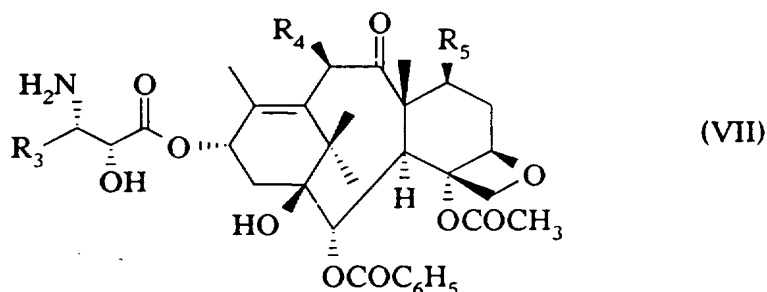
2) lorsque R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



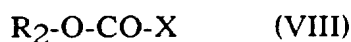
dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme précédemment, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie 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<sub>8</sub> 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<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le remplacement du groupement protecteur formé par R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, de la manière suivante :

a) lorsque R<sub>1</sub> représente un radical tert-butoxycarbonyle, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R<sub>8</sub> représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique

éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



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



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

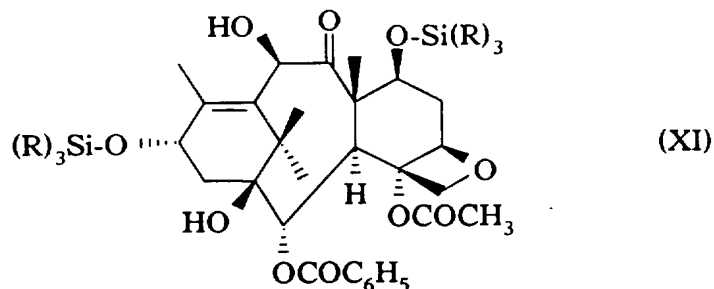
De préférence, le produit de formule générale (V) est traité par l'acide formique à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$  pour fournir le produit de formule générale (VII).

De préférence, l'acylation du produit de formule générale (VII) au moyen  
 15 d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle ou de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale (VIII) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en  
 20 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  $50^\circ\text{C}$ , de préférence voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

b) lorsque  $R_1$  représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thényle ou furoyle ou un radical  $R_2O-CO-$  dans lequel  $R_2$  est défini comme  
 25 précédemment,  $R_8$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant



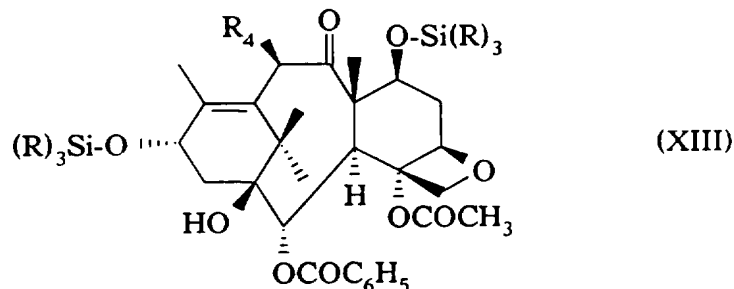
11



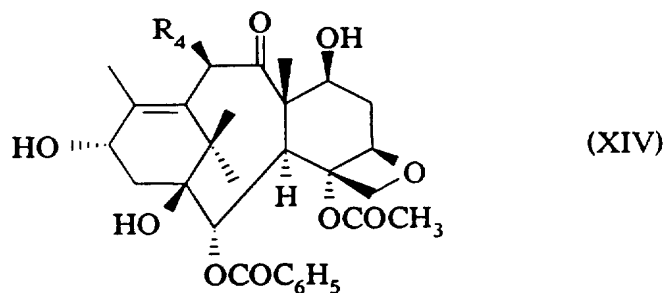
dans laquelle R est défini comme précédemment, puis action d'un produit de formule générale :



- 5 dans laquelle  $R'_4$  représente un radical tel que  $R'_4-O$  est identique à  $R_4$  défini comme précédemment et  $X_1$  représente un reste d'ester réactif tel qu'un reste d'ester sulfurique ou sulfonique ou un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule générale :



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



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



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

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

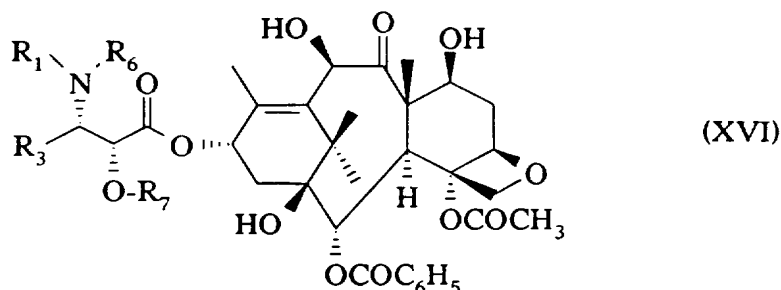
Généralement, l'action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale (XI), est effectuée, après métallation de la fonction hydroxy en position 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, un amidure de métal alcalin tel que l'amidure de lithium ou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

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

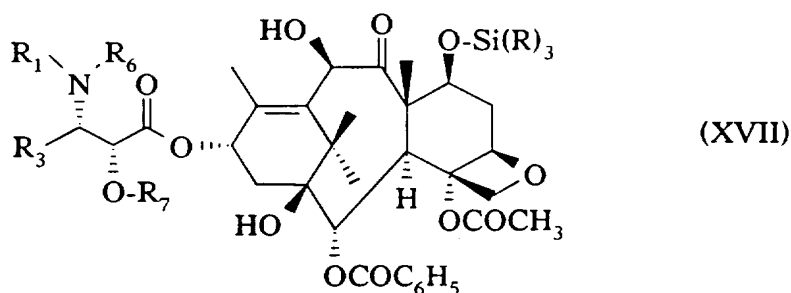
Généralement l'action d'un produit de formule générale (XV) sur un produit de formule générale (XIV) s'effectue dans les conditions indiquées précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale (XI).

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II),  $R_4$  est défini comme précédemment et

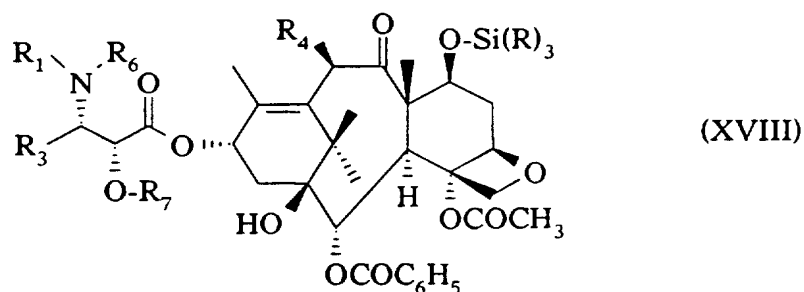
R<sub>5</sub> est défini comme précédemment, peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment par silylation en position 7 au moyen d'un produit de formule générale (X) pour obtenir un produit de formule générale :

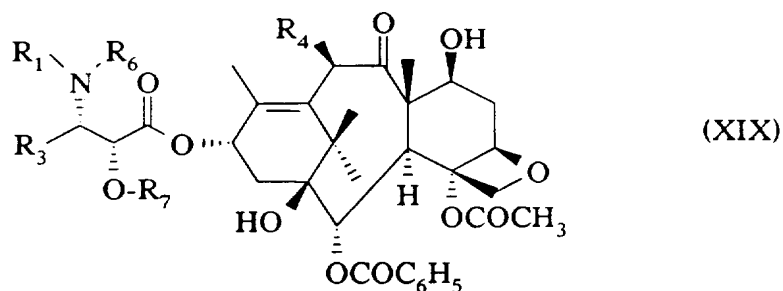


dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment, qui est fonctionnalisé en position 10 au moyen d'un produit de formule générale (XII) pour donner un produit de formule générale :



dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment dont le groupement protecteur silylé est remplacé par un atome d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :

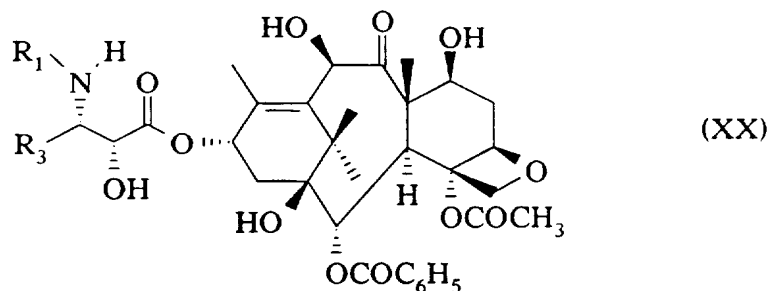




qui, par action d'un produit de formule générale (XV) conduit au produit de formule générale (V) dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour donner un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

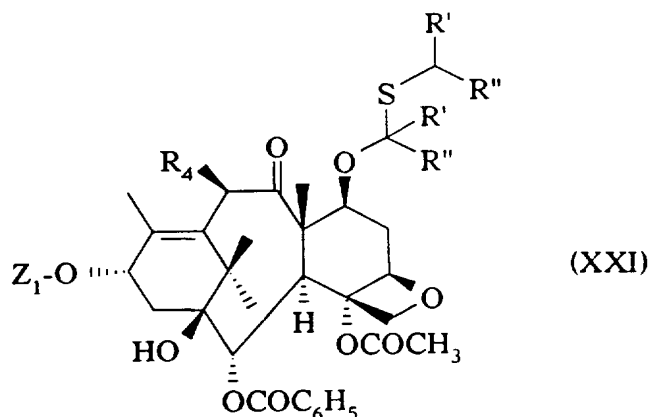
Les réactions de silylation, de fonctionnalisation et de remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène sont effectuée dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus.

Les produits de formule générale (XVI) peuvent être obtenus dans les conditions décrites dans le brevet européen EP 0336 841 et les demandes internationales PCT WO 92/09589 et WO 94/07878 ou à partir des produits de formule générale :

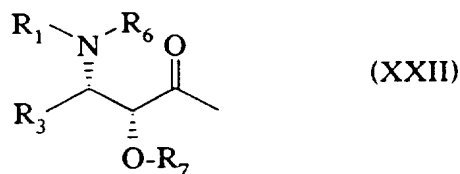


dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  sont définis comme précédemment selon les méthodes connues de protection de la fonction hydroxy de la chaîne latérale sans toucher au reste de la molécule.

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

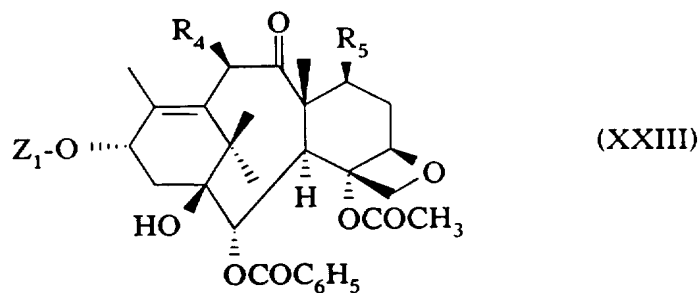


dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment,  $R'$  et  $R''$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, alcynyle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3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



10

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme précédemment et, pour obtenir un produit de formule générale :



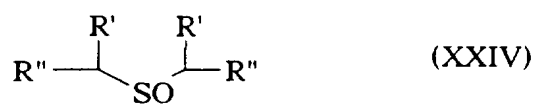
suivie, lorsque  $Z_1$  représente un radical de formule générale (XXII), c'est-à-dire lorsque le produit de formule générale (XXIII) est identique au produit de formule

15

générale (V), du remplacement des groupements protecteurs représentés par R<sub>6</sub> et/ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène dans les conditions décrites précédemment.

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

- 5 Selon l'invention, le produit de formule générale (XXI) dans laquelle Z<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment peut être obtenu par action d'un sulfoxyde de formule générale :



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

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

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

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

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

- 25 In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de

formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 30 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides. Plus particulièrement, in vivo, sur le mélanome B16, le produit de formule générale (I) pour lequel R<sub>1</sub> représente un radical tert.butoxycarbonyl, R<sub>3</sub> représente un radical phényle et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un radical méthoxy présente un log cell kill de 2,9 alors que le produit de formule générale (I) pour lequel R<sub>1</sub> représente un radical tert.butoxycarbonyl, R<sub>3</sub> représente un radical phényle et R<sub>4</sub> représente un radical méthoxy et R<sub>5</sub> représente un radical hydroxy, décrit dans Tetrahedron Letters, 35, 5543 (1994) présente un log cell kill de 0,7.

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

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

#### EXEMPLE 1

A une suspension contenant 217,8 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11, 200 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5 (2R,4S,5R) et 50 mg de tamis moléculaire 4 $\text{Å}$  en poudre dans 2 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 126 mg de

dicyclohexylcarbodiimide, puis 14 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, pendant 16 heures puis concentrée à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à  
5 pression atmosphérique sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 10-90 à 40-60 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. 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 271,8 mg de tert-  
10 butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ .20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> avec quelques gouttes de CD<sub>3</sub>OD d<sub>4</sub> ;  
15 déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,02 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,10 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,17 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,63 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,65 à 1,85 et 2,60 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,78 (mf, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,02 et 2,15 (2 dd, J = 14 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,14 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 3,22 et 3,35 (2 s, 3H chacun : OCH<sub>3</sub>) ; 3,64 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 3,73 (mt, 1H : H en 7) ; 3,76 (s, 3H :  
20 ArOCH<sub>3</sub>) ; 4,06 et 4,16 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,53 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,67 (s, 1H : H en 10) ; 4,85 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,36 (mt, 1H : H en 3') ; 5,52 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,07 (mt, 1H : H en 13) ; 6,33 (mf, 1H : H en 5') ; 6,88 (d, J = 8, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,25 à 7,40 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>) ; 7,43 (t, J = 7,5, 2H :  
25 OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,58 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 7,96 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Une solution de 446,3 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 11,6 cm<sup>3</sup>  
30 d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est maintenue sous agitation à une température voisine de 0°C pendant 16 heures sous atmosphère d'argon. Le mélange

réactionnel est alors dilué avec 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 5cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 424,2 mg d'un solide jaune pâle que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince [12 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 1 mm, dépôt en solution dans un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes), en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes)]. Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 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 126 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue couleur ivoire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire  $[\alpha]_{D_{20}}^D = -32,9$  (c = 0,5 ; méthanol)
- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,23 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,25 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,39 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,70 (s, 1H : OH en 1) ; 1,75 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,82 et 2,72 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,91 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,31 (AB limite, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,39 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,33 et 3,48 (2 s, 3H chacun : OCH<sub>3</sub>) ; 3,48 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,85 (d, J = 7, 1H : H 3) ; 3,88 (dd, J = 11 et 7, 1H : H 7) ; 4,20 et 4,33 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,65 (mt, 1H : H en 2') ; 4,83 (s, 1H : H en 10) ; 5,00 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,30 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,47 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,66 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,24 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 (ou 7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy 10-désacétoxy-baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 500 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dans 5 cm<sup>3</sup> d'iodométhane et 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute par portions 86 mg d'hydrure de sodium à 50 %  
5 en poids dans l'huile de vaseline. Après 45 minutes à une température voisine de 0°C, le mélange réactionnel est dilué par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 8 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après décantation, la phase organique est lavée avec deux fois 8 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis 8 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite  
10 (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 570 mg d'un solide jaune pâle que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et  
15 concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 380 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> avec quelques gouttes de CD<sub>3</sub>OD d<sub>4</sub> ;  
20 déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,03 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,11 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,65 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,72 et 2,67 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,05 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,21 (AB limite, J = 14 et 9, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,25 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,26 et 3,40 (2 s, 3H chacun : OCH<sub>3</sub>) ; 3,85 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 3,89 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; 4,12 et 4,25 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub>  
25 en 20) ; 4,78 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 4,83 (s, 1H : H en 10) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,53 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,43 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,56 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,05 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 (ou 10 $\beta$ -méthoxy 10-désacétoxy-baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 3,62 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-  
5 1 $\beta$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute lentement 50 cm<sup>3</sup> de complexe fluorure d'hydrogène-triéthylamine (3HF.Et<sub>3</sub>N). Après 48 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est versé sur une suspension de 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse sursaturée  
10 en hydrogénocarbonate de sodium maintenue à une température voisine de 0°C. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite avec trois fois 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis deux fois 80 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C.  
15 On obtient ainsi 3,45 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 35 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à  
20 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 1,97 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,19 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,48 (d, J = 8,5, 1H : OH en 13) ; 1,70 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,81 et 2,61 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,09 (d, J = 5, 1H : OH en 7) ; 2,11 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,30 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,32 (d, J = 9, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,48 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,97 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,18 et 4,33 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,31 (mt, 1H : H en 7) ; 4,93 (mt, 1H : H en 13) ; 4,99 (s, 1H : H en 10) ; 5,01 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,66



(d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 (ou 10 $\beta$ -méthoxy 10-désacétoxy 7,13-bistréthylsilyl-baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 5 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 25 cm<sup>3</sup> d'iodométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute par portions 375 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. La solution est maintenue sous agitation pendant 45 minutes à une température voisine de 0°C, puis pendant 5 heures 30 minutes à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est de nouveau refroidi à une température voisine de 0°C, et l'on ajoute par portions 125 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 1 heure à 20°C, puis 18 heures à 5°C, le mélange réactionnel est dilué par addition de 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, versé sur 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté, et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 5,15 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 300 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>. 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 3,62 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (600 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,58 et 0,69 (2 mts, 6H chacun : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 0,97

et 1,04 (2 t, J = 7,5, 9H chacun : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,15 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,18 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,68 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,89 et 2,48 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,04 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,15 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,29 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,40 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,83 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,15  
5 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,43 (dd, J = 11 et 7, 1H : H en 7) ;  
4,91 (s, 1H : H en 10) ; 4,96 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,01 (t large, J = 9, 1H :  
H en 13) ; 5,62 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,46 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ;  
7,60 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en  
ortho).

10 L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9  
bistriéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 (ou 10-désacétyl 7,13-bistriéthylsilyl-baccatine  
(III) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 14 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20  
tétrahydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$  oxo-9 taxène-11 (10-désacétyl-baccatine III) dans  
15 50 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température  
voisine de 20°C, on ajoute 10,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de triéthylsilyle. Après 17 heures à  
une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est porté à une température  
voisine de 115°C, puis on ajoute 10,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de triéthylsilyle. Après 3  
heures 15 minutes à une température voisine de 115°C, le mélange réactionnel est  
20 ramené jusqu'à une température voisine de 20°C, dilué avec 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle  
et 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 2 fois  
50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec  
50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de  
magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite  
25 (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 63,1 g d'une huile  
brune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 800 g de  
silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 7 cm de diamètre (gradient  
d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 5-95 en volumes) en  
recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché  
30 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant  
2 heures. On obtient ainsi 9,77 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20

dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,55 et 0,68 (2 mts, 6H chacun :  $\text{CH}_2$  éthyle) ; 0,94 et 1,03 (2 t, J = 7,5, 9H chacun :  $\text{CH}_3$  éthyle) ; 1,08 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,17 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,73 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,91 et 2,57 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,04 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,12 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 2,30 (s, 3H :  $\text{COCH}_3$ ) ; 3,88 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,27 (d, J = 1, 1H : OH en 10) ; 4,40 (dd, J = 11 et 7, 1H : H en 7) ; 4,95 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 4,95 (mt, 1H : H en 13) ; 5,16 (d, J = 1, 1H : H en 10) ; 5,60 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,46 (t, J = 7,5, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

## EXEMPLE 2

- 15 340 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sont dissous dans 8 cm<sup>3</sup> d'une solution éthanolique 0,1N d'acide chlorhydrique à 1 % d'eau. La solution ainsi obtenue est agitée pendant 13 heures à une température voisine de 20°C puis pendant 80 heures à 20 4°C et additionnée de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est séparée par décantation et lavée successivement par 3 fois 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 300 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur 25 plaques [(gel de 1mm d'épaisseur, plaques de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)] par fractions de 80 mg (4 plaques). Après localisation aux rayons U.V. de la zone correspondant au produit recherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30 40°C. On obtient une meringue blanche que l'on repurifie selon la même technique [(3

plaques : 20 x 20 x I mm; éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)]. On obtient ainsi 205 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont  
5 les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_{20}^D = -33$  (c = 0,5 ; méthanol).

- spectre de R.M.N. :  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) . 1,23 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,25 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,39 [s, 9H :  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ] ; 1,70 (s, 1H :  $-\text{OH}$  en 1) ; 1,75 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,82 et 2,72 (2 mts, 10 1H chacun :  $-\text{CH}_2$  en 6) ; 1,91 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$ ) ; 2,31 (AB limite, 2H :  $-\text{CH}_2$  en 14) ; 2,39 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$ ) ; 3,33 et 3,48 (2 s, 3H chacun :  $-\text{OCH}_3$ ) ; 3,48 (mt, 1H : OH 2') ; 3,85 (d, J = 7, 1H :  $-\text{H}$  en 3') ; 3,88 (dd, J = 11 et 7, 1H :  $-\text{H}$  en 7) ; 4,20 et 4,33 (2 d, J = 8,5, 1H chacun :  $-\text{CH}_2$  en 20) ; 4,65 (mt, 1H :  $-\text{H}$  en 2') ; 4,83 (s, 1H :  $-\text{H}$  en 10) ; 5,00 (d large, J = 10, 1H :  $-\text{H}$  en 5) ; 5,30 (d large, J = 10, 1H :  $-\text{H}$  en 3') ; 5,47 15 (d, J = 10, 1H :  $-\text{CONH}-$ ) ; 5,66 (d, J = 7, 1H :  $-\text{H}$  en 2) ; 6,24 (t large, J = 9, 1H :  $-\text{H}$  en 13) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H :  $-\text{C}_6\text{H}_5$  en 3') ; 7,52 [t, J = 7,5, 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 3 et H en 5)] ; 7,63 [t, J = 7,5, 1H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 2 et H en 6)].

