

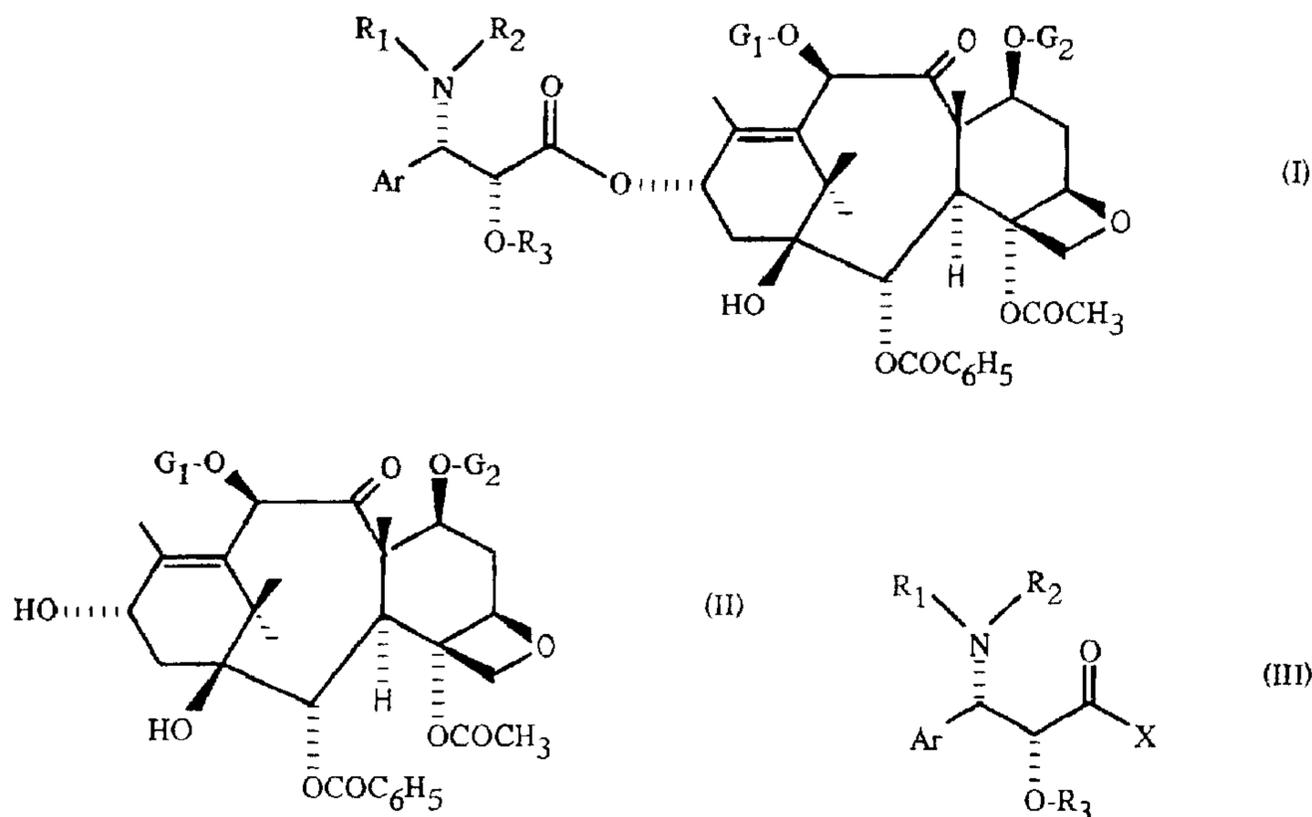


(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1993/10/04
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1994/04/14
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2003/09/09
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 1995/04/04
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1993/000965
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1994/007876
 (30) Priorité/Priority: 1992/10/05 (92/11739) FR

(51) Cl.Int.⁶/Int.Cl.⁶ C07D 305/14, C07C 271/22,
C07D 413/12, C07F 7/10, C07D 407/12, C07D 405/12
 (72) Inventeurs/Inventors:
DENIS, JEAN-NOEL, FR;
GREENE, ANDREW, FR;
MAS, JEAN-MANUEL, FR
 (73) Propriétaire/Owner:
AVENTIS PHARMA S.A., FR
 (74) Agent: ROBIC

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDE D'ESTERIFICATION DE LA BACCATINE III ET DE LA DESACETYL-10 BACCATINE III

(54) Title: NEW PROCESS FOR THE ESTERIFICATION OF BACCATINE III AND 10-DESACETYLBACCATINE III



(57) **Abrégé/Abstract:**

Procédé de préparation d'esters de la baccatine II ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule (I) par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III protégée de formule (II) au moyen d'un acide activé de formule (III). Les esters de formule (I) sont utiles pour préparer les dérivés du taxane ayant des propriétés antileucémiques et antitumorales remarquables. Dans les formules (I), (II) et (III), Ar représente un radical aryle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical aroyle ou un radical R₄-O-CO-(R₄=alcényle, alcynyle, alcoyle éventuellement substitué, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle) et R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien R₁ est défini comme précédemment et R₂ et R₃ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, G₁ représente un radical acétyl ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, G₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et X représente un radical acyle, aroyle ou un atome d'halogène.



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

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 305/14, 413/12 C07C 271/22, C07D 263/04	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/07876 (43) Date de publication internationale: 14 avril 1994 (14.04.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00965 (22) Date de dépôt international: 4 octobre 1993 (04.10.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/11739 5 octobre 1992 (05.10.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : DENIS, Jean-Noël [BE/FR]; Gîtes de Belledonne, Apt. n° 3, Le Pinet, F-38410 Uriage (FR). GREENE, Andrew [US/FR]; La Maison du Verger, Saint-Martin d'Uriage, F-38410 Uriage (FR). MAS, Jean-Manuel [FR/FR]; 1, rue du Tonkin, F-69100 Villeurbanne (FR).	(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (81) Etats désignés: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	