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

A une solution de 1 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4  
oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20  
hydroxy-1 $\beta$  bis(méthylthiométhoxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 100 cm<sup>3</sup>  
25 d'éthanol anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 100 cm<sup>3</sup> d'une suspension éthanolique de nickel activé selon Raney (obtenue à partir de 80 cm<sup>3</sup> de la suspension aqueuse commerciale à environ 50 % par lavage successifs, jusqu'à un pH voisin de 7, par 15 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et par 5 fois 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol). Le milieu réactionnel est maintenu sous  
30 agitation pendant 24 heures à une température voisine de 20°C puis filtré sur verre

fritté. Le verre fritté est lavé par 4 fois 80 cm<sup>3</sup> d'éthanol, les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 710 mg d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 6 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 350 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

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

A une solution de 3,1 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  en solution dans 102 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 2,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 7,55 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 7 jours à une température voisine de 20°C puis versé dans un mélange de 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On additionne ensuite sous bonne agitation 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium jusqu'à un pH voisin de 7. Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on réextrait la phase aqueuse par 2 fois 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 5,2 g d'une huile jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur 200 g de silice (0,063-0,4 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes)] en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>.

Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 1,25 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  bis(méthylthiométhoxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

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

Une solution de 5,1 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> de méthanol et de 100 cm<sup>3</sup> d'acide acétique est chauffée, sous agitation et sous atmosphère d'argon, jusqu'à une température voisine de 60°C, puis additionnée de 10 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 15 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 2 fois 15 cm<sup>3</sup> de méthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est additionné de 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et de 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séparée par décantation et lavée successivement par 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et par 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,1 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

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

oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé dans les conditions décrites dans le brevet WO 94/07878.

### EXEMPLE 3

A une suspension contenant 135 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-  
5 5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11, 120 mg d'acide  
tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-  
5-(2R,4S,5R) et 50 mg de tamis moléculaire 4 $\text{Å}$  en poudre dans 1 cm<sup>3</sup> de toluène  
anhydre, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 76 mg de  
dicyclohexylcarbodiimide, puis 8,5 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. La  
10 suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C sous atmosphère  
d'argon pendant 1 heure puis purifiée par dépôt direct sur une colonne de  
chromatographie à pression atmosphérique sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm)  
contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate  
d'éthyle-dichlorométhane de 2-98 à 10-90 en volumes) en recueillant des fractions de  
15 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées  
à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi  
320,6 mg d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie préparative sur  
couche mince : 10 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm,  
dépôt en solution dans le dichlorométhane, en éluant par un mélange méthanol-  
20 dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution des zones correspondants aux  
produits principaux par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes),  
filtration sur coton, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à  
une température voisine de 40°C, on obtient 47,7 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$   
époxy-5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous  
25 forme d'un solide crème et 37 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2  
phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$   
époxy-5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous  
forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (600 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; à une température de 333°K ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,09 (s, 9H :  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 1,19 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,21 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,27 (t, J = 7, 3H :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 1,43 (s, 1H : OH en 1) ; 1,62 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,68 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,77 et 2,63 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 1,86 (s, 3H :  $\text{COCH}_3$ ) ; 2,13 et 2,22 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,27 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,45 et 3,68 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; 3,76 (d, J = 7, 1H : H 3) ; 3,81 (s, 3H :  $\text{ArOCH}_3$ ) ; 3,85 (dd, J = 11 et 7, 1H : H en 7) ; 4,13 et 4,23 (2 d, J = 8,5, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,58 (d, J = 4,5, 1H : H en 2') ; 4,83 (s, 1H : H en 10) ; 4,90 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,46 (d, J = 4,5, 1H : H en 3') ; 5,60 (d, J = 7 Hz, 1H : H 2) ; 6,13 (t large, J = 9 Hz, 1H : H 13) ; 6,38 (s, 1H : H 5') ; 6,92 (d, J = 8,5, 2H : H aromatiques en ortho du  $\text{OCH}_3$ ) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 9H : H aromatiques en 3' - H aromatiques en méta du  $\text{OCH}_3$  et  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,59 (t, J = 7,5, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

15 Une solution de 48 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 0,5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 0,004 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré à 37 % est maintenue sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 1,5 heures sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors purifié par chromatographie préparative sur couche mince : dépôt du mélange réactionnel brut sur 5 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (4-96 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur coton, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 28,5 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue couleur ivoire dont les caractéristiques sont les  
25  
30 suivantes :



- spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H: (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz): 1,22 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,25 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,32 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,38 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,73 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,80 et 2,70 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,88 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ;  
5 2,30 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,38 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,31 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,44 (mf, 1H : OH en 2') ; 3,50 et 3,70 (2 mts, 1H chacun : OCH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 3,84 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 3,87 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; 4,18 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,64 (mt, 1H : H en 2') ; 4,90 (s, 1H : H en 10) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H :  
10 CONH) ; 5,64 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,22 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

L'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 éthoxy-10β dihydroxy-1β,13α  
15 méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 (ou éthoxy-10β méthoxy-7β désacétoxy-10 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 235 mg d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1β,7β,13α éthoxy-10β oxo-9 taxène-11 dans 2,5 cm<sup>3</sup> d'iodométhane et 1 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une  
20 température voisine de 0°C, on ajoute par portions 43 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 30 minutes à une température voisine de 0°C, le mélange réactionnel est dilué par 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 6 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 8 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Après  
25 décantation, la phase organique est lavée avec trois fois 8 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis 8 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 268 mg d'un solide jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (gradient d'élution :  
30 acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 15-85 en volumes) en recueillant des

fractions de 10 cm<sup>3</sup>. 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 380 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 - spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>3</sub>OD d<sub>4</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,99 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,09 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,22 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,62 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,68 et 2,66 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 6) ; 2,03 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,13  
10 et 2,22 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,23 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,23 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; de 3,40 à 3,65 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 3,84 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 3,88 (dd, J = 10 et 6,5, 1H : H en 7) ; 4,10 et 4,23 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 20) ; 4,75 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 4,90 (s, 1H : H en 10) ; 4,97 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,51 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 7,42 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,53 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H :  
15 OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  éthoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 (ou éthoxy-10 $\beta$  désacétoxy-10 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

20 A une solution de 591 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  éthoxy-10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 9 cm<sup>3</sup> de complexe fluorure d'hydrogène-triéthylamine (3HF.Et<sub>3</sub>N). Après 21 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué  
25 avec 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et versé sur une suspension de 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse sursaturée en hydrogénocarbonate de sodium, maintenue à une température voisine de 0°C. Après dilution avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et décantation, la phase aqueuse est réextraite avec deux fois 20 cm<sup>3</sup> de diéthyléther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 20 cm<sup>3</sup>  
30 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de

magnésium, filtrées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 370 mg d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 35 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 (2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 236,2 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  éthoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,08 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,19 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,29 (t, J = 7,5, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,38 (d, J = 9, 1H : OH en 7) ; 1,59 (s, 1H : OH en 1) ; 1,69 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,82 et 2,62 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,02 (d, J = 5, 1H : OH en 13) ; 2,08 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,30 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,32 (d, J = 9, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,56 et 3,67 (2 mts, 1H chacun : OCH<sub>2</sub> éthyle) ; 3,98 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,18 et 4,33 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 20) ; 4,30 (mt, 1H : H 7) ; 4,90 (mt, 1H : H en 13) ; 4,99 (dd, J = 10 et 1,5, 1H : H en 5) ; 5,05 (s, 1H : H en 10) ; 5,66 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  éthoxy-10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 (ou éthoxy-10 $\beta$  désacétoxy-10 bistréthylsilyl-7,13 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 3 cm<sup>3</sup> d'iodoéthane et 4 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute par portions 93 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. La solution est maintenue sous agitation 17 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute par portions 93 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 50 minutes à

une température voisine de 20°C le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique décantée est lavée avec six fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,2 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 150 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 (2-98 puis 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que les produits recherchés sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 379,2 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle et 430 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  éthoxy-10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,57 et 0,70 (2 mts, 6H chacun : CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 0,97 et 1,03 (2 t, J = 7,5, 9H chacun : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,13 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,20 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,29 (t, J = 7,5, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthoxy en 10) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,66 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,89 et 2,58 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,03 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,13 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,30 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,53 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> de l'éthoxy en 10) ; 3,84 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,43 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; de 4,90 à 5,00 (mt, 2H : H en 13 et H en 5) ; 5,01 (s, 1H : H en 10) ; 5,61 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,10 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

#### EXEMPLE 4

A une suspension contenant 115 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11, 100 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) dans 1 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 65 mg de dicyclohexylcarbodiimide, puis 7 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'argon pendant 1 heure puis purifiée par dépôt direct sur une colonne de chromatographie à pression atmosphérique sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (gradient d'élution: acétate d'éthyle-dichlorométhane de 2-98 à 10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 276,2 mg d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie préparative sur couche mince : 10 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution des zones correspondants aux produits principaux par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur coton, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 84,8 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,97 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,07 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,19 (s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,50 à 1,80 (mt, 3H : OH en 1 et CH<sub>2</sub> central du propyle) ; 1,60 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,70 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,78 et 2,63 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,82 (mf, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,07 et 2,19 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,26 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,30 et 3,58 (2 mts, 1H chacun : OCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,73 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 3,81 (s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,81 (mt, 1H : H en 7) ; 4,09 et 4,23 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,57 (d, J = 4,5, 1H : H en

2') ; 4,79 (s, 1H : H en 10) ; 4,90 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,40 (mf, 1H : H en 3') ; 5,58 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,13 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,40 (mf étalé, 1H : H en 5') ; 6,92 (d, J = 8,5, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,30 à 7,60 (mt, 9H : H aromatiques en 3' - H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub> et OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

10 Une solution de 84 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 0,84 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 0,0071 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré à 37 % est maintenue sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 1 heure sous  
15 atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors purifié par chromatographie préparative sur couche mince : dépôt du mélange réactionnel brut sur 6 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, en éluant par un mélange méthanol-acétonitrile-dichlorométhane (3-7-90 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85  
20 en volumes), filtration sur coton, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 27 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont  
25 les suivantes :

- spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,99 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,22 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,25 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,38 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,69 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> central du propyle) ; 1,73 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,80 et 2,70 (2 mts, 1H  
30 chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,88 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,30 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,38 (s, 3H :

COCH<sub>3</sub>) ; 3,31 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,36 et 3,64 (2 mts, 1H chacun : OCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,44 (mf, 1H : OH en 2') ; 3,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 3) ; 3,87 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; 4,18 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,64 (mt, 1H : H en 2') ; 4,89 (s, 1H : H en 10) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,64 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,22 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11(ou (propyl-1)oxy-10 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  désacétoxy-10 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 165 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dans 1,7 cm<sup>3</sup> d'iodométhane et 1 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute par portions 30 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 30 minutes à une température voisine de 0°C, le mélange réactionnel est dilué par 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 7 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Après décantation, la phase organique est lavée avec trois fois 7 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis 7 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 224 mg d'un solide jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 20 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 15-85 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. 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 117,5 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,98 (t, J = 7, 3H :  $\text{CH}_3$  du propyle) ; 1,05 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,19 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; de 1,60 à 1,80 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  central du propyle) ; de 1,65 à 1,85 et 2,66 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 1,72 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,10 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; de 2,05 à 2,35 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 2,28 (s, 3H :  $\text{COCH}_3$ ) ; 3,32 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,45 et 3,65 (2 mts, 1H chacun :  $\text{OCH}_2$  du propyle) ; 3,92 (d, J = 7,5, 1H : H 3) ; 3,93 (dd, J = 11 et 6, 1H : H en 7) ; 4,16 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,90 (mt, 1H : H en 13) ; 4,94 (s, 1H : H en 10) ; 5,03 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,60 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,11 (d, J = 7,5, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  (propyl-1) oxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 (ou (propyl-1)oxy-10 $\beta$  désacétoxy-10 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

15 A une solution de 585 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 8,75 cm<sup>3</sup> de complexe fluorure d'hydrogène-triéthylamine (3HF.Et<sub>3</sub>N). Après 24 heures à une température voisine de 20°C, le mélange  
20 réactionnel est dilué avec 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et versé sur une suspension de 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse sursaturée en hydrogencarbonate de sodium, maintenue à une température voisine de 0°C. Après dilution avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et décantation, la phase aqueuse est réextraite avec deux fois 20 cm<sup>3</sup> de diéthyléther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau  
25 distillée, 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 500 mg  
30 d'une meringue jaune pâle que l'on purifie 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 (2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le



produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 373,8 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,95 (t, J = 7, 3H :  $\text{CH}_3$  du propyle) ; 1,06 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,22 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,45 (d, J = 7,5, 1H : OH en 7) ; de 1,60 à 1,80 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  central du propyle) ; 1,67 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,83 et 2,62 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,05 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,05 (mt, 1H : OH en 13) ; 2,27 (AB limite, 2H :   
10  $\text{CH}_2$  en 14) ; 2,28 (s, 3H :  $\text{COCH}_3$ ) ; 3,40 et 3,57 (2 mts, 1H chacun :  $\text{OCH}_2$  du propyle) ; 3,97 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,28 (mt, 1H : H en 7) ; 4,90 (mt, 1H : H en 13) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,03 (s, 1H : H en 10) ; 5,65 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,00 (d, J =   
15 7,5, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 (ou (propyl-1)oxy-10 $\beta$  désacétoxy-10 bistréthylsilyl-7,13 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 1 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-  
20 1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 3 cm $^3$  d'iodoéthane et 4 cm $^3$  de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute par portions 93 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. La solution est maintenue sous agitation 19 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute par portions 93 mg d'hydrure de sodium  
25 à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 3 heures à une température voisine de 20°C le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm $^3$  d'acétate d'éthyle, 10 cm $^3$  d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique décantée est lavée avec six fois 10 cm $^3$  d'eau distillée, puis 10 cm $^3$  d'une solution aqueuse saturée  
30 concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C.

On obtient ainsi 1,32 g d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 150 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 (2-98 puis 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>.

- 5 Les fractions ne contenant que les produits recherchés sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 376,3 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle et 395,3 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9
- 10 bistréthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,57 et 0,70 (2 mts, 6H chacun : CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 0,94 et 1,03 (2 t, J = 7,5, 9H chacun : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 0,94 (t, J = 7,5, 3H : CH<sub>3</sub> du
- 15 propyle) ; 1,14 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,21 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,67 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,69 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> central du propyle) ; 1,88 et 2,48 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,03 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,13 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,30 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,40 (mt, 2H : OCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,84 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,44 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ;
- 20 4,96 (d large, J = 10 Hz, 1H : H 5) ; 4,97 (s, 1H : H 10) ; 4,99 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 5,62 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,10 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

- Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un
- 25 radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou
- 30 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 émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants. Cependant, les compositions peuvent aussi se présenter sous forme de comprimés, de pilules, de poudres ou de granulés administrables par voie orale.

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

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions  
5 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  
10 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  
15 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  
20 produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de  
25 manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ ) 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 mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des  
30 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 vindésine, des  
5 épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées telles que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les  
10 supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes 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  
15 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  
20 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  
25 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  
30 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  
5 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 influencer sur l'efficacité du traitement.

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

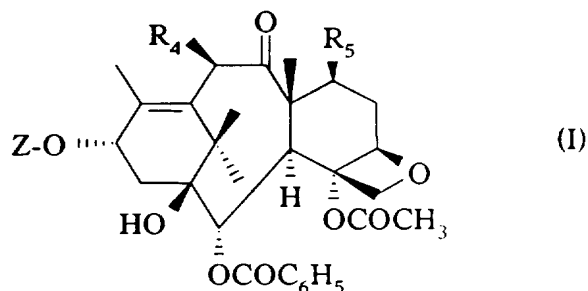
#### EXEMPLE

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL 620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique.

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

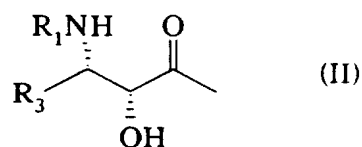
REVENDICATIONS

1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle :

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



dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes  
10 d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente :

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

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

5 atomes de carbone,

- un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux

10 furyle et thiényle,

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

R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou

15 ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-

20 amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,

25 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres

30 radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles



contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphyles,

$R_4$  représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 4 à 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

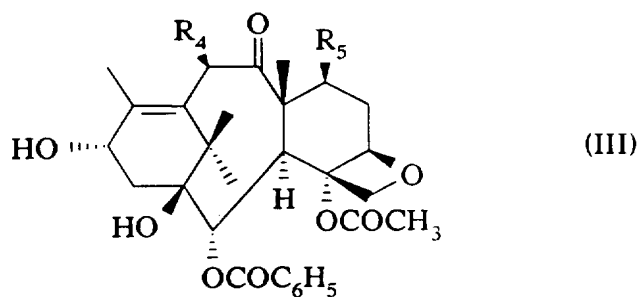
$R_5$  représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée (éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 2 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de

carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

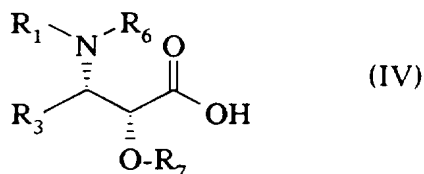
2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical tert-butyle et R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical tert-butyle et R<sub>3</sub> représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical méthoxy, éthoxy ou propoxy.

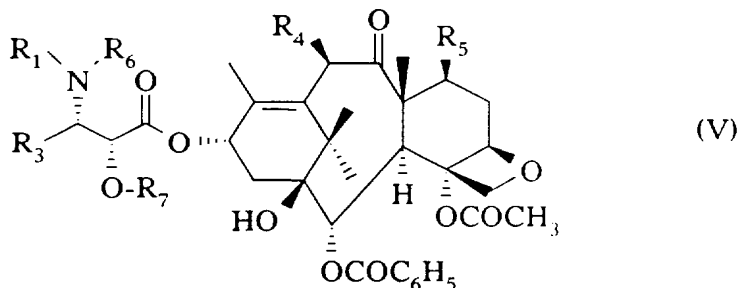
4 - Procédé de préparation des taxoïdes selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



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



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



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

15 5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) en présence d'un agent de condensation et d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre  $-10$  et  $90^\circ\text{C}$ .

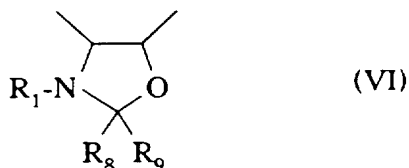
6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre  $0$  et  $90^\circ\text{C}$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

20 7 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'halogénure ou

sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 80°C.

8 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on remplace les  
5 groupements protecteurs R<sub>6</sub> et/ou R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène en opérant, selon leur nature de la manière suivante :

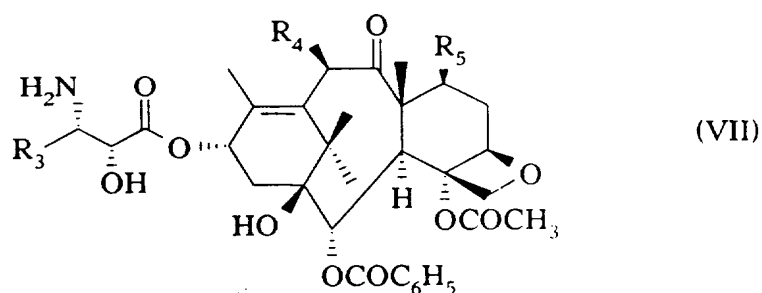
- 1) lorsque R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène au moyen d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en  
10 mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C, ou au moyen d'une source d'ions fluorures tel qu'un complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ou par hydrogénation catalytique,
- 15 2) lorsque R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons de formule générale :



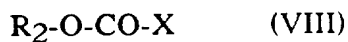
- dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme précédemment, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de  
20 carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la 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  
25 de carbone, ou bien R<sub>8</sub> 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<sub>9</sub> représente un

atome d'hydrogène, ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, on remplace le groupement protecteur formé par R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène en opérant, selon les significations de R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, de la manière suivante :

- 5 a) lorsque R<sub>1</sub> représente un radical tert-butoxycarbonyle, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien R<sub>8</sub> représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, on traite l'ester de formule  
10 générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool pour obtenir le produit de formule générale :



- dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, que l'on acyle au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement  
15 substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

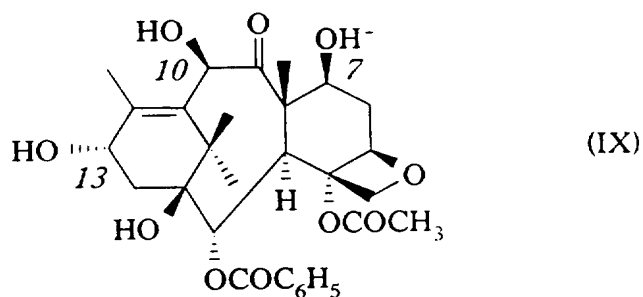


- dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un reste -O-R<sub>2</sub> ou -O-CO-O-R<sub>2</sub>, pour obtenir un produit de formule  
20 générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II),

- b) lorsque R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thényle ou furoyle ou un radical R<sub>2</sub>O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> est défini comme précédemment, R<sub>8</sub> 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  
25 contenant 1 à 4 atomes de carbone et R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, on

remplace le groupement protecteur formé par R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C.