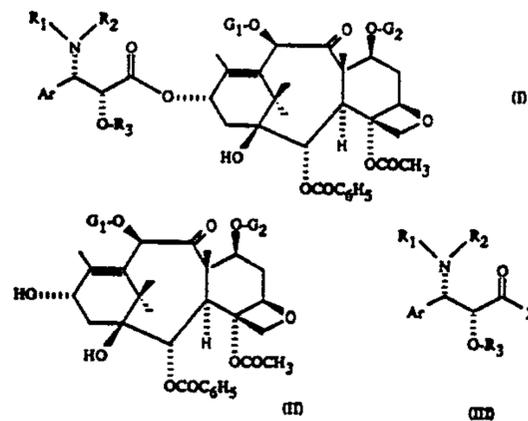
2146372

(54) Title: NOVEL METHOD OF ESTERIFICATION OF BACCATINE III AN 10-DEACETYLBACCATINE III

(54) Titre: NOUVEAU PROCÉDE D'ESTERIFICATION DE LA BACCATINE III ET DE LA DESACÉTYL-10 BACCATINE III

(57) Abstract

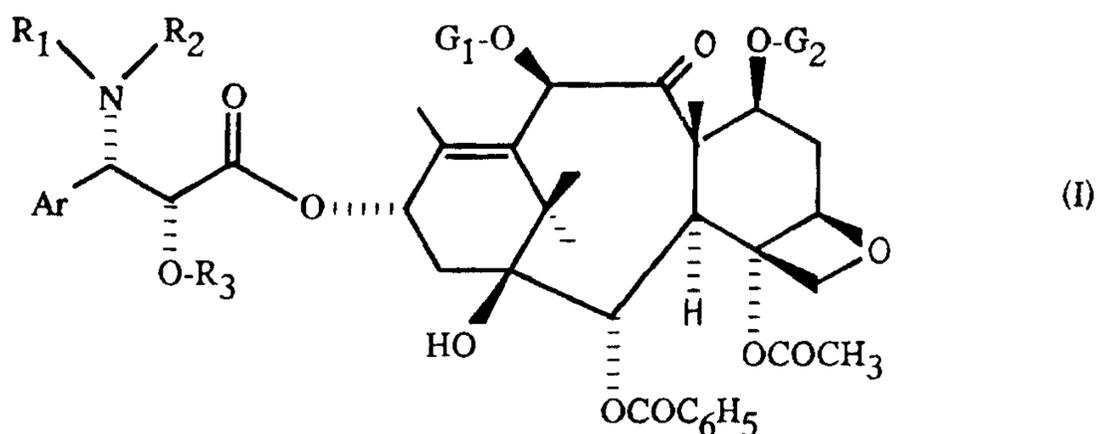
Method of preparing esters of baccatine III or 10-deacetylbaccatine III of formula (I) by esterification of protected baccatine III or 10-deacetylbaccatine III of formula (II) by means of an activated acid of formula (III). The esters of formula (I) can be used to prepare taxane derivatives having remarkable antileucemia and antitumor properties. In formulae (I), (II) and (III) Ar is an aryl radical, R₁ is a hydrogen atom or an aryl radical or an R₄-O-CO- radical (R₄ = alkenyl, alkynyl, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkynyl, bicycloalkyl, phenyl, heterocycle) and R₂ is a hydrogen atom, and R₃ stands for a hydroxy function protection grouping, or R₁ is defined as above and R₂ and R₃ together form a 5 or 6 membered, saturated heterocyclic ring, G₁ is an acetyl radical or a hydroxy function protection grouping, G₂ is a hydroxy function protection grouping, and X is an acyl radical, aryl radical or halogen atom.

**(57) Abrégé**

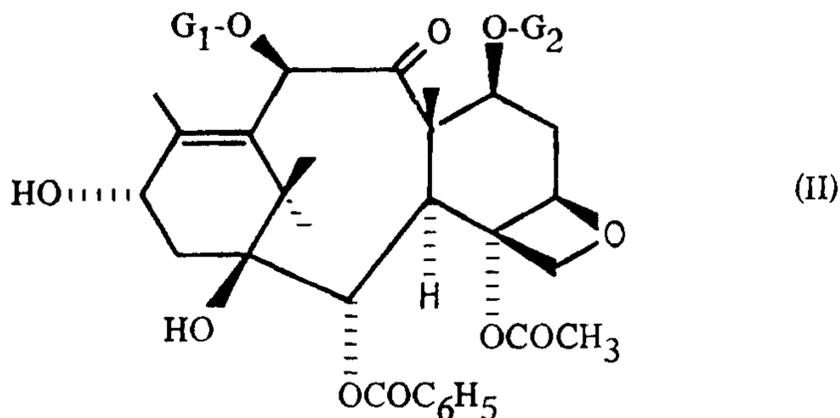
Procédé de préparation d'esters de la baccatine II ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule (I) par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III protégée de formule (II) au moyen d'un acide activé de formule (III). Les esters de formule (I) sont utiles pour préparer les dérivés du taxane ayant des propriétés antileucémiques et antitumorales remarquables. Dans les formules (I), (II) et (III), Ar représente un radical aryle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical aroyle ou un radical R₄-O-CO- (R₄ = alcényle, alcynyle, alcoyle éventuellement substitué, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle) et R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien R₁ est défini comme précédemment et R₂ et R₃ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, G₁ représente un radical acétyl ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, G₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et X représente un radical acyle, aroyle ou un atome d'halogène.