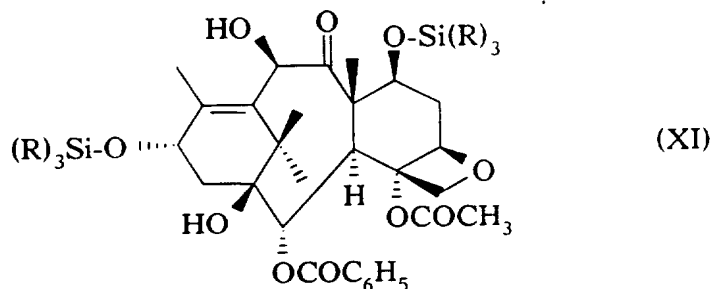
9 - Procédé de préparation d'un nouveau taxoïde selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un atome d'hydrogène, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on traite la 10-désacétyl-baccatine III de formule :



par un halogénure de silyle de formule générale :



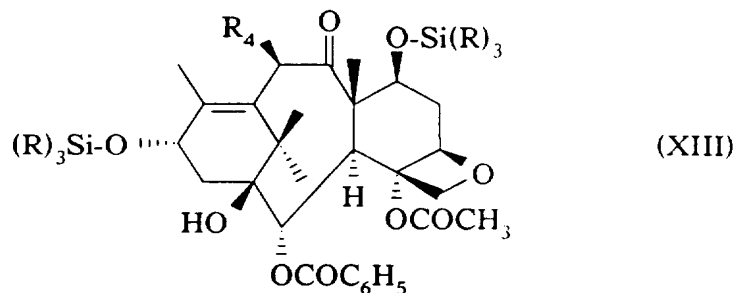
dans laquelle les symboles R, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle pour obtenir un produit de formule générale :



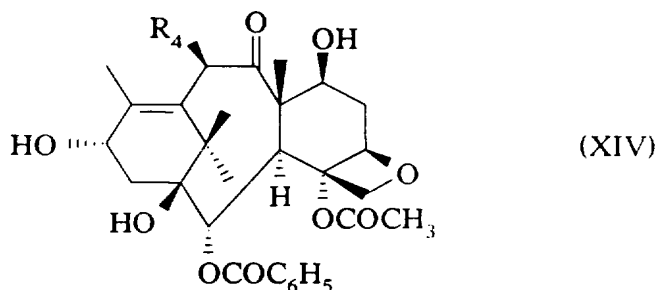
dans laquelle R est défini comme précédemment, que l'on traite par un produit de formule générale :



5 dans laquelle R'<sub>4</sub> représente un radical tel que R'<sub>4</sub>-O est identique à R<sub>4</sub> défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X<sub>1</sub> représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif pour obtenir un produit de formule générale :



10 dans laquelle R et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs silylés par des atomes d'hydrogène pour obtenir un produit de formule générale :



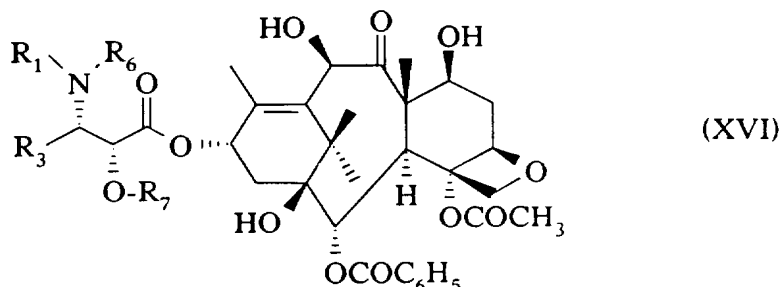
dans laquelle R<sub>4</sub> est défini comme précédemment, qui est étherifié sélectivement en position 7 par action d'un produit de formule générale :



15 dans laquelle R'<sub>5</sub> représente un radical tel que R'<sub>5</sub>-O est identique à R<sub>5</sub> défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X<sub>2</sub> représente un reste d'ester réactif ou un atome d'halogène pour donner le produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène.

20 10 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II), R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont

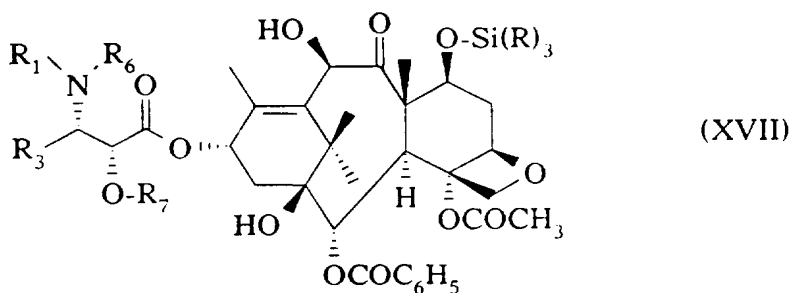
définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4 au moyen d'un produit de formule générale :



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



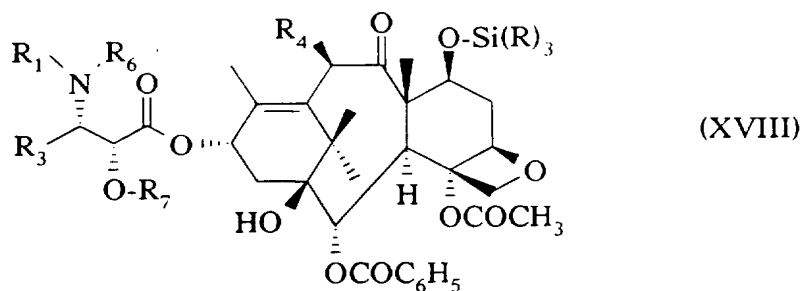
dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment, qui est fonctionnalisé en position 10 au moyen d'un produit de formule générale :



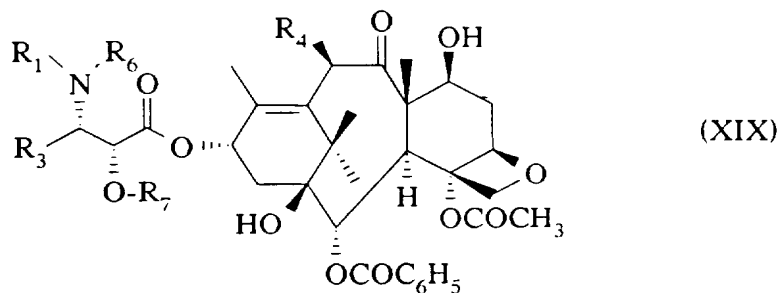
dans laquelle R'<sub>4</sub> représente un radical tel que R'<sub>4</sub>-O est identique à R<sub>4</sub> défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X<sub>1</sub> représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif pour donner un produit de formule générale :



54



dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment dont le groupement protecteur silylé est remplacé par un atome d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :

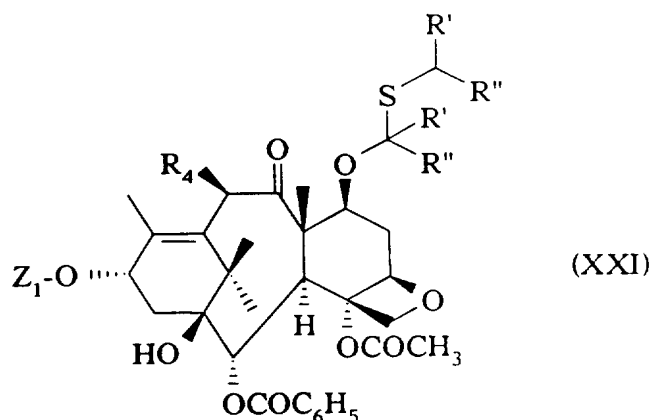


5

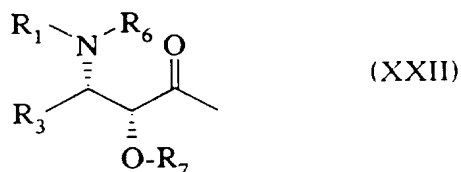
qui, par action d'un produit de formule générale (XV) conduit au produit de formule générale (V) dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour donner un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

10

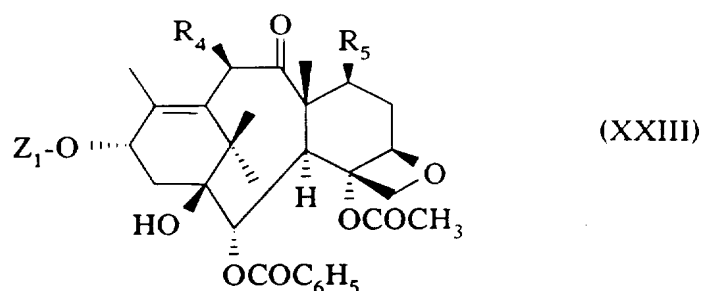
11 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir du nickel Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou d'un éther sur un produit de formule générale :



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



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



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

- 5            12 - Procédé de préparation selon la revendication 11 caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre  $-10$  et  $60^\circ\text{C}$ .

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

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

- 15            15 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  hydroxy-1 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxy-7 $\beta$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

- 20            16 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

17 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 13 en association avec un ou plusieurs diluants

ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inv. Application No  
PCT/FR 96/00440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

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	WO,A,94 18164 (RESEARCH FOUND. UNIV. OF NEW-YORK) 18 August 1994  see page 1 - page 11; claims 1,9	1-4, 8-12, 16-19
X	EP,A,0 639 577 (BRISTOL-MYERS.) 22 February 1995  see claims 1,25-28; examples 1-8,12-17	1-4, 8-12, 16-19

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: 2 July 1996

Date of mailing of the international search report: 15.07.96

Name and mailing address of the ISA: 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

Authorized officer: Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 96/00440

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9418164	18-08-94	AU-B- 6031394	29-08-94
		CA-A- 2154071	18-08-94
		CZ-A- 9501921	13-12-95
		EP-A- 0681568	15-11-95
		FI-A- 953645	27-09-95
		NO-A- 953011	21-09-95
		PL-A- 310075	27-11-95
		ZA-A- 9400128	19-08-94
-----			
EP-A-0639577	22-02-95	AU-B- 660570	29-06-95
		AU-B- 5260993	07-07-94
		AU-B- 7026794	02-03-95
		CA-A- 2111527	25-06-94
		CA-A- 2129288	18-02-95
		CN-A- 1093369	12-10-94
		CN-A- 1111637	15-11-95
		CZ-A- 9401947	16-08-95
		CZ-A- 9302855	15-12-94
		EP-A- 0604910	06-07-94
		FI-A- 935821	25-06-94
		FI-A- 943749	18-02-95
		HU-A- 65547	28-06-94
		HU-A- 67742	28-04-95
		JP-A- 7149779	13-06-95
		JP-A- 7002885	06-01-95
		NO-A- 934614	27-06-94
		NO-A- 943002	20-02-95
		NZ-A- 250550	24-02-95
		PL-A- 301610	27-06-94
PL-A- 304649	20-02-95		
ZA-A- 9406180	16-02-95		
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De : internationale No

PLI/FR 96/00440

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

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	WO,A,94 18164 (RESEARCH FOUND. UNIV. OF NEW-YORK) 18 Août 1994  voir page 1 - page 11; revendications 1,9 ---	1-4, 8-12, 16-19
X	EP,A,0 639 577 (BRISTOL-MYERS.) 22 Février 1995  voir revendications 1,25-28; exemples 1-8,12-17 -----	1-4, 8-12, 16-19

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'appartenant 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

2 Juillet 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15.07.96

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

Francois, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Office International No

PLI/FR 96/00440

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication
WO-A-9418164	18-08-94	AU-B- 6031394	29-08-94
		CA-A- 2154071	18-08-94
		CZ-A- 9501921	13-12-95
		EP-A- 0681568	15-11-95
		FI-A- 953645	27-09-95
		NO-A- 953011	21-09-95
		PL-A- 310075	27-11-95
		ZA-A- 9400128	19-08-94
-----			
EP-A-0639577	22-02-95	AU-B- 660570	29-06-95
		AU-B- 5260993	07-07-94
		AU-B- 7026794	02-03-95
		CA-A- 2111527	25-06-94
		CA-A- 2129288	18-02-95
		CN-A- 1093369	12-10-94
		CN-A- 1111637	15-11-95
		CZ-A- 9401947	16-08-95
		CZ-A- 9302855	15-12-94
		EP-A- 0604910	06-07-94
		FI-A- 935821	25-06-94
		FI-A- 943749	18-02-95
		HU-A- 65547	28-06-94
		HU-A- 67742	28-04-95
		JP-A- 7149779	13-06-95
		JP-A- 7002885	06-01-95
		NO-A- 934614	27-06-94
		NO-A- 943002	20-02-95
		NZ-A- 250550	24-02-95
		PL-A- 301610	27-06-94
PL-A- 304649	20-02-95		
ZA-A- 9406180	16-02-95		
-----			



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
31 mars 2005 (31.03.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2005/028462 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 305/14, A61K 31/335

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/002344

(22) Date de dépôt international :  
16 septembre 2004 (16.09.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasion (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BI, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0311016 19 septembre 2003 (19.09.2003) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. (FR/FR); 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

(72) Inventeurs: DIDIER, Eric; 100 boulevard Auguste Blanqui, F-75013 PARIS (FR). PERRIN, Marc-Antoine; 18 rue Raoul Allavoine, F-78350 JOUY EN JOSAS (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali?; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets - LEO144, 20 avenue Raymond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

WO 2005/028462 A1

(54) Title: DIMETHOXY DOCETAXEL ACETONE SOLVATE ET METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF

(54) Titre : SOLVAT ACÉTONIQUE DU DIMÉTHOXY DOCÉTAXEL ET SON PROCÉDE DE PRÉPARATION

(57) Abstract: The invention relates to dimethoxy docetaxel acetone solvate or (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionate of 4-acetoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-epoxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -dimethoxy-9-oxo-tax-11-ene-13 $\alpha$ -yle and to the preparation thereof by crystallisation from a hydro-acetone solution.

(57) Abrégé : Solvat acétonique du diméthoxy docétaxel ou (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phényl-propionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle et sa préparation par cristallisation à partir d'une solution hydro-acétonique.

SOLVAT ACÉTONIQUE DU DIMÉTHOXY DOCÉTAXEL  
ET SON PROCÉDE DE PRÉPARATION

La présente invention concerne le solvat acétonique du diméthoxy docétaxel ou (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle, et son procédé de préparation.

Le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle présente des propriétés anticancéreuses et antileucémiques remarquables.

Le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle est préparé selon le procédé qui est décrit plus particulièrement dans la demande internationale PCT WO 96/30355 ou la demande internationale PCT WO 99/25704, selon le procédé décrit dans ces demandes le produit n'est pas cristallisé et n'est pas caractérisé.

Il a été trouvé que le solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle est parfaitement caractérisé d'un point de vue chimique.

Selon l'invention, le solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle peut être obtenu par cristallisation du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle dans un mélange d'eau et d'acétone suivi du séchage sous pression réduite du produit isolé.

Pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, il peut être particulièrement avantageux

- de mettre en solution le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle dans l'acétone,

- de traiter la solution par de l'eau,

- d'ensemencer la solution avec une suspension dudit produit dans un mélange acétone/eau puis de traiter de nouveau à l'eau,
- de séparer les cristaux obtenus, puis
- de les sécher sous pression réduite.

5 Généralement, le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle est dissous dans l'acétone. De préférence, la quantité d'acétone est comprise entre 5 et 20 parties en volume (ml) par rapport au poids (en

10 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle mis en œuvre (idéalement 10).

L'ensemencement préféré se fait à une concentration de 60 à 80 g (idéalement 68 g) par litre de mélange contenant un ratio volumique acétone/eau compris entre 65/35 à 75/25 et préférentiellement d'environ 68/32. Le mélange

15 volumique acétone/eau en fin de précipitation est compris entre 70/30 minimum et 30/70 maximum (idéalement 45/55). L'ensemble du processus de cristallisation se déroule selon une meilleure manière de mettre en œuvre l'invention à  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  (idéalement  $20^\circ\text{C}$ ).

Le solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -

20 diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle qui cristallise est séparé, de préférence par filtration ou centrifugation. Le séchage est effectué sous pression réduite, comprise généralement entre 0,5 et 30 kPa, de préférence voisine de 0,7 kPa à une température comprise entre 30 et  $60^\circ\text{C}$ , de préférence voisine de  $40^\circ\text{C}$ .

25 Le séchage du produit a été étudié. Ainsi des échantillons de solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle volontairement traités à une température au dessus de  $70^\circ\text{C}$  (70 à  $100^\circ\text{C}$ ) montre une perte grandissante de la teneur en acétone avec l'augmentation de la

30 température. Pour le séchage ainsi une température préférée est comprise entre 30 et  $60^\circ\text{C}$  et encore plus préférentiellement est voisine de  $40^\circ\text{C}$ . Une valeur moyenne de la teneur en acétone est de 7 % ce qui représente à peu près la stoechiométrie en acétone qui est de 6,5 % pour un solvat à une molécule d'acétone.

La présente invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

#### Exemple 1

A une solution de 207 g de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-  
5 hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle, à environ 92 % en poids dans environ 2 litres d'acétone, on ajoute à 20  $\pm$  5°C température ambiante, 940 ml d'eau purifiée puis on ensemence avec une suspension de 2 g de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle isolé dans  
10 acétone/eau dans un mélange de 20 ml d'eau et 20 ml d'acétone. On laisse agiter environ 10 à 22 heures et on additionne en 4 à 5 heures 1,5 litres d'eau purifiée. On laisse agiter 60 à 90 minutes puis la suspension est filtrée sous pression réduite. Le gâteau est lavé sur filtre avec une solution préparée à partir de 450 ml d'acétone et 550 ml d'eau purifiée puis séché en étuve à 55°C sous pression réduite (0,7 kPa)  
15 pendant 4 heures. On obtient 197 g de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle, acétone contenant 0,1 % d'eau et 7,2 % d'acétone (théorie de 6,5 % pour un solvat stœchiométrique).

#### Etude de séchage

20 Le produit est de nouveau mis en étuve et séché successivement, 18 heures à 60°C sous pression réduite de 0,7 kPa, 3 heures à 60°C sous une humidité relative d'environ 80 % (pression réduite de 160 mmHg), 18 heures à 70°C sous une humidité relative d'environ 80 % (pression réduite de 200 mmHg). A ce stade, la teneur en eau est de 0,2 % et la teneur en acétone de 4,7 % (194 g). A ce même stade, 1 aliquot de  
25 1 g du lot est séché sous pression réduite de 5 mmHg successivement 18 heures à 80°C (teneur résiduelle en acétone de 0,5 %) puis 21 heures à 100°C (teneur résiduelle en acétone de 0,02 %). Le restant est séché à 80°C sous pression réduite de 5 mmHg pendant 31 heures (acétone 1,7 %, eau 0,3 %, titre sur tel de 96,5 %, pureté supérieure à 99 %).

30

Conditions opératoires utilisées pour l'acquisition du diagramme (figure 1) :

Les analyses sont effectuées sur le diffractomètre Bruker D5000 équipé d'une chambre en température Anton-Paar TTK. Le montage en réflexion est à géométrie focalisante de type Bragg-Brentano ( $\theta$ - $\theta$ ). La poudre est déposée sur un porte échantillon creux en aluminium. Un tube à anticathode de cobalt (40kV/30mA) fournit un rayonnement incident filtré par le fer. Deux radiations sont émises :  
5  $Co K\alpha_1$  ( $\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$ ) et  $Co K\alpha_2$  ( $\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$ ). Le filtrage par le fer n'élimine pas totalement la radiation  $K\beta$  ( $\lambda = 1,6208 \text{ \AA}$  pour le cobalt) qui participe encore au rayonnement incident à hauteur de 1 % (donnée constructeur) de l'intensité du doublet  $K\alpha$ .  
10

Des fentes de Soller améliorent le parallélisme du faisceau. Des fentes avant variables permettent de conserver une surface d'illumination constante de l'échantillon. Un collimateur de 1 mm limite la diffusion entre le tube et la chambre de mesure. Un détecteur linéaire Braun 50 M multicanal est utilisé. Il présente une fenêtre de  
15 détection d'une largeur de  $10^\circ$  en angle  $2\theta$ . Les conditions d'enregistrement des diagrammes sont les suivantes : balayage de 1,5 à 50 degrés en  $2\theta$ , temps de comptage de 30 secondes par degré en  $2\theta$ , dans les conditions ambiantes de température, pression et humidité relative.

La figure 1 représente le diagramme DRXP de référence de la forme solvate à  
20 l'acétone (forme A) du produit de l'exemple 1.

Spectre RMN du produit de l'exemple 1

$^1H$  NMR Spectrum (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  in ppm) : 1,20 (s : 3H) ; 1,22 (s : 3H) ; 1,37 (s : 9H) ; 1,67 (s : 1H) ; 1,72 (s : 3H) ; 1,80 (mt : 1H) ; 1,88 (s : 3H) ; 2,17 (s : 6H) ; de 2,20 à 2,40 (mt : 2H) ; 2,36 (s : 3H) ; 2,70 (mt : 1H) ; 3,30 (s : 3H) ; 3,46 (s : 3H) ;  
25 3,47 (mt : 1H) ; 3,82 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$  : 1H) ; 3,86 (dd,  $J = 11$  et  $6,5 \text{ Hz}$  : 1H) ; 4,17 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 1H) ; 4,30 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 1H) ; 4,63 (mt : 1H) ; 4,80 (s : 1H) ; 4,97 (d large,  $J = 10 \text{ Hz}$  : 1H) ; 5,27 (d large,  $J = 10 \text{ Hz}$  : 1H) ; 5,44 (d,  $J = 10 \text{ Hz}$  : 1H) ; 5,64 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$  : 1H) ; 6,21 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$  : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 5H) ; 7,49 (t,  $J = 7,5 \text{ Hz}$  : 2H) ; 7,60 (t large,  $J = 7,5 \text{ Hz}$  : 1H) ; 8,09 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$  : 2H).  
30

REVENDICATIONS

1 - Solvat acétonique du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle.

5 2 - Solvat acétonique du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle contenant entre 5 et 7% en poids d'acétone.

3 - Procédé de préparation du solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-10 5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle caractérisé en ce que l'on cristallise le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle dans un mélange d'eau et d'acétone, que on ensemence la solution avec une suspension dudit produit dans un mélange 15 acétone/eau puis ensuite on traite à l'eau et que l'on sèche le produit obtenu sous pression réduite.

4 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé en que l'ensemencement se fait à une concentration de 60 à 80 g par litre d'un mélange contenant un ratio volumique acétone/eau compris entre 65/35 à 75/25.

20 5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en que l'ensemencement se fait dans un mélange contenant un ratio volumique acétone/eau d'environ 68/32.

6 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que le mélange volumique acétone/eau en fin de précipitation est compris entre 70/30 minimum et 30/70 maximum.

25 7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que le mélange volumique acétone/eau en fin de précipitation est d'environ 45/55.

8 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7 caractérisé en ce que le processus de cristallisation se déroule à  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ .

9 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le séchage est effectué à une température comprise entre 30 et 60°C et encore plus préférentiellement est voisine de 40°C sous une pression voisine de 0,7 kPa.

10 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'on opère directement à partir de la solution acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle obtenu par déprotection en milieu acide de l'ester (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-méthoxyphényl)-4-phényloxazolidine-5-carboxylate de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1-hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 $\alpha$ -yle.

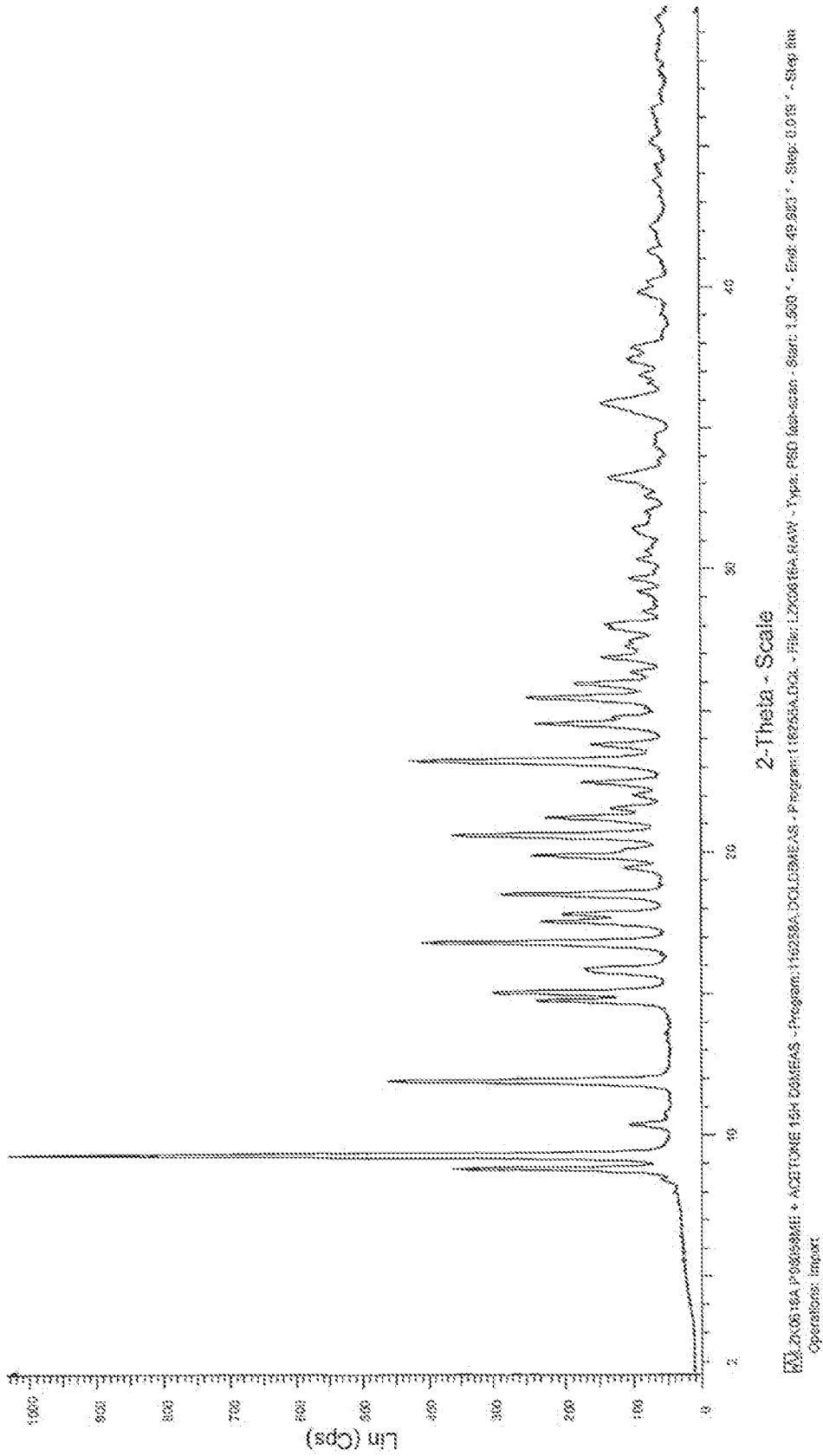


FIGURE 1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/002344

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D305/14 A61K31/335

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 7 C07D A61K

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)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/32869 A (RHONE POULENC RORER SA ;BOUCHARD HERVE (FR); BOURZAT JEAN DOMINIQUE) 12 September 1997 (1997-09-12) page 23, lines 4-20; example 2 page 24, line 16 - page 25, line 5 claim 12	1-10
X	EP 0 982 027 A (RHONE POULENC RORER SA) 1 March 2000 (2000-03-01) page 4, lines 27-50 claim 1	1-10
X	WO 96/30355 A (RHONE POULENC RORER SA) 3 October 1996 (1996-10-03) cited in the application page 25, lines 2-18; example 2 page 39, line 24 - page 40, line 14 claim 13	1-10

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.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

12 January 2005

19/01/2005

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer  
  
Samsam Bakhtary, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR2004/002344

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9732869	A	12-09-1997	FR 2745814 A1	12-09-1997
			AP 1023 A	16-11-2001
			AT 204266 T	15-09-2001
			AU 715228 B2	20-01-2000
			AU 2030297 A	22-09-1997
			BG 63693 B1	30-09-2002
			BG 102753 A	30-09-1999
			BR 9707887 A	21-09-1999
			CA 2248195 A1	12-09-1997
			CN 1210525 A	10-03-1999
			CZ 9802834 A3	13-01-1999
			DE 69706146 D1	20-09-2001
			DE 69706146 T2	02-05-2002
			DK 885208 T3	15-10-2001
			EA 1516 B1	23-04-2001
			EE 9800264 A	15-02-1999
			EP 0885208 A1	23-12-1998
			ES 2161446 T3	01-12-2001
			WO 9732869 A1	12-09-1997
			GR 3036410 T3	30-11-2001
			HU 9902425 A2	28-04-2001
			IL 125998 A	10-02-2002
			JP 2000506158 T	23-05-2000
			NO 983472 A	28-07-1998
			NZ 331040 A	28-02-2000
			OA 10855 A	05-02-2003
			PL 328691 A1	15-02-1999
			PT 885208 T	30-11-2001
			SI 885208 T1	31-12-2001
			SK 121598 A3	11-01-1999
			TR 9801732 T2	21-12-1998
			TW 474928 B	01-02-2002
			US 6160135 A	12-12-2000
ZA 9701746 A	16-09-1997			
EP 0982027	A	01-03-2000	EP 0982027 A1	01-03-2000
			AU 766168 B2	09-10-2003
			AU 5741999 A	06-03-2000
			BG 105264 A	30-11-2001
			BR 9913025 A	08-05-2001
			CA 2340921 A1	24-02-2000
			CN 1367691 T	04-09-2002
			CZ 20010604 A3	13-06-2001
			EE 200100079 A	15-08-2002
			WO 0009120 A1	24-02-2000
			EP 1109547 A1	27-06-2001
			HU 0103748 A2	29-04-2002
			ID 27545 A	12-04-2001
			JP 2002522490 T	23-07-2002
			NO 20010654 A	07-02-2001
			NZ 509965 A	26-09-2003
			PL 346113 A1	28-01-2002
			SK 2302001 A3	11-09-2001
			TR 200100557 T2	23-07-2001
US 6346543 B1	12-02-2002			
ZA 200101292 A	21-08-2001			
WO 9630355	A	03-10-1996	FR 2732340 A1	04-10-1996

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR2004/002344

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9630355	A	FR 2742754 A1	27-06-1997
		AP 785 A	26-11-1999
		AP 753 A	21-07-1999
		AT 188471 T	15-01-2000
		AT 185562 T	15-10-1999
		AU 711227 B2	07-10-1999
		AU 5278096 A	16-10-1996
		AU 703278 B2	25-03-1999
		AU 5278196 A	16-10-1996
		BG 63009 B1	31-01-2001
		BG 101917 A	30-10-1998
		BG 63121 B1	30-04-2001
		BG 101918 A	30-10-1998
		BR 9607929 A	02-06-1998
		BR 9607930 A	02-06-1998
		CA 2214319 A1	03-10-1996
		CA 2214321 A1	03-10-1996
		CZ 9703030 A3	14-01-1998
		CZ 9703032 A3	14-01-1998
		DE 69604653 D1	18-11-1999
		DE 69604653 T2	31-05-2000
		DE 69606028 D1	10-02-2000
		DE 69606028 T2	10-08-2000
		DK 817779 T3	19-06-2000
		DK 817780 T3	27-03-2000
		EA 567 B1	29-12-1999
		EA 709 B1	28-02-2000
		EE 9700315 A	15-06-1998
		EE 9700323 A	15-06-1998
		EP 0817779 A1	14-01-1998
		EP 0817780 A1	14-01-1998
		ES 2143187 T3	01-05-2000
		ES 2140075 T3	16-02-2000
		WO 9630355 A1	03-10-1996
		WO 9630356 A1	03-10-1996
		GR 3031526 T3	31-01-2000
		GR 3032316 T3	27-04-2000
		HU 9801201 A2	28-05-2000
		HU 9801204 A2	28-05-2000
		JP 2941951 B2	30-08-1999
		JP 11500141 T	06-01-1999
		JP 11502531 T	02-03-1999
		MA 23823 A1	01-10-1996
		NO 973922 A	26-08-1997
		NO 973923 A	26-08-1997
		NZ 304900 A	24-09-1998
		NZ 304901 A	23-12-1998
		OA 10513 A	22-04-2002
		OA 10514 A	22-04-2002

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR2004/002344

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 C07D305/14 A61K31/335		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K		
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 réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97/32869 A (RHONE POULENC RORER SA ;BOUCHARD HERVE (FR); BOURZAT JEAN DOMINIQU) 12 septembre 1997 (1997-09-12) page 23, ligne 4-20; exemple 2 page 24, ligne 16 - page 25, ligne 5 revendication 12	1-10
X	EP 0 982 027 A (RHONE POULENC RORER SA) 1 mars 2000 (2000-03-01) page 4, ligne 27-50 revendication 1	1-10
X	WO 96/30355 A (RHONE POULENC RORER SA) 3 octobre 1996 (1996-10-03) cité dans la demande page 25, ligne 2-18; exemple 2 page 39, ligne 24 - page 40, ligne 14 revendication 13	1-10
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> 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'appartenant 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 *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  12 janvier 2005		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  19/01/2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5816 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 eponl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Samsam Bakhtiary, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2004/002344

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication			
WO 9732869	A	12-09-1997	FR	2745814 A1	12-09-1997			
			AP	1023 A	16-11-2001			
			AT	204266 T	15-09-2001			
			AU	715228 B2	20-01-2000			
			AU	2030297 A	22-09-1997			
			BG	63693 B1	30-09-2002			
			BG	102753 A	30-09-1999			
			BR	9707887 A	21-09-1999			
			CA	2248195 A1	12-09-1997			
			CN	1210525 A	10-03-1999			
			CZ	9802834 A3	13-01-1999			
			DE	69706146 D1	20-09-2001			
			DE	69706146 T2	02-05-2002			
			DK	885208 T3	15-10-2001			
			EA	1516 B1	23-04-2001			
			EE	9800264 A	15-02-1999			
			EP	0885208 A1	23-12-1998			
			ES	2161446 T3	01-12-2001			
			WO	9732869 A1	12-09-1997			
			GR	3036410 T3	30-11-2001			
			HU	9902425 A2	28-04-2001			
			IL	125998 A	10-02-2002			
			JP	2000506158 T	23-05-2000			
			NO	983472 A	28-07-1998			
			NZ	331040 A	28-02-2000			
			OA	10855 A	05-02-2003			
			PL	328691 A1	15-02-1999			
			PT	885208 T	30-11-2001			
			SI	885208 T1	31-12-2001			
			SK	121598 A3	11-01-1999			
			TR	9801732 T2	21-12-1998			
			TW	474928 B	01-02-2002			
			US	6160135 A	12-12-2000			
			ZA	9701746 A	16-09-1997			
			EP 0982027	A	01-03-2000	EP	0982027 A1	01-03-2000
						AU	766168 B2	09-10-2003
AU	5741999 A	06-03-2000						
BG	105264 A	30-11-2001						
BR	9913025 A	08-05-2001						
CA	2340921 A1	24-02-2000						
CN	1367691 T	04-09-2002						
CZ	20010604 A3	13-06-2001						
EE	200100079 A	15-08-2002						
WO	0009120 A1	24-02-2000						
EP	1109547 A1	27-06-2001						
HU	0103748 A2	29-04-2002						
ID	27545 A	12-04-2001						
JP	2002522490 T	23-07-2002						
NO	20010654 A	07-02-2001						
NZ	509965 A	26-09-2003						
PL	346113 A1	28-01-2002						
SK	2302001 A3	11-09-2001						
TR	200100557 T2	23-07-2001						
US	6346543 B1	12-02-2002						
ZA	200101292 A	21-08-2001						
WO 9630355	A	03-10-1996	FR	2732340 A1	04-10-1996			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR2004/002344

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9630355	A	FR 2742754 A1	27-06-1997
		AP 785 A	26-11-1999
		AP 753 A	21-07-1999
		AT 188471 T	15-01-2000
		AT 185562 T	15-10-1999
		AU 711227 B2	07-10-1999
		AU 5278096 A	16-10-1996
		AU 703278 B2	25-03-1999
		AU 5278196 A	16-10-1996
		BG 63009 B1	31-01-2001
		BG 101917 A	30-10-1998
		BG 63121 B1	30-04-2001
		BG 101918 A	30-10-1998
		BR 9607929 A	02-06-1998
		BR 9607930 A	02-06-1998
		CA 2214319 A1	03-10-1996
		CA 2214321 A1	03-10-1996
		CZ 9703030 A3	14-01-1998
		CZ 9703032 A3	14-01-1998
		DE 69604653 D1	18-11-1999
		DE 69604653 T2	31-05-2000
		DE 69606028 D1	10-02-2000
		DE 69606028 T2	10-08-2000
		DK 817779 T3	19-06-2000
		DK 817780 T3	27-03-2000
		EA 567 B1	29-12-1999
		EA 709 B1	28-02-2000
		EE 9700315 A	15-06-1998
		EE 9700323 A	15-06-1998
		EP 0817779 A1	14-01-1998
		EP 0817780 A1	14-01-1998
		ES 2143187 T3	01-05-2000
		ES 2140075 T3	16-02-2000
		WO 9630355 A1	03-10-1996
		WO 9630356 A1	03-10-1996
		GR 3031526 T3	31-01-2000
GR 3032316 T3	27-04-2000		
HU 9801201 A2	28-05-2000		
HU 9801204 A2	28-05-2000		
JP 2941951 B2	30-08-1999		
JP 11500141 T	06-01-1999		
JP 11502531 T	02-03-1999		
MA 23823 A1	01-10-1996		
NO 973922 A	26-08-1997		
NO 973923 A	26-08-1997		
NZ 304900 A	24-09-1998		
NZ 304901 A	23-12-1998		
OA 10513 A	22-04-2002		
OA 10514 A	22-04-2002		

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11)

EP 0 817 779 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention  
de la délivrance du brevet:  
05.01.2000 Bulletin 2000/01

(51) Int Cl<sup>7</sup>: C07D 305/14, A61K 31/335

(21) Numéro de dépôt: 96909192.5

(86) Numéro de dépôt international:  
PCT/FR96/00440

(22) Date de dépôt: 25.03.1996

(87) Numéro de publication internationale:  
WO 96/30355 (03.10.1996 Gazette 1996/44)

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

TAXAL DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE  
ZUSAMMENSETZUNG

NOVEL TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS  
CONTAINING SAME

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE  
Etats d'extension désignés:  
AL LT LV SI

- Bourzat, Jean-Dominique  
F-94300 Vincennes (FR)
- Commerçon, Alain  
F-94400 Vitry-sur-Seine (FR)

(30) Priorité: 27.03.1995 FR 9503645  
22.12.1995 FR 9515381

(74) Mandataire: Le Pennec, Magali  
RHONE-POULENC RORER SA,  
Direction des Brevets,  
20 Avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cédex (FR)

(43) Date de publication de la demande:  
14.01.1996 Bulletin 1996/03

(56) Documents cités:  
EP-A- 0 639 577 WO-A-94/16164

(73) Titulaire: RHONE-POULENC RORER S.A.  
92160 Antony (FR)

(72) Inventeurs:  
• Bouchard, Hervé  
F-94200 Ivry-sur-Seine (FR)

Remarques:

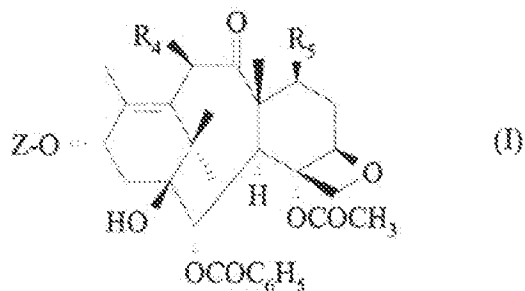
Le dossier contient des informations techniques  
présentées postérieurement au dépôt de la  
demande et ne figurant pas dans le présent  
fascicule.

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 0 817 779 B1

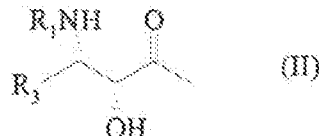
## Description

[0001] La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle

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



dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente :

- 30  
35
- un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thényloyle ou furoyle
  - ou un radical R<sub>2</sub>-O-CC- dans lequel R<sub>2</sub> représente :

- 40  
45  
50  
55
- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényloyle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcinyloyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcényloyle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 5 atomes de carbone, cycloalcényloyle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyloyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
  - un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyloyle et thiényloyle,
  - ou un radical hétérocyclique saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R<sub>3</sub> représente :

- 60
- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone,



- alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 6 atomes de carbone,
- alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 6 atomes de carbone,
- cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyle

éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aryloamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle,

- ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et

éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, aryl-carbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyle et hétérocycliques aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyles,

$R_4$  représente :

- un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- cycloalcényloxy contenant 4 à 6 atomes de carbone,

ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyl-oxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phényl-alcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

$R_5$  représente :

- un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée (éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone),
- alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,

ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 2 à 4 atomes de carbone, ou par un radical carboxy, alcoyl-oxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phényl-alcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

[0002] De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés par  $R_3$  sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyles 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, aryloamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluoro-méthyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de

carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphyles.

[0003] De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par  $R_3$  sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryl-carbonyle 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.

[0004] De préférence les radicaux  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent des radicaux alcoxy droits ou ramifiés contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitués par un radical méthoxy, éthoxy, éthylio, carboxy, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, cyano, carbamoyle, N-méthyl-carbamoyle, N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle, N-pyrrolidino-carbonyle ou N-pipéridinocarbonyle.

[0005] Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzyle ou un radical  $R_2-O-CO-$  dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente:

- un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone,
- alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone,
- cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- phényle

éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle, alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle

- ou un radical furyle-2 ou -3,
- thiényle-2 ou -3 ou
- thiazolyle-2, -4 ou -5 et

$R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent chacun un radical alcoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

[0006] Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzyle ou un radical  $R_2-O-CO-$  dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5,  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent chacun un radical méthoxy, éthoxy ou propoxy.

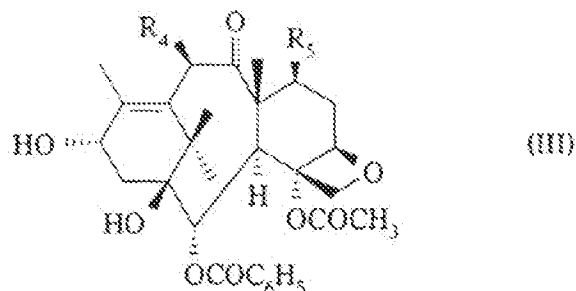
[0007] Il était connu selon la demande de brevet WO 94/18164 un procédé de préparation de taxoïdes par condensation d'un motif  $\beta$ -lactam avec un noyau baccatine protégé en vue de préparer éventuellement le Taxotère.

[0008] Aucun moyen de préparer des noyaux taxoïdes porteurs de deux groupes alkoxy n'est décrit.

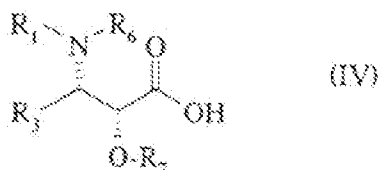
[0009] Il est également connu selon la demande de brevet EP 639577 une série de dérivés antitumoraux constitués de dérivés de la classe des taxanes porteurs en position 7, 10 ou 2' d'un motif éther de phosphonocoxyméthyl ou de méthylthiométhyl. Rien ne permet à la lecture de ce document d'envisager de remplacer 2 motifs spécifiques tels que décrits ci-dessus par 2 motifs alkoxy.

[0010] Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et anti-lycémiqes remarquables.