NOUVEAU PROCÉDE D'ESTERIFICATION DE LA BACCATINE III
ET DE LA DESACÉTYL-10 BACCATINE III

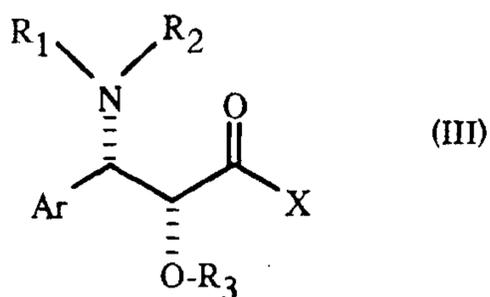
La présente invention concerne la préparation d'esters de la baccatine III et de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :



par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III convenablement protégée de formule générale :



au moyen d'un acide activé de formule générale :



Dans les formules générales (I), (II) et (III), les différents symboles sont définis de la manière suivante :

- Ar représente un radical aryle éventuellement substitué;
 - ou bien a) R₁ représente un radical aroyle éventuellement substitué ou un radical de formule R₄-O-CO- dans laquelle R₄ représente:
- 30

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

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

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

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

R₂ représente un atome d'hydrogène, et

R₃ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

ou bien b) R₁ étant défini comme ci-dessus et pouvant en outre représenter un atome d'hydrogène, R₂ et R₃ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons **éventuellement substitué,**

G₁ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

G₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et

X représente un radical acyloxy ou aroyloxy dont la partie aryle est éventuellement substitué, ou un atome d'halogène.

Plus particulièrement, Ar et la portion aryle du radical aroyle représenté par R₁, identiques ou différents, représentent un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué, les substituants pouvant être choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino,

alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

Plus particulièrement encore, Ar et la portion aryle du radical aroyle représenté par R_1 , identiques ou différents, représentent un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoyloxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino) ou alcoyloxycarbonylamino (t.butoxycarbonylamino).

Plus particulièrement, R_3 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyl-oxyméthyle, β -triméthylsilyléthoxyméthyle, tétrahydropyranyle, trichloro-2,2,2 éthoxyméthyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ dans lequel Ph représente un radical phényle 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 ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone.

Plus particulièrement, lorsque R_2 et R_3 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, celui-ci représente un cycle oxazolidine substitué en position -2 par 1 ou 2 substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'hydrogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aralcoyles dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou aryles, les radicaux aryles étant de préférence des radicaux phényles éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, et les 2 substituants en position -2 pouvant former avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, ou bien un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle, le symbole R_1 pouvant représenter en outre un atome d'hydrogène.

Plus particulièrement, G_1 représente le radical acétyle ou un groupement protecteur choisi parmi les radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle.

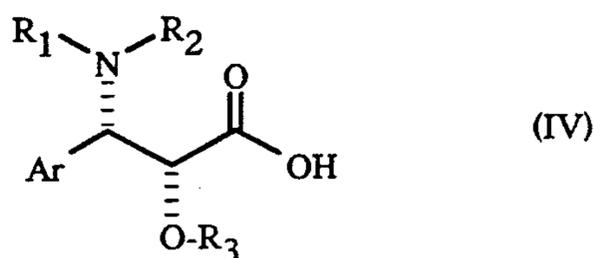
Plus particulièrement, G_2 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou

(trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle ou trialkylsilyle, dialkylarylsilyle, alkyldiarylsilyle ou triarylsilyle dans lequel chaque partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone et chaque partie aryle représente de préférence un radical phényle.

Plus particulièrement, X représente un radical acyloxy contenant 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical aroyloxy dans lequel la partie aryle représente un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux nitro, méthyle ou méthoxy ou bien X représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore ou le brome.

Plus particulièrement encore, X représente un radical t.butylcarbonyloxy ou trichloro-2,4,6 benzoyloxy ou un atome de chlore.

Il est connu de préparer des esters de formule générale (I) en opérant dans les conditions décrites par exemple dans les brevets européens EP 0 336 840 et EP 0 336 841 ou dans la demande internationale WO 92/09589. Selon les procédés connus, l'estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III protégée au moyen d'un acide de formule générale :



dans laquelle Ar, R₁, R₂ et R₃ sont définis comme précédemment, s'effectue en présence d'un imide tel que le dicyclohexylcarbodiimide et d'une dialkylaminopyridine à une température comprise entre 60 et 90°C.

La mise en oeuvre de ces procédés nécessite l'emploi d'un excès important de l'acide de formule générale (IV) par rapport au dérivé de la baccatine.