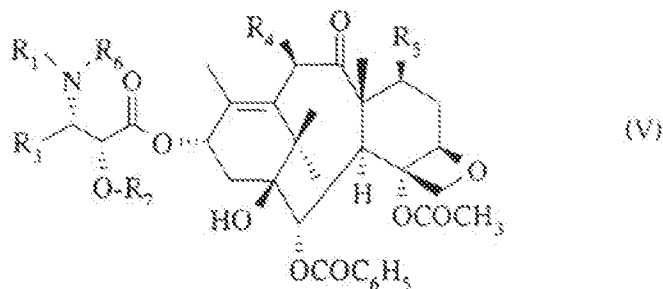
[0011] Selon la présente invention, les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale :



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



25 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont définis comme précédemment, ou bien  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule générale :



40 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme précédemment, suivi du remplacement des groupements protecteurs représentés par  $R_7$  et/ou  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène.

45 [0012] L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (IV) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 90°C.

50 [0013] L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C.

55 [0014] L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C.

[0015] De préférence,  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons.

[0016] Lorsque  $R_6$  représente un atome d'hydrogène,  $R_7$  représente de préférence un radical méthoxyméthyle,

éthoxy-1 éthyle, benzoyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyls,  $\beta$ -triméthylsilyléthoxyméthyle, benzoyloxycarboxyle ou tétrahydropyranyls.

[0017] Lorsque  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

[0018] Le remplacement des groupements protecteurs  $R_6$  et/ou  $R_8$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

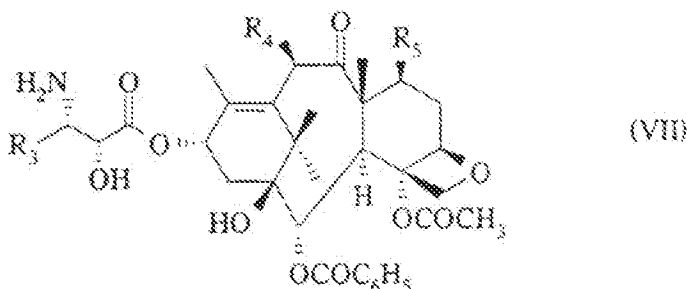
1) lorsque  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique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

2) lorsque  $R_8$  et  $R_9$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



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

a) lorsque  $R_7$  représente un radical tert-butoxycarboxyle,  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien  $R_8$  représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, ou bien  $R_8$  et  $R_9$  forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle

dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :



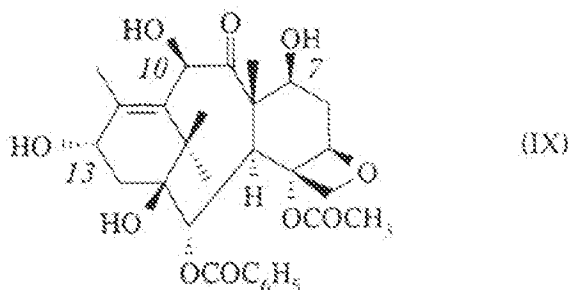
dans laquelle  $R_2$  est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste  $-O-R_3$  ou  $-O-CO-O-R_2$ , pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

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

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

b) lorsque  $R_1$  représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thényle ou furoyle 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 du groupement protecteur formé par  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p-toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C.

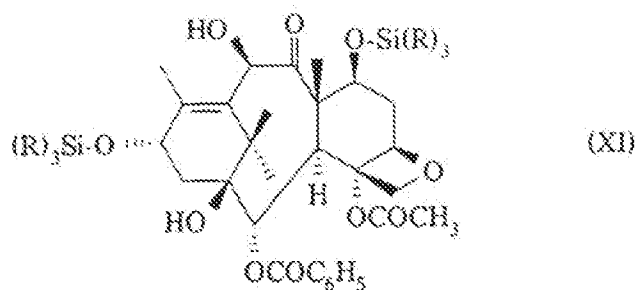
[0019] Selon l'invention, les produits de formule générale (III), c'est-à-dire les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène,  $R_1$  et  $R_2$  sont définis comme précédemment, peuvent être obtenus à partir de la 10-désacétyl-baccatine III de formule :



[0020] Il peut être particulièrement avantageux de protéger sélectivement les fonctions hydroxy en positions 7 et 13, par exemple sous forme d'un di-éther silylé qui peut être obtenu par action d'un halogénure de silyle de formule générale :



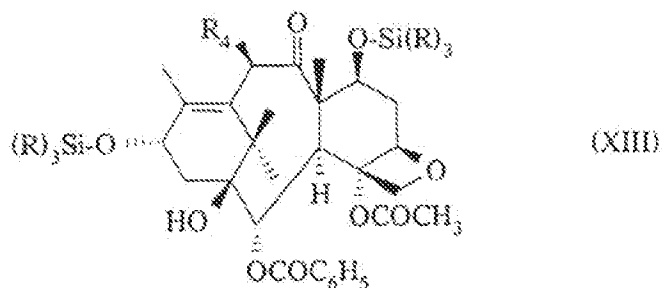
dans laquelle les symboles R, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, ou un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle, sur la 10-désacétyl-baccatine III pour obtenir un produit de formule générale :



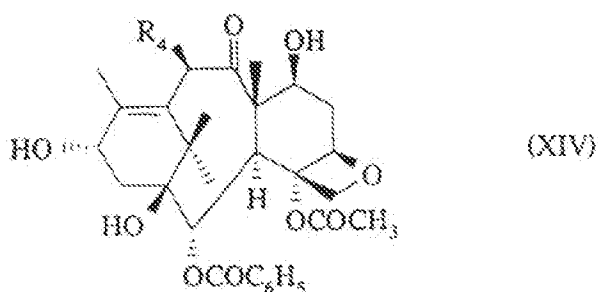
20 dans laquelle R est défini comme précédemment, puis action d'un produit de formule générale :



35 dans laquelle  $R'_4$  représente un radical tel que  $R'_4 \cdot O$  est identique à  $R_4$  défini comme précédemment et  $X_1$  représente un reste d'ester réactif tel qu'un reste d'ester sulfurique ou sulfonique ou un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule générale :



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



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



70 dans laquelle  $R'_5$  représente un radical tel que  $R'_5 \cdot O$  est identique à  $R_5$  défini comme précédemment et  $X_2$  représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif tel qu'un reste d'ester sulfurique ou sulfonique pour donner le produit

de formule générale (III).

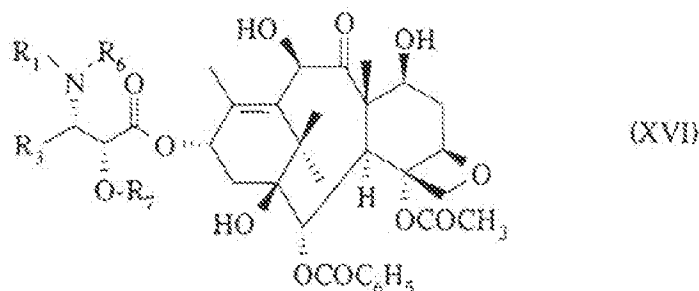
[0021] Généralement, l'action d'un dérivé silylé de formule générale (X) sur la 10-désacétyl-baccatina III est effectuée dans la pyridine ou la triéthylamine éventuellement en présence d'un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aromatique comme le benzène, le toluène ou les xylènes à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

[0022] Généralement, l'action d'un produit de formule générale (XI) sur un produit de formule générale (XI), est effectuée, après métallation de la fonction hydroxy en position 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, un amidure de métal alcalin tel que l'amidure de lithium ou d'un alcoylure de métal alcalin tel que le butyllithium, en opérant dans un solvant organique tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre 0 et 50°C.

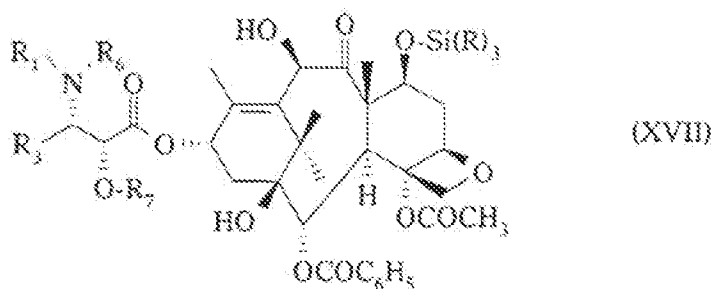
[0023] Généralement le remplacement des groupements protecteurs silylés du produit de formule générale (XIII) par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide tel que l'acide fluorhydrique ou l'acide trifluoroacétique en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement associée à un solvant organique inerte tel qu'un nitrile comme l'acétonitrile ou un hydrocarbure aliphatique halogéné comme le dichlorométhane à une température comprise entre 0 et 50°C.

[0024] Généralement l'action d'un produit de formule générale (XV) sur un produit de formule générale (XIV) s'effectue dans les conditions indiquées précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XI) sur un produit de formule générale (XI).

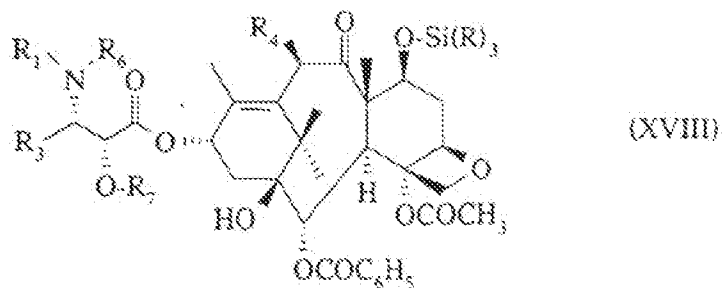
[0025] Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II),  $R_4$  est défini comme précédemment et  $R_5$  est défini comme précédemment, peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :



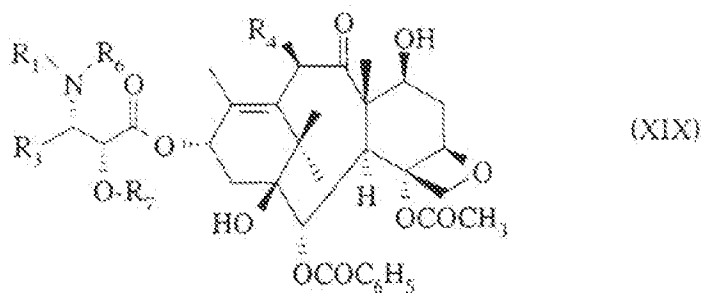
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme précédemment par silylation en position 7 au moyen d'un produit de formule générale (X) pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme précédemment, qui est fonctionnalisé en position 10 au moyen d'un produit de formule générale (XI) pour donner un produit de formule générale :



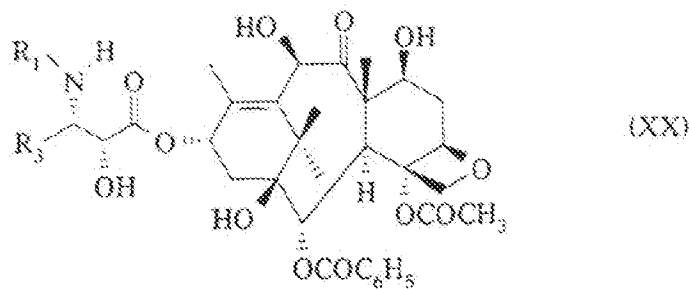
15 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment dont le groupement protecteur silylé est remplacé par un atome d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :



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

35 [0026] Les réactions de silylation, de fonctionnalisation et de remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène sont effectuées dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus.

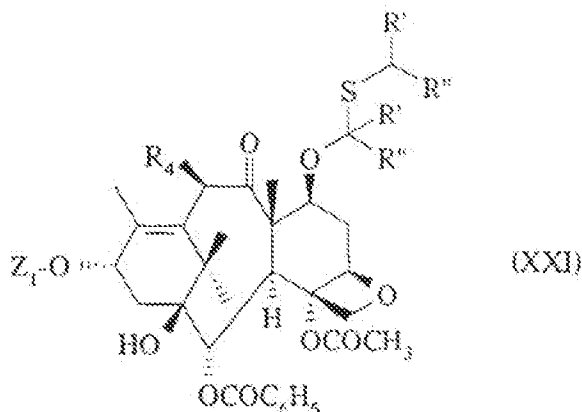
[0027] Les produits de formule générale (XVI) peuvent être obtenus dans les conditions décrites dans le brevet européen EP 0326 841 et les demandes internationales PCT WO 92/09589 et WO 94/07878 ou à partir des produits de formule générale :



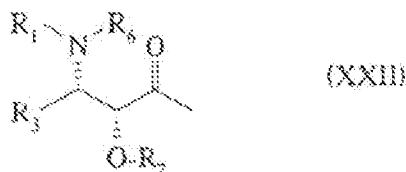
50 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment selon les méthodes connues de protection de la fonction hydroxy de la chaîne latérale sans toucher au reste de la molécule.

55 [0028] Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par action de nickel de Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou d'un éther tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane sur un produit de formule générale :

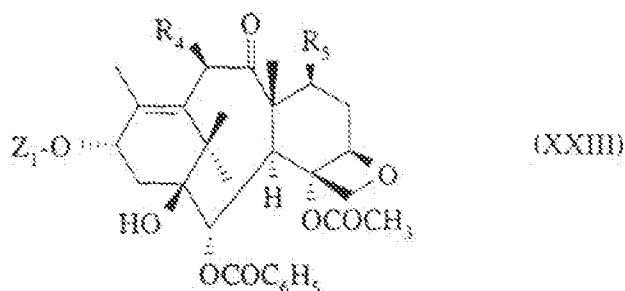




20 dans laquelle R<sub>4</sub> est défini comme précédemment, R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, alcyryle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou cycloalcényle contenant 3 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué, ou bien R' et R'' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, et Z<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale:



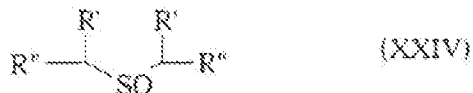
35 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment et, pour obtenir un produit de formule générale:



50 suivie, lorsque Z<sub>1</sub> représente un radical de formule générale (XXII), c'est-à-dire lorsque le produit de formule générale (XXII) est identique au produit de formule générale (V), du remplacement des groupements protecteurs représentés par R<sub>6</sub> et/ou R<sub>8</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène dans les conditions décrites précédemment.

[0029] Généralement, l'action du nickel de Raney activé en présence d'un alcool aliphatique ou d'un éther est effectuée à une température comprise entre -10 et 60°C.

[0030] Selon l'invention, le produit de formule générale (XXI) dans laquelle Z<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment peut être obtenu par action d'un sulfoxyde de formule générale:



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

[0031] Généralement la réaction du sulfoxyde de formule générale (XXIV), de préférence le diméthylsulfoxyde, sur le produit de formule générale (XIX) s'effectue en présence d'un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique ou d'un dérivé de l'acide acétique tel qu'un acide halogénoacétique à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 25°C.

[0032] Les produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre du procédé selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

[0033] 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.

[0034] Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

[0035] 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., 299, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

[0036] In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 30 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides. Plus particulièrement, in vivo, sur le mélanome B16, le produit de formule générale (I) pour lequel R<sub>1</sub> représente un radical tert-butoxycarbonyle, R<sub>2</sub> représente un radical phényle et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un radical méthoxy présente un log cell kill de 2,9 alors que le produit de formule générale (I) pour lequel R<sub>1</sub> représente un radical tert-butoxycarbonyle, R<sub>2</sub> représente un radical phényle et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un radical méthoxy et R<sub>5</sub> représente un radical hydroxy, décrit dans Tetrahedron Letters, 35, 5543 (1994) présente un log cell kill de 0,7.

[0037] Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoides sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) qui exprime mdr 1.

[0038] Les exemples suivants illustrent la présente invention.

#### EXEMPLE 1

[0039] A une suspension contenant 217,8 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11, 200 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5 (2R,4S,5R) et 50 mg de tamis moléculaire 4 $\text{\AA}$  en poudre dans 2 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 126 mg de dicyclohexylcarbodiimide, puis 14 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, pendant 16 heures puis concentrée à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre (gradient d'éluion: acétate d'éthyle-dichlorométhane de 10-90 à 40-60 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. 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 271,8 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> avec quelques gouttes de CD<sub>3</sub>OD d<sub>4</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,02 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,10 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,17 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,63 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,65 à 1,85 et 2,60 (2 mte, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,78 (mf, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,02 et 2,15 (2 dd, J = 14 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,14 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 3,22 et 3,35 (2 s, 3H chacun : OCH<sub>3</sub>) ; 3,54 (d, J = 7, 1H : H en

3); 3,73 (ml, 1H : H en 7); 3,76 (s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>); 4,06 et 4,16 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20); 4,53 (d, J = 5, 1H : H en 2'); 4,57 (s, 1H : H en 10); 4,55 (d large, J = 10, 1H : H en 5); 5,36 (mt, 1H : H 9'); 5,52 (d, J = 7, 1H : H en 2); 6,07 (ml, 1H : H en 13); 6,33 (ml, 1H : H en 5'); 6,88 (d, J = 8, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>); de 7,25 à 7,40 (mt, 7H : H aromatiques en 9' et H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>); 7,43 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta); 7,58 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para); 7,96 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0040] Une solution de 446,3 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 11,6 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est maintenue sous agitation à une température voisine de 0°C pendant 16 heures sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors dilué avec 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 5cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 424,2 mg d'un solide jaune pâle que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince [12 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 1 mm, dépôt en solution dans un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes), en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes)]. Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 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 126 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue couleur ivoire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire  $[\alpha]_{20}^D = -32,9$  (c = 0,5 ; méthanol)
- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,23 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,25 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,39 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,70 (s, 1H : OH en 1) ; 1,75 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,82 et 2,72 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,91 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,31 (AB limite, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,39 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,33 et 3,48 (2 s, 3H chacun : OCH<sub>3</sub>) ; 3,48 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,65 (d, J = 7, 1H : H 8) ; 3,88 (dd, J = 11 et 7, 1H : H 7) ; 4,20 et 4,33 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,55 (mt, 1H : H en 2') ; 4,83 (s, 1H : H en 10) ; 5,00 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,30 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,47 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,66 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 5,24 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques en 2') ; 7,52 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0041] L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 (ou 7 $\beta$ ,10 $\beta$  diméthoxy 10-désacétoxy-baccaline III) peut être préparé de la manière suivante :

[0042] A une solution de 500 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dans 5 cm<sup>3</sup> d'iodométhane et 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute par portions 86 mg d'hydruure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 45 minutes à une température voisine de 0°C, le mélange réactionnel est dilué par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 8 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après décantation, la phase organique est lavée avec deux fois 8 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis 8 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 570 mg d'un solide jaune pâle que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 50 g de silica (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. 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 380 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> avec quelques gouttes de CD<sub>3</sub>CO d<sub>4</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,03 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,11 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,65 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,72 et 2,67 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,05 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,21 (AB limite, J = 14 et 9, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,25 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,25 et 3,40 (2 s, 3H chacun : OCH<sub>3</sub>) ; 3,85 (d, J = 7, 1H : H en 9) ; 3,89 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; 4,12 et 4,25 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,78 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 4,83 (s, 1H : H en 10) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,53 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,43 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,66 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,05 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0043] L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 (ou 10 $\beta$ -méthoxy 10-désacétoxy-baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

[0044] A une solution de 3,62 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 bistré-

5 triisilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute lentement 50 cm<sup>3</sup> de complexe fluorure d'hydrogène-triéthylamine (3HF.Et<sub>3</sub>N). Après 48 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est versé sur une suspension de 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse sursaturée en hydrogencarbonate de sodium maintenue à une température voisine de 0°C. Après
 6 décantation, la phase aqueuse est réextraite avec trois fois 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis deux fois 80 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,45 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 150 g de silice (0,063-0,2
 10 mm) contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 35 cm<sup>3</sup>. 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 1,97 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 - spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz : CDCl<sub>3</sub>) : déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,19 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,48 (d, J = 8,5, 1H : OH en 13) ; 1,70 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,81 et 2,61 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,09 (d, J = 6, 1H : OH en 7) ; 2,11 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,30 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,62 (d, J = 9, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,48 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,97 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,18 et 4,33 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,31 (mt, 1H : H en 7) ; 4,93 (mt, 1H : H en 13) ; 4,99 (s, 1H : H en 10) ; 5,01 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ;
 20 5,66 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0045] L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 bistriéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 (ou 10 $\beta$ -méthoxy 10-désacétoxy 7,13-bistriéthylsilyl-baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

25 [0046] A une solution de 5 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 bistriéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 25 cm<sup>3</sup> d'iodométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute par portions 375 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. La solution est maintenue sous agitation pendant 45 minutes à une température voisine de 0°C, puis pendant 5 heures 30 minutes à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est de nouveau refroidi à une température voisine de à
 30 0°C, et l'on ajoute par portions 125 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 1 heure à 20°C, puis 18 heures à 5°C, le mélange réactionnel est dilué par addition de 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, versé sur 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 90 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté, et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 5,15 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression
 35 atmosphérique sur 300 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre (gradient d'éluion : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>. 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 3,62 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-10 $\beta$  oxo-9 bistriéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

40 - spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (600 MHz : CDCl<sub>3</sub>) : déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,58 et 0,69 (2 mts, 6H chacun : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 0,97 et 1,04 (2 t, J = 7,5, 9H chacun : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,15 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,18 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,59 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,89 et 2,48 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 8) ;
 45 2,04 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,15 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,29 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,40 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,83 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,43 (dd, J = 11 et 7, 1H : H en 7) ; 4,91 (s, 1H : H en 10) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,01 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 5,62 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,46 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

50 [0047] L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 bistriéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 (ou 10-désacétyl 7,13-bistriéthylsilyl-baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

55 [0048] A une solution de 14 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 tétrahydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$  oxo-9 taxène-11 (10-désacétyl-baccatine II) dans 50 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 10,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de triéthylsilyle. Après 17 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est porté à une température voisine de 115°C, puis on ajoute 10,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de triéthylsilyle. Après 3 heures 15 minutes à une température voisine de 115°C, le mélange réactionnel est ramené jusqu'à une température voisine de 20°C, dilué avec 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après dé-

cantation, la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 63,1 g d'une huile brune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 800 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 7 cm de diamètre (gradient d'éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. 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 9,77 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,55 et 0,68 (2 mté, 6H chacun : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 0,94 et 1,03 (2 t, J = 7,5, 9H chacun : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,08 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,17 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,73 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,91 et 2,57 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,04 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,12 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,30 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,68 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,27 (d, J = 1, 1H : OH en 10) ; 4,40 (dd, J = 11 et 7, 1H : H en 7) ; 4,95 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 4,95 (mt, 1H : H en 13) ; 5,16 (d, J = 1, 1H : H en 10) ; 5,60 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,46 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

## EXEMPLE 2

[0049] 340 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sont dissous dans 8 cm<sup>3</sup> d'une solution éthanolique 0,1N d'acide chlorhydrique à 1 % d'eau. La solution ainsi obtenue est agitée pendant 13 heures à une température voisine de 20°C puis pendant 80 heures à 4°C et additionnée de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est séparée par décantation et lavée successivement par 3 fois 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 300 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaques [(gel de 1mm d'épaisseur, plaques de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)] par fractions de 50 mg (4 plaques). Après localisation aux rayons U.V. de la zone correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient une meringue blanche que l'on repurifie selon la même technique [(3 plaques : 20 x 20 x 1 mm, éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)]. On obtient ainsi 205 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = -33$  (c = 0,5 ; méthanol).  
 - spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,23 (s, 3H : -CH<sub>3</sub>) ; 1,25 (s, 3H : -CH<sub>3</sub>) ; 1,39 (s, 9H : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,70 (s, 1H : -OH en 1) ; 1,75 (s, 3H : -CH<sub>3</sub>) ; 1,82 et 2,72 (2 mts, 1H chacun : -CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,91 (s, 3H : -CH<sub>3</sub>) ; 2,31 (AB limite, 2H : -CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,99 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 3,33 et 3,48 (2 s, 3H chacun : -OCH<sub>3</sub>) ; 3,48 (mt, 1H : OH 2°) ; 3,85 (d, J = 7, 1H : -H en 3) ; 3,68 (dd, J = 11 et 7, 1H : -H en 7) ; 4,20 et 4,33 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,65 (mt, 1H : -H en 2°) ; 4,83 (s, 1H : -H en 10) ; 5,00 (d large, J = 10, 1H : -H en 5) ; 5,30 (d large, J = 10, 1H : -H en 3°) ; 5,47 (d, J = 10, 1H : -CONH-) ; 5,68 (d, J = 7, 1H : -H en 2) ; 6,24 (t large, J = 9, 1H : -H en 13) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 6H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3°) ; 7,52 [t, J = 7,5, 2H : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H en 3 et H en 5)] ; 7,63 [t, J = 7,5, 1H : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H en 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H en 2 et H en 6)].