De plus, l'emploi d'un agent de condensation tel que le dicyclohexylcarbodiimide peut industriellement poser un certain nombre de problèmes qu'il est important de pouvoir éliminer ou atténuer. En effet, le dicyclohexylcarbodiimide est un réactif coûteux qui, du fait de ses propriétés allergisantes, nécessite des conditions particulières de mise en oeuvre et qui conduit, au cours de sa mise en oeuvre, à la formation de dicyclohexylurée dont l'élimination totale est souvent difficile.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les esters de formule générale (I) peuvent être obtenus par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III convenablement protégée au moyen

d'un dérivé activé de formule générale (III) dans des conditions qui permettent de palier aux inconvénients mentionnés ci-dessus.

Selon l'invention, le dérivé activé de formule générale (III), éventuellement préparé in situ, est condensé sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III en présence d'une base, de préférence une base organique azotée, en opérant dans un solvant organique inerte à une température comprise entre 0 et 90°C.

Comme bases organiques azotées qui conviennent particulièrement bien peuvent être citées les amines aliphatiques tertiaires telles que la triéthylamine, la pyridine ou les aminopyridines telles que la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine.

Comme solvants organiques inertes peuvent être cités les éthers tels que le tétrahydrofurane, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxane, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène ou les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène. D'un intérêt tout particulier sont les hydrocarbures aromatiques.

Généralement, le dérivé activé de formule générale (III) est utilisé en quantité stoechiométrique par rapport au produit de formule (II) mais il peut être avantageux d'utiliser jusqu'à 3 équivalents du produit de formule (III) par rapport au produit de formule (II).

Généralement on utilise au moins 1 équivalent de base organique azotée par rapport au produit de formule générale (II) mis en oeuvre ou par rapport au dérivé de formule générale (III).

De préférence, l'estérification est réalisée à une température voisine de 20°C.

Les dérivés activés de formule générale (III) peuvent être préparés, éventuellement in situ, par action d'un halogénure d'acide de formule générale :



dans laquelle Y représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore et R₅ représente un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical aryle représentant de préférence un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 substituants, identiques ou différents, choisis parmi

les atomes d'halogène et les radicaux nitro, méthyle ou méthoxy, ou d'un halogénure de thionyle, de préférence le chlorure, sur un acide de formule générale (IV).

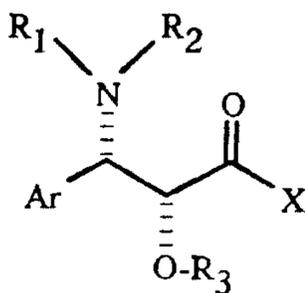
Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique inerte en présence d'une base organique azotée à une température comprise entre 0 et 30°C.

Comme solvants organiques peuvent être utilisés les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène.

Comme bases organiques azotées peuvent être citées les amines aliphatiques tertiaires telles que la triéthylamine, la pyridine ou les aminopyridines comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine.

Généralement on utilise au moins un équivalent de produit de formule générale (V) ou l'halogénure de thionyle par rapport à l'acide de formule générale (IV).

L'acide activé utilisé dans le procédé selon l'invention pour l'estérification de la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III, est nouveau en tant que tel est revendiqué per se ci-après. Cet acide activé est de formule générale:



dans laquelle Ar, R₁, R₂, R₃ et X sont définies comme précédemment.

De même, certains produits englobés dans la formule générale I sont nouveaux en tant que tels et revendiqués per se ci-après. Il s'agit de ceux dans lesquels:

- Ar représente un radical aryle éventuellement substitué,
- R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical aroyle éventuellement substitué ou un radical de formule R₄-O-CO- dans laquelle R₄ représente:

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone à l'exception de tert-butyle, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant substitués ou non par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical phényle substitué ou non 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 alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles sont substitués ou non

7a

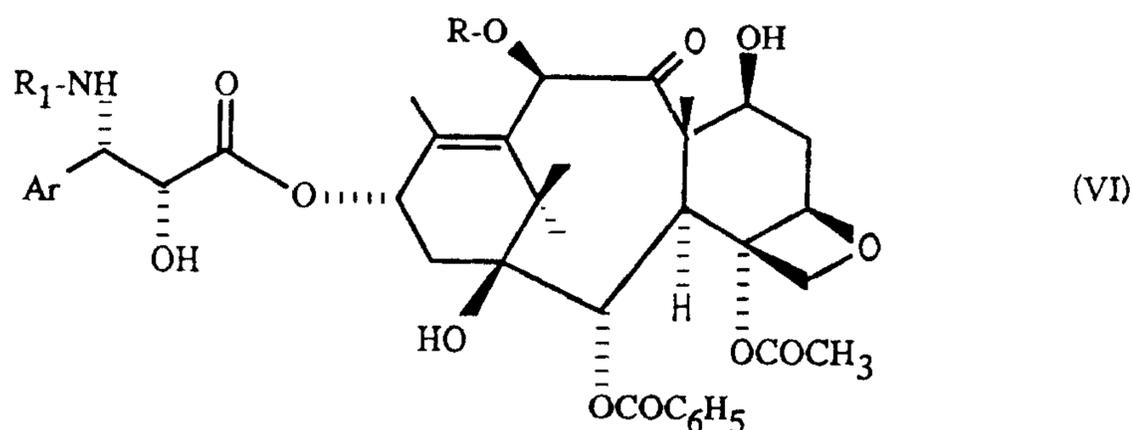
par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- R₂ et R₃ forment ensemble un cycle oxazolidine substitué en position -2 par 1 ou 2 substituants, identiques ou différents, choisi parmi les atomes d'hydrogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aralcoyles dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou aryles, les radicaux aryles étant de préférence des radicaux phényles éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, et les 2 substituants en position -2 pouvant aussi former avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, ou bien un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle,

G₁ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et

G₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy.

Les esters de formule générale (I) telle que définie ci-dessus sont particulièrement utiles pour préparer les dérivés du taxane de formule générale:



30

dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment qui présentent des proprié-

7b

tés antileucémiques et antitumorales remarquables.

D'un intérêt tout particulier sont les produits de formule générale (VI) dans laquelle Ar étant défini comme précédemment R représente un atome d'hydrogène ou le radical acétyl et R₁ représente un radical benzoyl ou t.butoxycarbonyl.

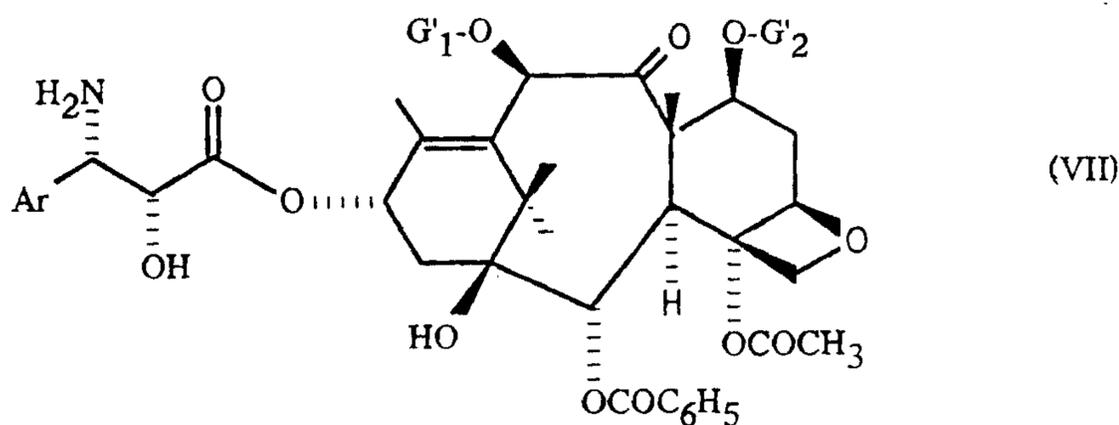
Le produit de formule générale (VI) dans laquelle R représente le radical acétyl, R₁ représente un radical benzoyl et Ar représente le radical phényle est connu sous le nom de Taxol.*

Le produit de formule générale (VI) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, R₁ représente le radical t.butoxycarbonyl et Ar représente le radical phényle, qui est connu sous le nom de Taxotère,* fait l'objet du brevet européen EP 0 253 738.