[0050] Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

[0051] A une solution de 1 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  bis(méthylthiométhoxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 100 cm<sup>3</sup> d'une suspension éthanolique de nickel activé selon Raney (obtenue à partir de 80 cm<sup>3</sup> de la suspension aqueuse commerciale à environ 50 %, par lavage successifs, jusqu'à un pH voisin de 7, par 15 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et par 5 fois 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 heures à une température voisine de 20°C puis filtré sur verre fritté. Le verre fritté est lavé par 4 fois 80

cm<sup>3</sup> d'éthanol, les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 710 mg d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 6 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 350 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β diméthoxy-7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

[0052] La tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β bis(méthylthiométhoxy)-7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

[0053] A une solution de 3,1 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1β,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α en solution dans 102 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 2,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 7,55 cm<sup>3</sup> d'anthydrure acétique. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 7 jours à une température voisine de 20°C puis versé dans un mélange de 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On additionne ensuite sous bonne agitation 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium jusqu'à un pH voisin de 7. Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on réextrait la phase aqueuse par 2 fois 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 5,2 g d'une huile jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur 200 g de silice (0,063-0,4 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes)] en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 1,25 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β bis(méthylthiométhoxy)-7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

[0054] La tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1β,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

[0055] Une solution de 5,1 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> de méthanol et de 100 cm<sup>3</sup> d'acide acétique est chauffée, sous agitation et sous atmosphère d'argon, jusqu'à une température voisine de 60°C, puis additionnée de 10 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 15 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 2 fois 15 cm<sup>3</sup> de méthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est additionné de 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et de 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium. La phase organique est séparée par décantation et lavée successivement par 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium et par 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,1 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1β,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

[0056] Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α peut être préparé dans les conditions décrites dans le brevet WO 94/07878.

### EXEMPLE 3

[0057] A une suspension contenant 135 mg d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 éthoxy-10β dihydroxy-1β,13α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11, 120 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) et 50 mg de tamis moléculaire 4Å en poudre dans 1 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 76 mg de dicyclohexylcarbodiimide, puis 9,5 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'argon pendant 1 heure puis purifiée par dépôt direct sur une colonne de chromatographie à pression atmosphérique sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (gradient d'éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 2-98 à 10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 320,6 mg d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie préparative sur couche mince : 10 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, en éluant par

un mélange méthanol-dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution des zones correspondants aux produits principaux par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur coton, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 47,7 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide crème et 37 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub> ; à une température de 333°K ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,09 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,19 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,21 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,27 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,43 (s, 1H : OH en 1) ; 1,62 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,68 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,77 et 2,63 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,86 (s, 9H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,13 et 2,22 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,27 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,45 et 3,68 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 3,76 (d, J = 7, 1H : H 3) ; 3,81 (s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,85 (dd, J = 11 et 7, 1H : H en 7) ; 4,13 et 4,23 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,58 (d, J = 4,5, 1H : H en 2) ; 4,83 (s, 1H : H en 10) ; 4,90 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,46 (d, J = 4,5, 1H : H en 3') ; 5,60 (d, J = 7 Hz, 1H : H 2) ; 6,13 (l large, J = 9 Hz, 1H : H 13) ; 6,38 (s, 1H : H 5') ; 6,92 (d, J = 6,5, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 9H : H aromatiques en 3' - H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub> et OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,59 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0058] Une solution de 48 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5(3,20 éthoxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 0,5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 0,004 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré à 37 % est maintenue sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 1,5 heures sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors purifié par chromatographie préparative sur couche mince : dépôt du mélange réactionnel brut sur 5 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (4-96 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur coton, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 29,5 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue couleur ivoire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,22 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,25 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,32 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,39 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,73 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,80 et 2,70 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,88 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,30 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,98 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,31 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,44 (mf, 1H : OH en 2) ; 3,50 et 3,70 (2 mts, 1H chacun : OCH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 3,84 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 3,87 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; 4,18 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,64 (mt, 1H : H en 2') ; 4,90 (s, 1H : H en 10) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,64 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,22 (l large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0059] L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 (ou éthoxy-10 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  désacétoxy-10 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

[0060] A une solution de 235 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  éthoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dans 2,5 cm<sup>3</sup> d'iodométhane et 1 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute par portions 49 mg d'hydruide de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 30 minutes à une température voisine de 0°C, le mélange réactionnel est dilué par 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 6 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 8 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Après décantation, la phase organique est lavée avec trois fois 8 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis 8 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 268 mg d'un solide jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 15-85 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>2</sup>. 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 380 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 éthoxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub> avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>2</sub>OD d<sub>4</sub> ; déplacements chimiques

δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,99 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,09 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,22 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,62 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,68 et 2,65 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 6) ; 2,03 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,13 et 2,22 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,23 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,20 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; de 3,40 à 3,65 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 3,84 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 3,88 (dd, J = 10 et 6,5, 1H : H en 7) ; 4,10 et 4,23 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 20) ; 4,75 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 4,90 (s, 1H : H en 10) ; 4,97 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,51 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 7,42 (t, J = 7,5, 2H : COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,53 (t, J = 7,5, 1H : COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H : COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0061] L'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1β,7β,13α éthoxy-10β oxo-9 taxène-11 (ou éthoxy-10β désacétoxy-10 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

[0062] A une solution de 591 mg d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β éthoxy-10β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7β,13α taxène-11 dans 6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 9 cm<sup>3</sup> de complexe fluorure d'hydrogène-triéthylamine (3HF.Et<sub>3</sub>N). Après 21 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et versé sur une suspension de 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse sursaturée en hydrogénocarbonate de sodium, maintenue à une température voisine de 0°C. Après dilution avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et décantation, la phase aqueuse est réextraite avec deux fois 20 cm<sup>3</sup> de diéthyléther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 370 mg d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 35 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 (2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 236,2 mg d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1β,7β,13α éthoxy-10β oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,08 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,19 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,29 (t, J = 7,5, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,38 (d, J = 9, 1H : OH en 7) ; 1,59 (s, 1H : OH en 1) ; 1,69 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,82 et 2,62 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 5) ; 2,02 (d, J = 5, 1H : OH en 13) ; 2,08 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,30 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,32 (d, J = 9, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,56 et 3,67 (2 mts, 1H chacun : OCH<sub>2</sub> éthyle) ; 3,98 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,18 et 4,33 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 20) ; 4,30 (mt, 1H : H en 7) ; 4,90 (mt, 1H : H en 13) ; 4,99 (dd, J = 10 et 1,5, 1H : H en 5) ; 5,05 (s, 1H : H en 10) ; 5,66 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0063] L'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β éthoxy-10β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7β,13α taxène-11 (ou éthoxy-10β désacétoxy-10 bistréthylsilyloxy-7,13 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

[0064] A une solution de 1 g d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7β,13α taxène-11 dans 3 cm<sup>3</sup> d'iodoéthane et 4 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute par portions 93 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. La solution est maintenue sous agitation 17 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute par portions 93 mg d'hydrure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 50 minutes à une température voisine de 20°C le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique décantée est lavée avec six fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,2 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 150 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 (2-98 puis 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que les produits recherchés sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 379,2 mg d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7β,13α taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle et 430 mg d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β éthoxy-10β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7β,13α taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,57 et 0,70 (2 mts, 6H chacun : CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 0,97 et 1,03 (2 t, J = 7,5, 9H chacun : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,13 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,20 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,29 (t, J = 7,5, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthoxy en 10) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,66 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,89 et 2,58 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 5) ; 2,03 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,19 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun :



CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,30 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,53 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> de l'éthoxy en 10) ; 3,84 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,43 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; de 4,90 à 5,00 (mt, 2H : H en 13 et H en 5) ; 5,01 (s, 1H : H en 10) ; 5,61 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,10 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

#### EXEMPLE 4

[0065] A une suspension contenant 115 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11, 100 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) dans 1 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, on ajoute successivement, à une température voisine de 20°C, 65 mg de dicyclohexylcarbodiimide, puis 7 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'argon pendant 1 heure puis purifiée par dépôt direct sur une colonne de chromatographie à pression atmosphérique sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (gradient d'éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 2-98 à 10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 275,2 mg d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie préparative sur couche mince : 10 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution des zones correspondants aux produits principaux par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur coton, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 84,8 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,97 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,07 (s, 9H : O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,19 (s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,60 à 1,80 (ml, 3H : OH en 1 et CH<sub>2</sub> central du propyle) ; 1,60 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,70 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,78 et 2,63 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,82 (mf, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,07 et 2,19 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,26 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,00 et 3,58 (2 mts, 1H chacun : OCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,73 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 3,81 (s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,81 (ml, 1H : H en 7) ; 4,09 et 4,23 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,57 (d, J = 4,5, 1H : H en 2') ; 4,79 (s, 1H : H en 10) ; 4,90 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,40 (ml, 1H : H en 3') ; 5,58 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,13 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 6,40 (mf étalé, 1H : H en 5') ; 6,92 (d, J = 8,5, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,30 à 7,60 (mt, 9H : H aromatiques en 3' - H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub> et OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0066] Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

[0067] Une solution de 84 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 0,84 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 0,0071 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré à 37 % est maintenue sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 1 heure sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors purifié par chromatographie préparative sur couche mince : dépôt du mélange réactionnel brut sur 6 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, en éluant par un mélange méthanol-acétonitrile-dichlorométhane (3-7-90 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur coton, puis évaporation des solvants sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 27 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,99 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,22 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,25 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,38 (s, 9H : O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,69 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> central du propyle) ; 1,73 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,80 et 2,70 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,88 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,30 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,38 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,31 (s, 2H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,36 et 3,64 (2 mts, 1H chacun : OCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,44 (mf, 1H : OH en 2') ; 3,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H en 3) ; 3,87 (dd, J = 11 et 6,5, 1H : H en 7) ; 4,18 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,64 (ml, 1H : H en 2') ; 4,89 (s, 1H : H en 10) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,25 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,64 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 6,22 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,60 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

H en ortho).

[0068] L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 (ou (propyl-1)oxy-10 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  désacétoxy-10 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

[0069] A une solution de 165 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dans 1,7 cm<sup>3</sup> d'iodométhane et 1 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute par portions 30 mg d'hydruure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 30 minutes à une température voisine de 0°C, le mélange réactionnel est dilué par 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 7 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Après décantation, la phase organique est lavée avec trois fois 7 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis 7 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 224 mg d'un solide jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 20 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (gradient d'éluion : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 0-100 à 15-85 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. 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 117,5 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 (propyl-1)oxy-10 $\beta$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,98 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,05 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,19 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,60 à 1,80 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> central du propyle) ; de 1,85 à 1,85 et 2,68 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,72 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,10 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 2,05 à 2,35 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,28 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,32 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,45 et 3,65 (2 mts, 1H chacun : OCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,92 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 3,93 (dd, J = 11 et 6, 1H : H en 7) ; 4,16 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,90 (mt, 1H : H en 13) ; 4,94 (s, 1H : H en 10) ; 5,03 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,60 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,11 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0070] L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 (ou (propyl-1)oxy-10 $\beta$  désacétoxy-10 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

[0071] A une solution de 585 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 bis-triéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 8,75 cm<sup>3</sup> de complexe fluorure d'hydrogène-triéthylamine (3HF.Et<sub>3</sub>N). Après 24 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et versé sur une suspension de 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse sursaturée en hydrogencarbonate de sodium, maintenue à une température voisine de 0°C. Après dilution avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et décantation, la phase aqueuse est réextraite avec deux fois 20 cm<sup>3</sup> de diéthyléther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 500 mg d'une meringue jaune pâle que l'on purifie 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 (2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 373,8 mg d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,95 (t, J = 7, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,06 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,22 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,45 (d, J = 7,5, 1H : OH en 7) ; de 1,60 à 1,80 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> central du propyle) ; 1,67 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,85 et 2,52 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,05 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,05 (mt, 1H : OH en 13) ; 2,27 (AB limite, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,28 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,40 et 3,57 (2 mts, 1H chacun : OCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,97 (d, J = 7,5, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,28 (mt, 1H : H en 7) ; 4,90 (mt, 1H : H en 13) ; 4,98 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,03 (s, 1H : H en 10) ; 5,65 (d, J = 7,5, 1H : H en 2) ; 7,50 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,00 (d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0072] L'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 bis-triéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 (ou (propyl-1)oxy-10 $\beta$  désacétoxy-10 bis-triéthylsilyloxy-7,13 baccatine III) peut être préparé de la manière suivante :

[0073] A une solution de 1 g d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 bis-triéthylsilyloxy-

7β, 13α taxène-11 dans 3 cm<sup>3</sup> d'iodoéthane et 4 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute par portions 93 mg d'hydruure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. La solution est maintenue sous agitation 19 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute par portions 93 mg d'hydruure de sodium à 50 % en poids dans l'huile de vaseline. Après 3 heures à une température voisine de 20°C le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique décantée est lavée avec six fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,32 g d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 150 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 (2-98 puis 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que les produits recherchés sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 376,3 mg d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7β,13α taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle et 395,3 mg d'acétoxy-4α benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β (propyl-1)oxy-10β oxo-9 bistréthylsilyloxy-7β,13α taxène-11 sous forme d'une meringue jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

— spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,57 et 0,70 (2 ms, 6H chacun ; CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 0,94 et 1,09 (2 t, J = 7,5, 9H chacun ; CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 0,94 (t, J = 7,5, 3H ; CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,14 (s, 3H ; CH<sub>3</sub>) ; 1,21 (s, 3H ; CH<sub>3</sub>) ; 1,67 (s, 3H ; CH<sub>3</sub>) ; 1,69 (mt, 2H ; CH<sub>2</sub> central du propyle) ; 1,86 et 2,48 (2 ms, 1H chacun ; CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,03 (s, 3H ; CH<sub>3</sub>) ; 2,19 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun ; CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,30 (s, 3H ; COCH<sub>3</sub>) ; 3,40 (mt, 2H ; OCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,84 (d, J = 7,5, 1H ; H en 3) ; 4,16 et 4,30 (2 d, J = 8,5, 1H chacun ; CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,44 (dd, J = 11 et 6,5, 1H ; H en 7) ; 4,96 (d large, J = 10 Hz, 1H ; H 5) ; 4,97 (s, 1H ; H 10) ; 4,99 (t large, J = 9 Hz, 1H ; H en 13) ; 5,62 (d, J = 7,5, 1H ; H en 2) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H ; OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H ; OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,10 (d, J = 7,5, 2H ; OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

[0074] Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

[0075] 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.

[0076] 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 émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants. Cependant, les compositions peuvent aussi se présenter sous forme de comprimés, de pilules, de poudres ou de granulés administrables par voie orale.

[0077] 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.

[0078] 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 utilisées 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.

[0079] 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.

[0080] 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.

[0081] Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplasiques, 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 ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ ) 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 mechloréthamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosouées comme la carmustine, la lomustine, la sémostine 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 vintblastine, la vincristine et la vindésine, des épipodophylotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées telles que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylestilbestrol et l'éthinylestradiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

[0082] 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 6 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.

[0083] 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 influencer sur l'efficacité du traitement.

[0084] L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

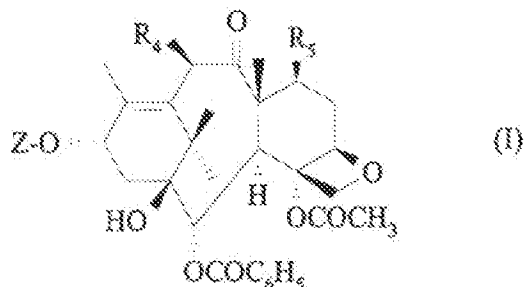
#### EXEMPLE

[0085] On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL 620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique.

[0086] La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

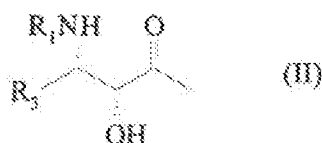
#### Revendications

1. Taxoïdes de formule générale:



15 dans laquelle :

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



25 dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente

- 30
- un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, théroyle ou furoyle
  - ou un radical R<sub>2</sub>-C-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente :

- 35
- un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarboxyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
  - un radical phényle ou α- ou β-naphityle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,
  - ou un radical hétérocyclique saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

45 R<sub>3</sub> représente:

- 50
- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone,
  - alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone,
  - alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone,
  - cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone,

- phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyle

éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arabcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle,

- ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et

éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyle et hétérocycliques aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyles,

$R_4$  représente :

- un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- cycloalcényloxy contenant 4 à 6 atomes de carbone,

ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

$R_5$  représente :

- un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée (éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone),
- alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,

ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 2 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

## 2. Taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzoyle ou un radical  $R_2$ -O-CO- dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente :

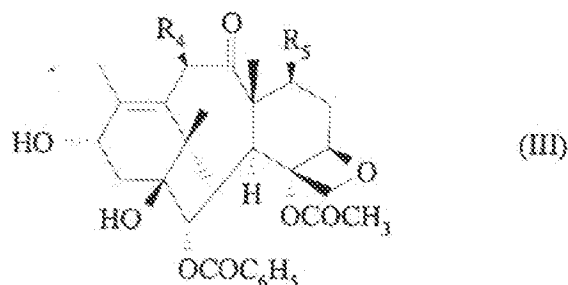
- un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone,
- alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone,
- cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone,
- phényle

éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle.

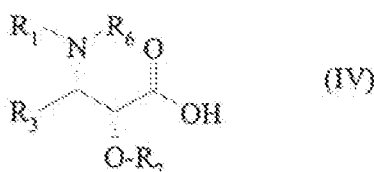
- ou un radical furyle-2 ou -3,
- thiényle-2 ou -3 ou
- thiazolyle-2, -4 ou -5 et

$R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent chacun un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

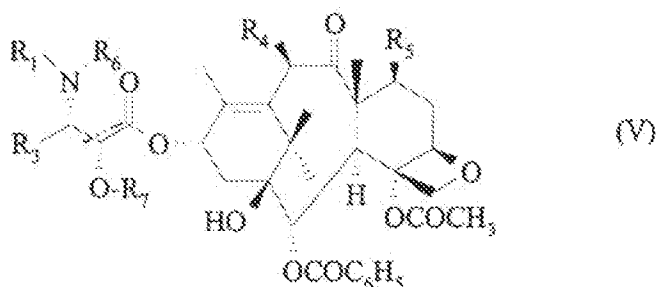
3. Taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzoyle ou un radical  $R_2$ -O-CO- dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5,  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent chacun un radical méthoxy, éthoxy ou propoxy.
4. Procédé de préparation des taxoïdes selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



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



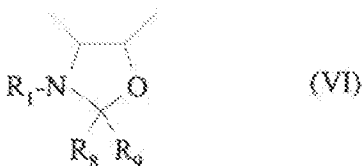
dans laquelle  $R_1$  et  $R_6$  sont définis comme précédemment, ou bien  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide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



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs représentés par  $R_7$  et/ou  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène.