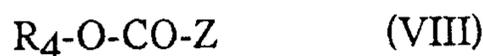
Les produits analogues du Taxotère* font l'objet de la demande internationale WO 92/09589.

Selon les significations de R₁, R₂ et R₃, les produits de formule générale (VI) peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale (I)

- soit directement, lorsque R₁ étant défini comme précédemment, R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, par remplacement des groupements protecteurs R₃, G₁ et G₂ par des atomes d'hydrogène
- soit, lorsque R₁ étant défini comme précédemment, R₂ et R₃ forment ensemble un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, en passant éventuellement intermédiairement par un produit de formule générale :



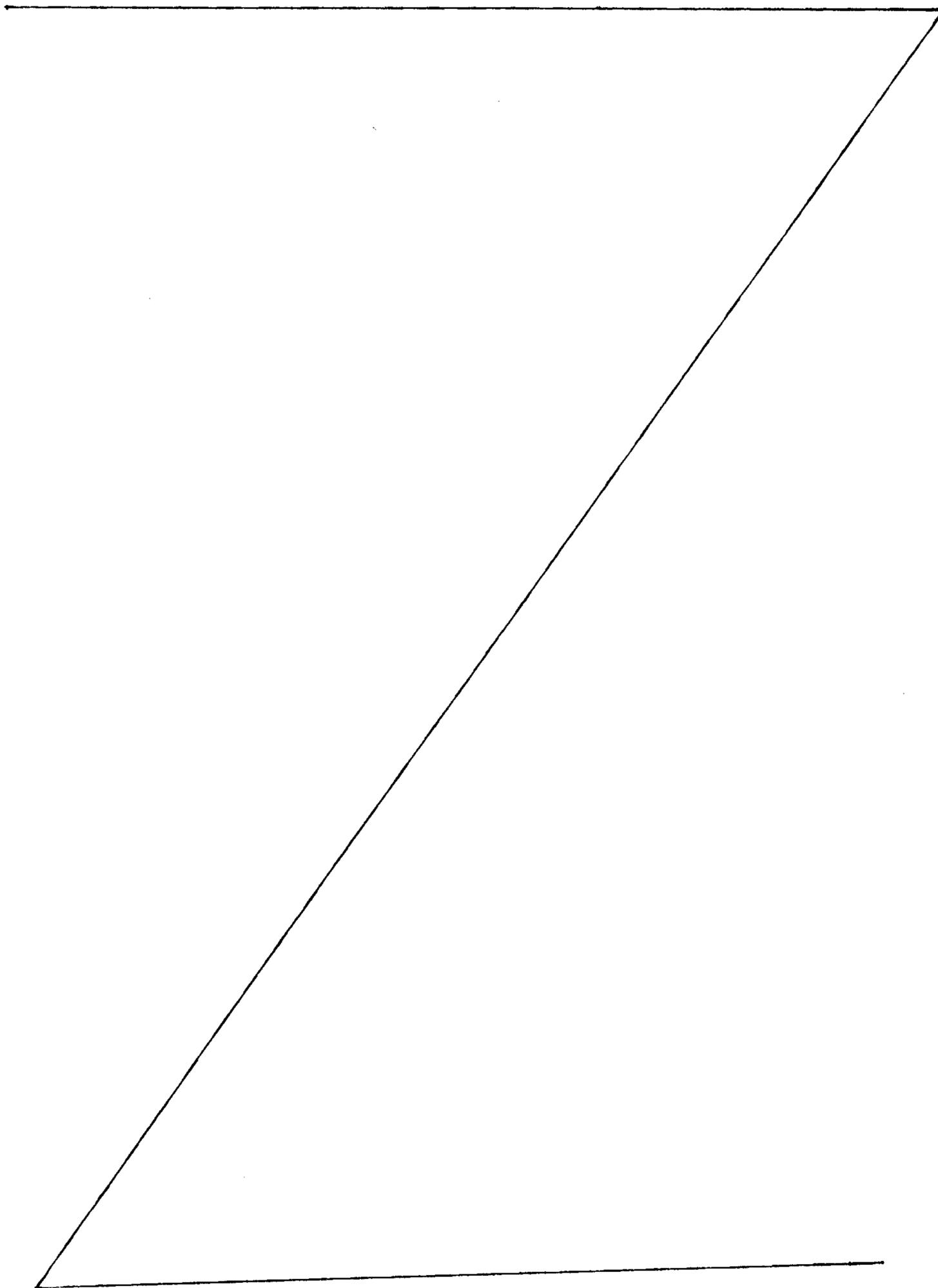
dans laquelle G'₁ et G'₂ sont identiques à G₁ et G₂ et peuvent en outre représenter un atome d'hydrogène qui est soumis à l'action d'un halogénure d'aroyl ou d'un dérivé réactif de formule générale :