5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) en présence d'un agent de condensation et d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre  $-10$  et  $90^\circ\text{C}$ .
6. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre  $0$  et  $90^\circ\text{C}$ .
7. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre  $0$  et  $80^\circ\text{C}$ .
8. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on remplace les groupements protecteurs  $R_7$  et/ou  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène en opérant, selon leur nature de la manière suivante :

- 1) lorsque  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène au moyen d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre  $-10$  et  $60^\circ\text{C}$ , ou au moyen d'une source d'ions fluorures tel qu'un complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ou par hydrogénation catalytique.
- 2) lorsque  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons de formule générale :

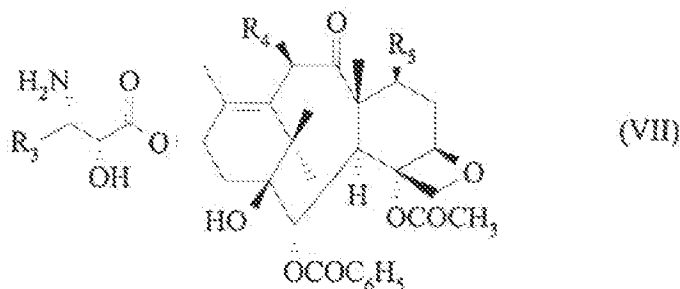


dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment,  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical araloyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien  $R_8$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, ou bien  $R_8$  et  $R_9$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons; on remplace



le groupement protecteur formé par  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène en opérant, selon les significations de  $R_1$ ,  $R_5$  et  $R_9$ , de la manière suivante :

a) lorsque  $R_1$  représente un radical tert-butoxycarbonyl,  $R_6$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentant un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien  $R_5$  représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, ou bien  $R_6$  et  $R_9$  forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, on traite l'estér de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool pour obtenir le produit de formule générale :



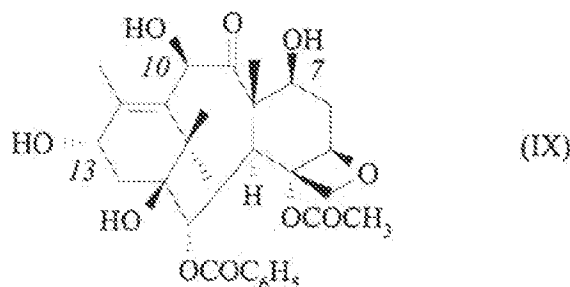
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_4$  et  $R_9$  sont définis comme précédemment, que l'on acyle au moyen de chlorure de benzyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :



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

b) lorsque  $R_1$  représente un radical benzoyl éventuellement substitué, thényle ou furoyle 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  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, on remplace le groupement protecteur formé par  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre  $-10$  et  $60^\circ\text{C}$ , de préférence entre  $15$  et  $30^\circ\text{C}$ .

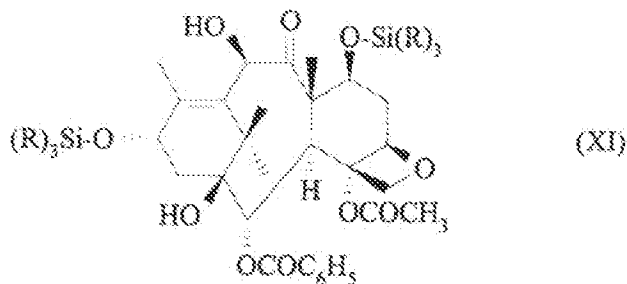
9. Procédé de préparation d'un nouveau taxoïde selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un atome d'hydrogène,  $R_4$  et  $R_9$  sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on traite la 10-désacétyl-baccatine (II) de formule :



par un halogénure de silyle de formule générale :



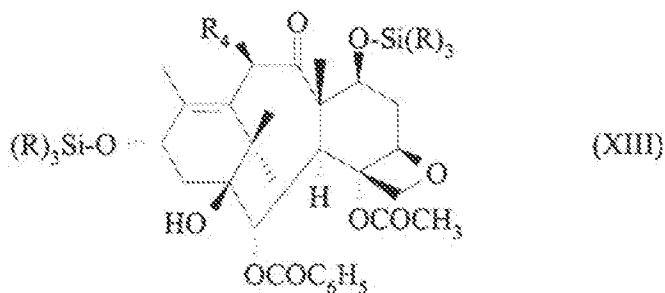
dans laquelle les symboles R, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle pour obtenir un produit de formule générale :



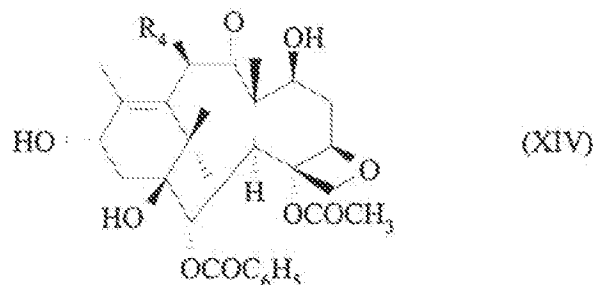
dans laquelle R est défini comme précédemment, que l'on traite par un produit de formule générale :



dans laquelle  $R'_4$  représente un radical tel que  $R'_4\text{-C}$  est identique à  $R_4$  défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et  $X_1$  représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif pour obtenir un produit de formule générale :



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

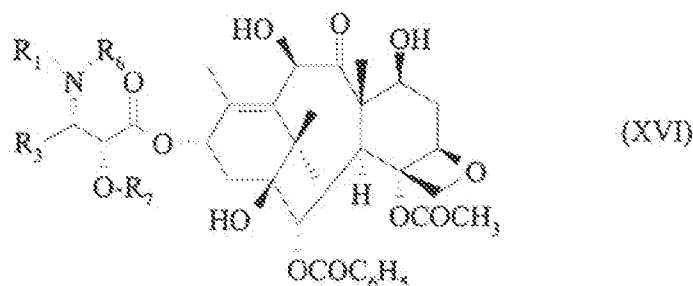


15 dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment, qui est étherifié sélectivement en position 7 par action d'un produit de formule générale :

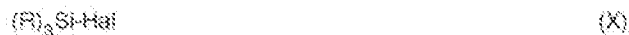


25 dans laquelle  $R'_5$  représente un radical tel que  $R'_5-O$  est identique à  $R_5$  défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et  $X_2$  représente un reste d'ester réactif ou un atome d'halogène pour donner le produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène.

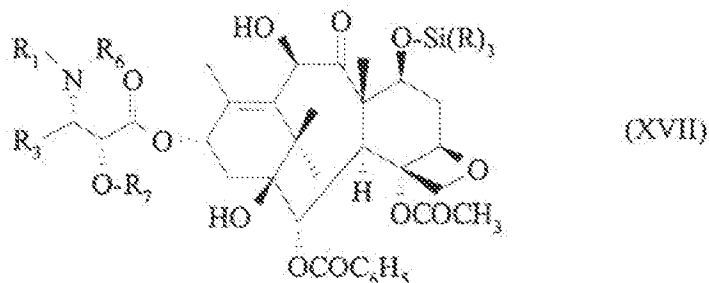
- 30 10. Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II),  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule générale :



45 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_7$  sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4 au moyen d'un produit de formule générale :



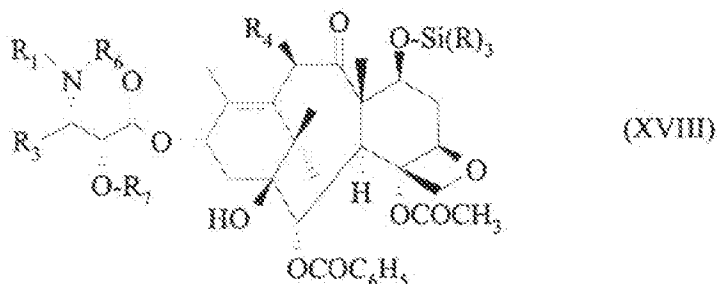
55 dans laquelle les symboles R, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical phényle, ou un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle pour obtenir un produit de formule générale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



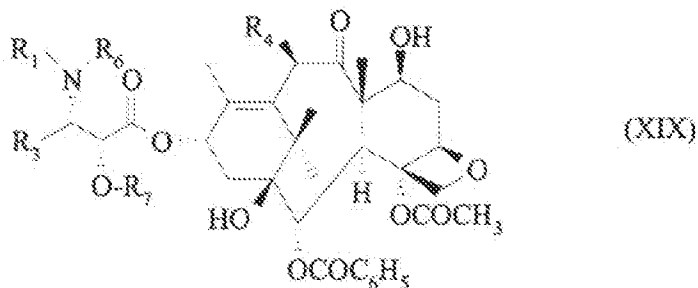
15 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment, qui est fonctionnalisée en position 10 au moyen d'un produit de formule générale :



25 dans laquelle R'<sub>4</sub> représente un radical tel que R'<sub>4</sub>-O est identique à R<sub>4</sub> défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X<sub>1</sub> représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif pour donner un produit de formule générale :



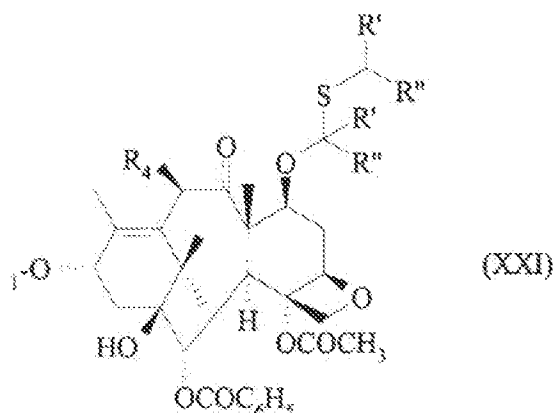
40 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment dont le groupement protecteur silylé est remplacé par un atome d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :



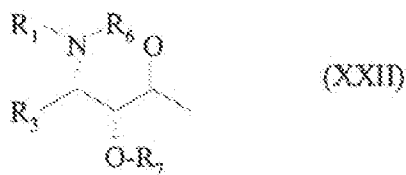
55 qui, par action d'un produit de formule générale (XV) conduit au produit de formule générale (V) dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour donner un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

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

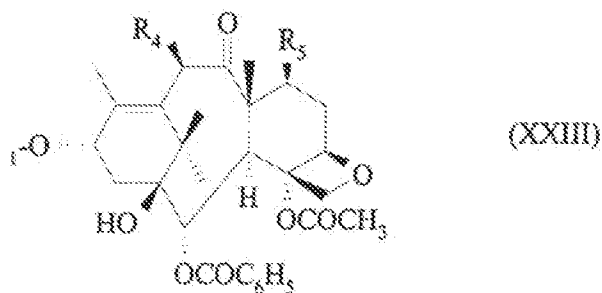
un produit de formule générale :



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



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



50 suivi, lorsque  $Z_1$  représente un radical de formule générale (XXII), du remplacement des groupements protecteurs représentés par  $R_3$  et/ou  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène dans les conditions de la revendication 8.

- 55 12. Procédé de préparation selon la revendication 11 caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre  $-10$  et  $60^\circ\text{C}$ .

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

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

15. Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  hydroxy-1 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxy-7 $\beta$  (propyl-1)oxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

16. Procédé de préparation du composé selon la revendication 13 caractérisé en ce que,

dans une première étape, on fait réagir le diméthylsulfoxyde sur le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ ,

dans une deuxième étape on fait réagir sur le produit de la première étape constitué du tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  bis(méthylthiométhoxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  une suspension éthanolique de nickel de Raney,

dans une troisième étape on fait réagir sur le produit de la deuxième étape constitué du tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  diméthoxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  une solution éthanolique d'acide chlorhydrique.

17. Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  bis(méthylthiométhoxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

18. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) et 19 à 15 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

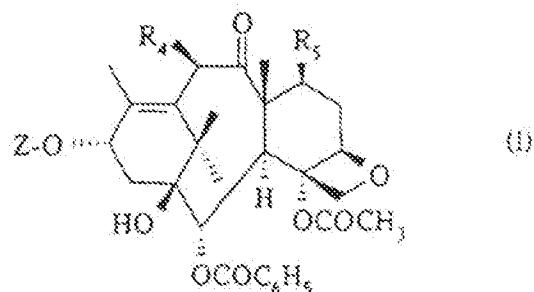
19. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 13 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

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

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

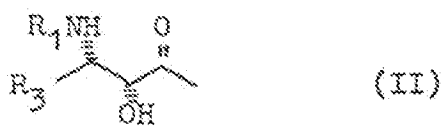
## Patentansprüche

1. Taxoid der allgemeinen Formel



worin

15 Z ein Wasserstoffatom oder einen Rest der allgemeinen Formel



wiedergibt,

25 worin

R<sub>1</sub> bedeutet

- einen Benzoylrest, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere identische oder verschiedene Atome oder Reste, ausgewählt unter den Halogenatomen und den Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl, Thienoyl oder Furyl
- oder einen Rest R<sub>2</sub>-O-CO-, worin R<sub>2</sub> bedeutet:

- einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkenyl mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Bicycloalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter den Halogenatomen und den Hydroxyresten, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino, dessen Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, Piperidino, Morpholino, Piperazin-1-yl (gegebenenfalls substituiert in 4-Stellung durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Phenylalkylrest, dessen Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält), Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkenyl mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Atome oder Reste, ausgewählt unter den Halogenatomen und den Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen), Cyano, Carboxy oder Alkoxy-carbonyl, dessen Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist,

- einen Phenyl- oder  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Naphthylrest, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Atome oder Reste, ausgewählt unter den Halogenatomen und den Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 Gliedern, ausgewählt vorzugsweise unter den Furyl- und Thienylresten,
- oder einen gesättigten heterocyclischen Rest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

R<sub>2</sub> bedeutet:

- einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen,
- geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen,
- geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen,
- Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

- Phenyl oder  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Naphthyl,

gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Atome oder Reste, ausgewählt unter den Halogenatomen und den Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Aryloxy-, Alkoxy-, Alkylthio-, Aryloxy-, Arylthio-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Mercapto-, Formyl-, Acyl-, Acylamino-, Aroylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Cyano-, Nitro- und Trifluor-methylresten,

- oder einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 Gliedern und einem oder mehreren identischen oder verschiedenen Heteroatomen, ausgewählt unter den Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, und

gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere identische oder verschiedene Substituenten, ausgewählt unter den Halogenatomen und den Alkyl-, Aryl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Acyl-, Aryl-carbonyl-, Cyano-, Carboxy-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl- oder Alkoxy-carbonylresten, mit der Maßgabe, daß in den Substituenten der Phenyl-,  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Naphthylreste und der aromatischen heterocyclischen Reste die Alkylreste und Alkylteile der weiteren Reste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen und daß die Alkenyl- und Alkynylreste 2 bis 8 Kohlenstoffatome aufweisen und daß die Arylreste Phenyl- oder  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Naphthylreste sind,

$R_4$  bedeutet:

- einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette,
- Alkenyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette,
- Alkynyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette,
- Cycloalkoxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- Cycloalkenyloxy mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,

wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sind durch ein oder mehrere Halogenatome oder durch einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Carboxyrest, Alkoxy-carbonyl, dessen Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, Cyano, Carbamoyl, N-Alkylcarbamoyl oder N,N-Dialkylcarbamoyl, deren Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält oder mit dem Stickstoffatom, an das er gebunden ist, einen gesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Gliedern und gegebenenfalls einem zweiten Heteroatom bildet, ausgewählt unter den Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Phenyl- oder einen Phenylalkylrest, dessen Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält,

$R_5$  bedeutet:

- einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette (gegebenenfalls substituiert durch einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen),
- Alkenyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- Alkynyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- Cycloalkoxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- Cycloalkenyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sind durch ein oder mehrere Halogenatome oder durch einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest, Alkoxy-carbonyl, dessen Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, Cyano, Carbamoyl, N-Alkylcarbamoyl oder N,N-Dialkylcarbamoyl, deren Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält oder mit dem Stickstoffatom, an das er gebunden ist, einen gesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Gliedern und gegebenenfalls einem zweiten Heteroatom bildet, ausgewählt unter Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest oder einen Phenylalkylrest, dessen Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält.

## 2. Taxoide gemäß Anspruch 1, worin

Z ein Wasserstoffatom oder einen Rest der allgemeinen Formel (II) bedeutet, worin  $R_1$  einen Benzoylrest oder einen Rest  $R_2-O-CO-$  darstellt, worin  $R_2$  einen tert.-Butylrest bedeutet, und  $R_3$  bedeutet:



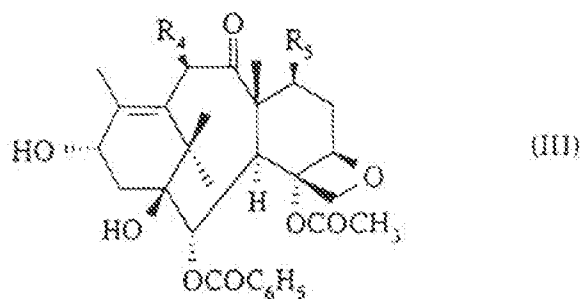
- einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- Phenyl,

gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere identische oder verschiedene Atome oder Reste, ausgewählt unter den Halogenatomen und den Alkyl-, Alkoxy-, Dialkylamino-, Acylamino-, Alkoxy-carbonylamino- oder Trifluormethylresten,

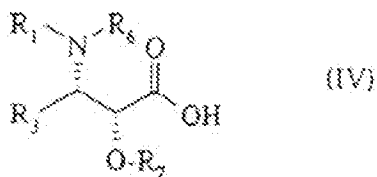
- oder einen Fur-2-yl- oder -3-yl-Rest,
- Thien-2- oder -3-yl oder
- Thiazol-2-yl, -4-yl- oder -5-yl und

$R_4$  und  $R_5$ , identisch oder verschieden, jeweils einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.

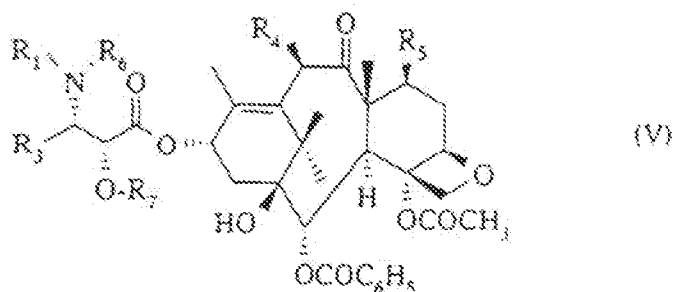
3. Taxoide gemäß Anspruch 1, worin Z ein Wasserstoffatom oder einen Rest der allgemeinen Formel (II) darstellt, worin  $R_1$  einen Benzoylrest oder einen Rest  $R_2-O-CO-$  wiedergibt, worin  $R_2$  einen tert.-Butylrest bedeutet, und  $R_3$  einen isobutyl-, isobutenyl-, Butenyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Fur-2-yl-, Fur-3-yl-, Thien-2-yl-, Thien-3-yl-, Thiazol-2-yl-, Thiazol-4-yl- oder Thiazol-5-yl-Rest bedeutet,  $R_4$  und  $R_5$ , identisch oder verschieden, jeweils einen Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxyrest wiedergeben.
4. Verfahren zur Herstellung der Taxoide gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin Z einen Rest der allgemeinen Formel (II) bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Produkt der allgemeinen Formel



worin  $R_4$  und  $R_5$  wie in einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 definiert sind, mit Hilfe einer Säure der allgemeinen Formel



worin  $R_1$  und  $R_2$  wie zuvor definiert sind,  $R_3$  entweder ein Wasserstoffatom bedeutet und  $R_7$  eine Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion darstellt oder  $R_6$  und  $R_7$  gemeinsam einen gesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Gliedern bilden, oder mit Hilfe eines Derivats dieser Säure verestert, um zu einem Ester der allgemeinen Formel

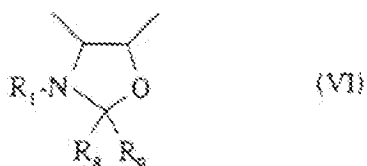


zu gelangen, worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  wie zuvor definiert sind, dessen Schutzgruppen, dargestellt durch  $R_7$  und/ oder  $R_6$  und  $R_7$ , durch Wasserstoffatome ersetzt.

- 15
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Veresterung mit Hilfe einer Säure der allgemeinen Formel (IV) in Gegenwart eines Kondensationsmittels und eines Aktivierungsmittels in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen  $-10$  und  $90^\circ\text{C}$  durchgeführt wird.
- 20
6. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Veresterung mit Hilfe einer Säure der allgemeinen Formel (IV) in Form des symmetrischen Anhydrids durchgeführt wird, wobei man in Gegenwart eines Aktivierungsmittels in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen  $0$  und  $90^\circ\text{C}$  arbeitet.
- 25
7. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Veresterung unter Verwendung der Säure der allgemeinen Formel (IV) in Form des Halogenids oder in Form des gemischten Anhydrids mit einer aliphatischen oder aromatischen Säure, gegebenenfalls hergestellt in situ, in Anwesenheit einer Base durchgeführt wird, wobei man in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen  $0$  und  $80^\circ\text{C}$  arbeitet.
- 30
8. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schutzgruppen  $R_7$  und/ oder  $R_6$  und  $R_7$  durch Wasserstoffatome ersetzt, indem man deren Natur entsprechend auf folgende Weise arbeitet:

1) wenn  $R_6$  ein Wasserstoffatom bedeutet und  $R_7$  eine Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion darstellt, man die Schutzgruppen durch Wasserstoffatome mit Hilfe einer mineralischen oder organischen Säure, verwendet allein oder im Gemisch, unter Arbeiten in einem organischen Lösungsmittel, ausgewählt unter den Alkoholen, Ethern, Estern, aliphatischen Kohlenwasserstoffen, halogenierten, aliphatischen Kohlenwasserstoffen, aromatischen Kohlenwasserstoffen oder den Nitrilen, bei einer Temperatur zwischen  $-10$  und  $80^\circ\text{C}$  oder mit Hilfe einer Quelle für Fluoridionen, wie ein Fluorwasserstoffsäure-Triethylamin-Komplex oder durch katalytische Hydrierung ersetzt.

2) wenn  $R_6$  und  $R_7$  gemeinsam einen gesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Gliedern der allgemeinen Formel



40

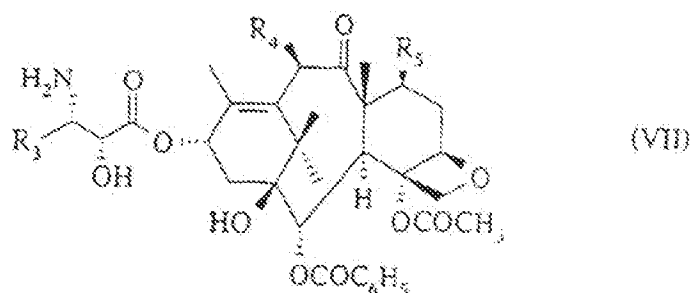
bilden, worin  $R_1$  wie vorstehend definiert ist,  $R_8$  und  $R_9$ , identisch oder verschieden, ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Arylrest, dessen Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und dessen Arylteil vorzugsweise einen Phenylrest, gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bedeutet, oder einen Arylrest, vorzugsweise in der Bedeutung eines Phenylrestes, gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, darstellen oder  $R_8$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Trihalomethylrest, wie einen Trichlormethylrest, oder einen Phenylrest, substituiert durch einen Trihalomethylrest, bedeutet und  $R_9$  ein Wasserstoffatom darstellt oder  $R_8$  und  $R_9$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring mit 4 bis 7 Gliedern bilden, man die durch  $R_8$

50

55

und  $R_7$  gebildete Schutzgruppe durch Wasserstoffatome austauscht, indem man entsprechend den Bedeutungen von  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  wie folgt arbeitet:

a) wenn  $R_1$  einen tert.-Butoxycarbonylrest bedeutet,  $R_6$  und  $R_7$ , identisch oder verschieden, einen Alkylrest oder einen Aralkylrest oder einen Arylrest wiedergeben oder  $R_6$  einen Trihalomethylrest oder einen Phenylrest, substituiert durch einen Trihalomethylrest, bedeutet und  $R_7$  ein Wasserstoffatom darstellt oder  $R_6$  und  $R_7$  gemeinsam einen Ring mit 4 bis 7 Gliedern bilden, man den Ester der allgemeinen Formel (V) mit einer mineralischen oder organischen Säure, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, behandelt, um zu dem Produkt der allgemeinen Formel



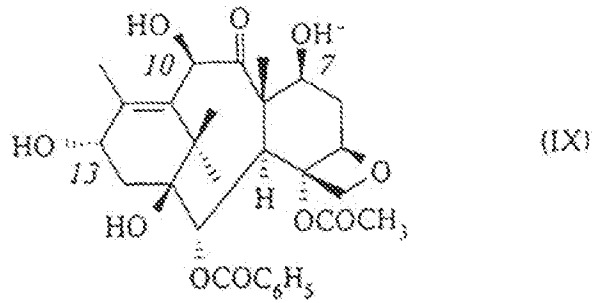
zu gelangen, worin  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  wie vorstehend definiert sind, welches man mit Hilfe von Benzoylchlorid, worin der Phenylkern gegebenenfalls substituiert ist, von Thionylchlorid, von Furoylchlorid oder mit Hilfe eines Produkts der allgemeinen Formel



worin  $R_2$  wie vorstehend definiert ist und X ein Halogenatom oder einen Rest  $-O-R_2$  oder  $-O-CO-O-R_2$  wiedergibt, acyliert, um zu einem Produkt der allgemeinen Formel (I) zu gelangen, worin Z für einen Rest der allgemeinen Formel (II) steht.

b) wenn  $R_4$  einen gegebenenfalls substituierten Benzoylrest, Thionyl- oder Furoylrest oder einen Rest  $R_2-O-CO-$ , worin  $R_2$  wie vorstehend definiert ist, darstellt,  $R_5$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest, substituiert durch einen oder mehrere Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bedeutet und  $R_6$  ein Wasserstoffatom darstellt, der Austausch der durch  $R_6$  und  $R_7$  gebildeten Schutzgruppe durch Wasserstoffatome in Anwesenheit einer mineralischen oder organischen Säure, verwendet allein oder im Gemisch in stöchiometrischer oder katalytischer Menge, erfolgt, wobei man in einem organischen Lösungsmittel, ausgewählt unter den Alkoholen, den Ethern, den Estern, den aliphatischen Kohlenwasserstoffen, den halogenierten, aliphatischen Kohlenwasserstoffen und den aromatischen Kohlenwasserstoffen, bei einer Temperatur zwischen  $-10$  und  $60^\circ\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $15$  und  $20^\circ\text{C}$ , arbeitet.

9. Verfahren zur Herstellung eines neuen Taxoids gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin Z ein Wasserstoffatom bedeutet,  $R_4$  und  $R_5$  wie in einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man 10-Desacetyl-baccatin-III der Formel

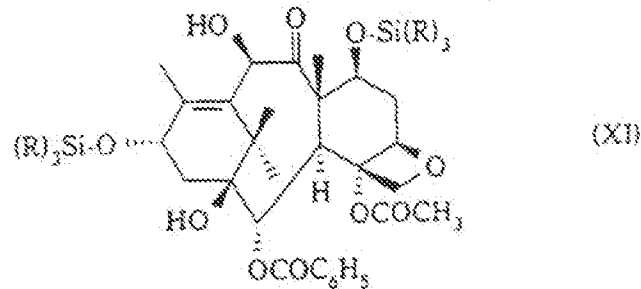


mit einem Silylhalogenid der allgemeinen Formel



30  
35  
40

worin die Symbole R, identisch oder verschieden, einen gegebenenfalls durch einen Phenylrest substituierten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest bedeuten, behandelt, um zu einem Produkt der allgemeinen Formel



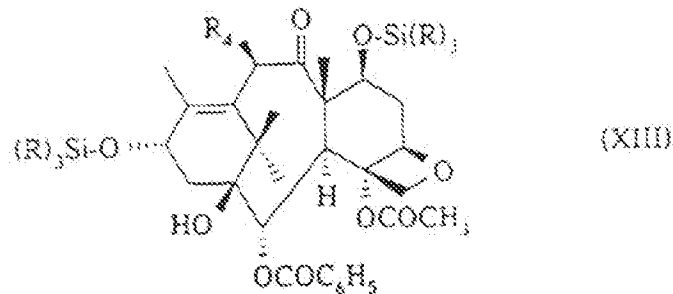
35  
40

zu gelangen, worin R wie vorstehend definiert ist, welches man mit einem Produkt der allgemeinen Formel



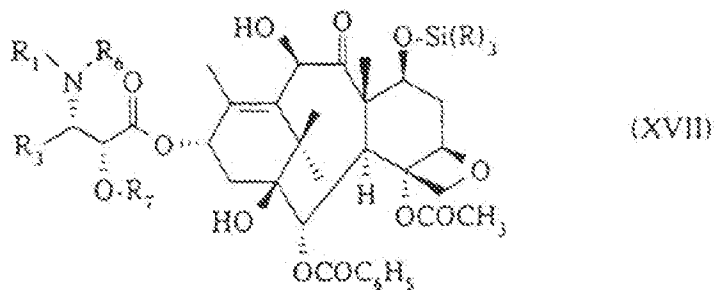
45  
50

behandelt, worin R'<sub>4</sub> einen Rest darstellt, derart, daß R'<sub>4</sub>-O mit R<sub>4</sub>, wie in einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 definiert, identisch ist und X<sub>1</sub> ein Halogenatom oder einen Rest eines reaktiven Esters darstellt, um zu einem Produkt der allgemeinen Formel



zu gelangen, worin R und R<sub>4</sub> wie vorstehend definiert sind, dessen Silylschutzgruppen man durch Wasserstoffatome ersetzt, um zu einem Produkt der allgemeinen Formel



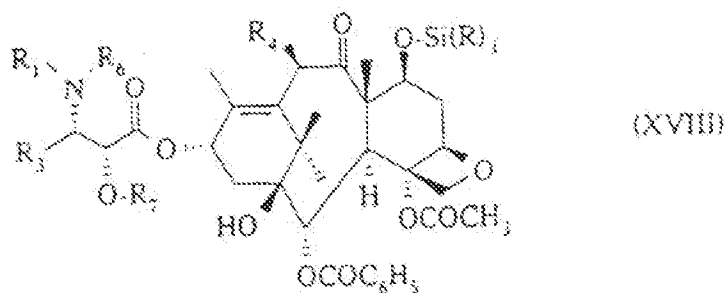


zu gelangen, worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> wie zuvor definiert sind, welches in 10-Stellung mit Hilfe eines Produkts der allgemeinen Formel



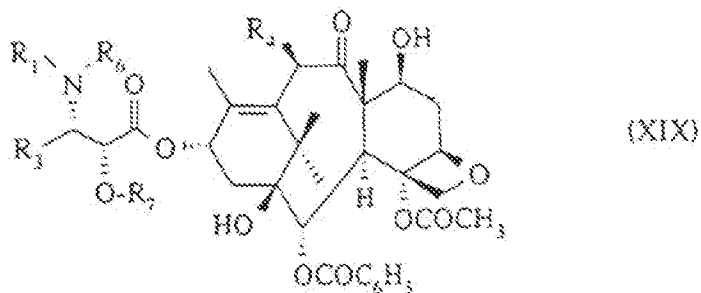
20

funktionalisiert wird, worin R'<sub>4</sub> einen Rest darstellt, derart, daß R'<sub>4</sub>-O mit R<sub>4</sub>, wie in einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 definiert, identisch ist und X<sub>1</sub> ein Halogenatom oder einen Rest eines reaktiven Esters wiedergibt, um zu einem Produkt der allgemeinen Formel



35

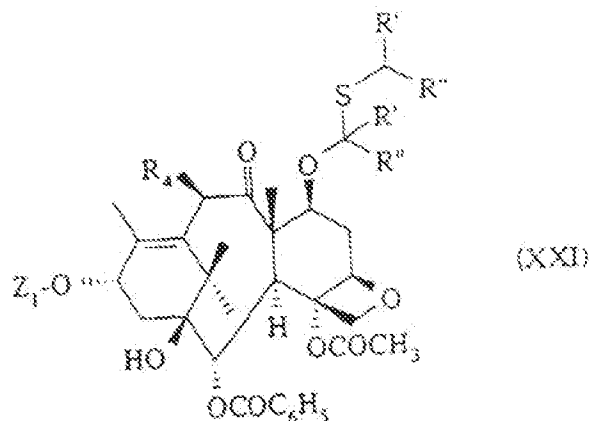
zu gelangen, worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> wie zuvor definiert sind, dessen Silylschutzgruppe man durch ein Wasserstoffatom ersetzt, um zu einem Produkt der allgemeinen Formel



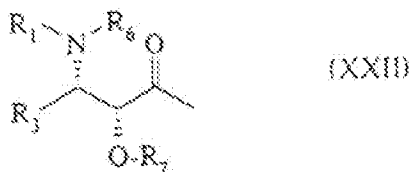
50

zu gelangen, welches durch Umsetzung mit einem Produkt der allgemeinen Formel (XV) zu einem Produkt der allgemeinen Formel (V) führt, dessen Schutzgruppen durch Wasserstoffatome ersetzt werden, um zu einem Produkt der allgemeinen Formel (I) zu gelangen, worin Z einen Rest der allgemeinen Formel (II) bedeutet.

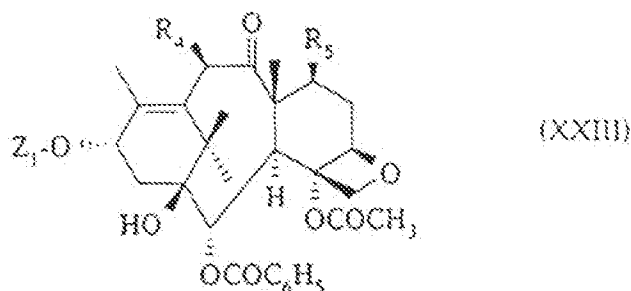
- 55
11. Verfahren zur Herstellung eines Produkts gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man aktiviertes Raney-Nickel in Gegenwart eines aliphatischen Alkohols mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eines Ethers mit einem Produkt der allgemeinen Formel



umsetzt, worin  $R_3$  wie in einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 definiert ist,  $R'$  und  $R''$ , identisch oder verschieden, ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkenyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert, bedeuten oder  $R'$  und  $R''$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Cycloalkenylrest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden, und  $Z_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Rest der allgemeinen Formel



darstellt, worin  $R_1$  und  $R_2$  wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert sind und  $R_6$  und  $R_7$  wie in Anspruch 4 definiert sind, um zu einem Produkt der allgemeinen Formel



zu gelangen, woran, wenn  $Z_1$  einen Rest der allgemeinen Formel (XXII) bedeutet, sich der Austausch der durch  $R_6$  und/oder  $R_7$  dargestellten Schutzgruppen durch Wasserstoffatome unter den Bedingungen von Anspruch 8 anschließt.

- 50
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man bei einer Temperatur zwischen  $-10$  und  $60^\circ\text{C}$  arbeitet.
  - 55 13.  $4\alpha$ -Acetoxy- $2\alpha$ -benzoyloxy- $5\beta$ , $20$ -epoxy- $1\beta$ -hydroxy- $7\beta$ ,  $10\beta$ -dimethoxy- $9$ -oxo- $11$ -taxen- $13\alpha$ -yl-( $2R,3S$ )- $3$ -tert.-butoxycarbonylimino- $2$ -hydroxy- $3$ -phenylpropionat.
  14.  $4\alpha$ -Acetoxy- $2\alpha$ -benzoyloxy- $1\beta$ -hydroxy- $5\beta$ , $20$ -epoxy- $7\beta$ -methoxy- $10\beta$ -ethoxy- $9$ -oxo- $11$ -taxen- $13\alpha$ -yl-( $2R,3S$ )-

3-tert.-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionat.

15. 4 $\alpha$ -Acetoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-1 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ ,20-epoxy-7 $\beta$ -methoxy-10 $\beta$ -(prop-1-yl)-oxy-9-oxo-11-taxen-13 $\alpha$ -yl-(2R,3S)-3-tert.-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat.

16. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man

in einer ersten Stufe das Dimethylsulfoxid mit 4 $\alpha$ -Acetoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-epoxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -trihydroxy-9-oxo-11-taxen-13 $\alpha$ -yl-(2R,4S,5R)-3-tert.-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-5-carboxylat umsetzt.

in einer zweiten Stufe mit dem Produkt der ersten Stufe, bestehend aus 4 $\alpha$ -Acetoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-epoxy-1 $\beta$ -hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -bis-(methylthiomethoxy)-9-oxo-11-taxen-13 $\alpha$ -yl-(2R,4S,5R)-3-tert.-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-5-carboxylat, eine ethanolische Suspension von Flaneynickel umsetzt.

in einer dritten Stufe mit dem Produkt der zweiten Stufe, bestehend aus 4 $\alpha$ -Acetoxy-2 $\alpha$ -Benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-epoxy-1 $\beta$ -hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13 $\alpha$ -yl-(2R,4S,5R)-3-tert.-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-5-carboxylat, eine ethanolische Chlorwasserstoffsäure-Lösung umsetzt.

17. 4 $\alpha$ -Acetoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-epoxy-1 $\beta$ -hydroxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -bis-(methylthiomethoxy)-9-oxo-11-taxen-13 $\alpha$ -yl-(2R,4S,5R)-3-tert.-butoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-5-carboxylat.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie zumindest ein Produkt gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin Z einen Rest der allgemeinen Formel (II) bedeutet, und 13 bis 15 zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder Adjuvantien und gegebenenfalls einer oder mehreren verträglichen und pharmazeutisch aktiven Verbindungen enthält.

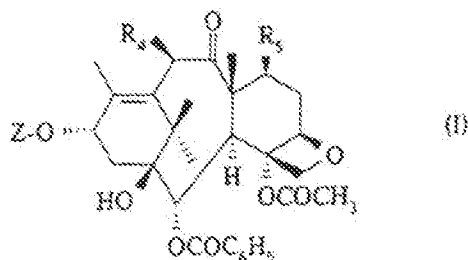
19. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie zumindest das Produkt gemäß Anspruch 13 gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder Adjuvantien und gegebenenfalls einer oder mehreren verträglichen und pharmakologisch aktiven Verbindungen enthält.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie zumindest das Produkt gemäß Anspruch 14 gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder Adjuvantien und gegebenenfalls einer oder mehreren verträglichen und pharmakologisch aktiven Verbindungen enthält.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie zumindest das Produkt gemäß Anspruch 15 gemeinsam mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder Adjuvantien und gegebenenfalls einer oder mehreren verträglichen und pharmakologisch aktiven Verbindungen enthält.

## Claims

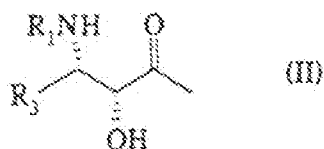
1. Taxoids of general formula:



in which:

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





in which:  
 $R_1$  represents

- a benzoyl radical optionally substituted with one or more identical or different atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms, alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms or trifluoromethyl radicals, a thenoyl or furoyl radical
- or a radical  $R_2-O-CO-$  in which  $R_2$  represents:
  - an alkyl radical containing 1 to 8 carbon atoms, an alkenyl radical containing 2 to 8 carbon atoms, an alkynyl radical containing 3 to 8 carbon atoms, a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkenyl radical containing 4 to 6 carbon atoms or a bicycloalkyl radical containing 7 to 10 carbon atoms, these radicals being optionally substituted with one or more substituents chosen from halogen atoms and hydroxyl radicals, alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino radicals in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, piperidino or morpholino radicals, 1-piperazinyl radicals (optionally substituted at position 4 with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or with a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms), cycloalkyl radicals containing 3 to 6 carbon atoms, cycloalkenyl radicals containing 4 to 6 carbon atoms, phenyl radicals (optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms or alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms), cyano or carboxyl radicals or alkoxycarbonyl radicals in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms,
  - a phenyl or  $\alpha$ - or  $\beta$ -naphthyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms or alkoxy radicals containing 1 to 4 carbon atoms, or a 5-membered aromatic heterocyclic radical preferably chosen from furyl and thienyl radicals,
  - or a saturated heterocyclic radical containing 4 to 6 carbon atoms, optionally substituted with one or more alkyl radicals containing 1 to 4 carbon atoms,

$R_2$  represents:

- an unbranched or branched alkyl radical containing 1 to 8 carbon atoms,
- an unbranched or branched alkenyl radical containing 2 to 8 carbon atoms,
- an unbranched or branched alkynyl radical containing 2 to 8 carbon atoms,
- a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms,
- a phenyl or  $\alpha$ - or  $\beta$ -naphthyl radical optionally substituted with one or more atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylthio, hydroxyl, hydroxyalkyl, mercapto, formyl, acyl, acylamino, aroylamino, alkoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, cyano, nitro and trifluoromethyl radicals,
- or a 5-membered aromatic heterocycle containing one or more identical or different hetero atoms chosen from nitrogen, oxygen and sulphur atoms and

optionally substituted with one or more identical or different substituents chosen from halogen atoms and alkyl, aryl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonylamino, acyl, arylcarbonyl, cyano, carboxyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl or alkoxycarbonyl radicals, on the understanding that, in the substituents of the phenyl,  $\alpha$ - or  $\beta$ -naphthyl and aromatic heterocyclic radicals, the alkyl radicals and the alkyl portions of the other radicals contain 1 to 4 carbon atoms, and that the alkenyl and alkynyl radicals contain 2 to 8 carbon atoms, and that the aryl radicals are phenyl or  $\alpha$ - or  $\beta$ -naphthyl radicals,

$R_3$  represents:

- an alkoxy radical containing 1 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain,
- an alkenyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain,
- an alkynyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms in an unbranched or branched chain,
- a cycloalkyloxy radical containing 3 to 6 carbon atoms
- a cycloalkenyloxy radical containing 4 to 6 carbon atoms,

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

$R_2$  represents:

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

these radicals being optionally substituted with one or more halogen atoms or with an alkoxy radical containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylthio radical containing 2 to 4 carbon atoms or a carboxyl radical, an alkyloxycarbonyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms, a cyano or carbamoyl radical or an N-alkylcarbamoyl or N,N-dialkylcarbamoyl radical in which each alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms or, with the nitrogen atom to which it is linked, forms a saturated 5- or 6-membered heterocyclic radical optionally containing a second hetero atom chosen from oxygen, sulphur or nitrogen atoms, optionally substituted with an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms or a phenyl radical or a phenylalkyl radical in which the alkyl portion contains 1 to 4 carbon atoms.

## 2. Taxoids according to claim 1 for which

Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) in which  $R_1$  represents a benzoyl radical or a radical  $R_2-O-CO-$  in which  $R_2$  represents a tert-butyl radical and  $R_3$  represents:

- an alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms,
- an alkenyl radical containing 2 to 6 carbon atoms,
- a cycloalkyl radical containing 3 to 6 carbon atoms,
- a phenyl radical optionally substituted with one or more identical or different atoms or radicals chosen from halogen atoms and alkyl, alkoxy, dialkylamino, acylamino, alkoxy-carbonylamino or trifluoromethyl radical,
- or a 2- or 3-furyl,
- 2- or 3-thienyl or
- 2-, 4- or 5-thiazolyl radical, and

$R_4$  and  $R_5$ , which may be identical or different, each represent an unbranched or branched alkyloxy radical containing 1 to 6 carbon atoms.

## 3. Taxoids according to claim 1 for which Z represents a hydrogen atom or a radical of general formula (II) in which $R_1$ represents a benzoyl radical or a radical $R_2-O-CO-$ in which $R_2$ represents a tert-butyl radical and $R_3$ represents an isobutyl, isobutenyl, butenyl, cyclohexyl, phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl or 5-thiazolyl radical, and $R_4$ and $R_5$ , which may be identical or different, each represent a methoxy, ethoxy or propoxy radical

## 4. Process for preparing the taxoids according to one of claims 1, 2 and 3 for which Z represents a radical of general