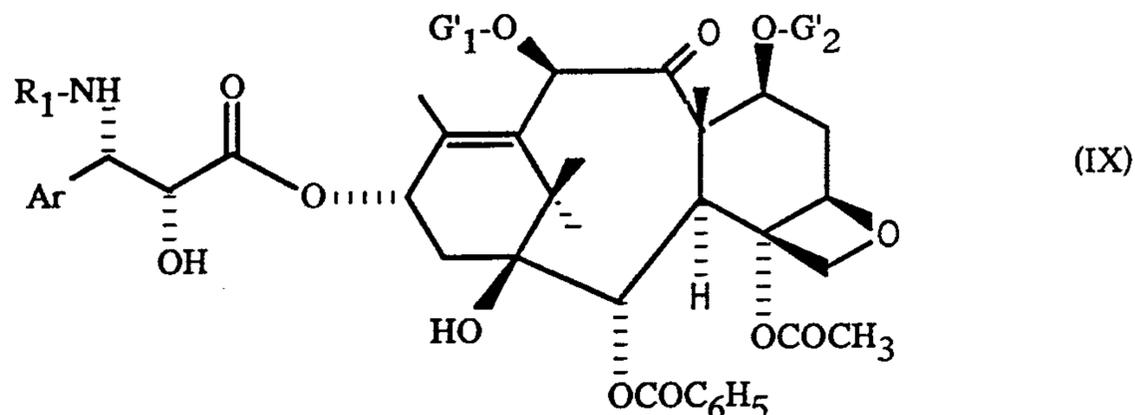


* (marques de commerce)

7c

dans laquelle R_4 est défini comme précédemment et Z représente un atome d'halogène ou un reste $-O-R_4$ ou $-O-CO-OR_4$ dans lesquels R_4 est défini comme précédemment pour obtenir un produit de formule générale :





dont les groupements protecteurs G'_1 et G'_2 sont remplacés si nécessaire par des atomes d'hydrogène.

En particulier, lorsque dans la formule générale (I), R_2 et R_3 forment ensemble un cycle oxazolidine gem disubstitué en -2, le produit de formule générale (VI) est obtenu en passant intermédiairement par le produit de formule générale (VII).

Lorsque, dans la formule générale (I), R_1 représente un radical $R_4-O-CO-$ et lorsque R_2 et R_3 forment ensemble un cycle oxazolidine monosubstitué en -2, le produit de formule générale (IX) dans laquelle $R_1 = R_4-O-CO-$ peut être obtenu directement à partir du produit de formule générale (I).

Le produit de formule générale (VII) dans laquelle G'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et G'_2 représente un atome d'hydrogène peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R_1 représentant un radical $R_4-O-CO-$ dans lequel R_4 représente un radical alkyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, R_2 et R_3 forment ensemble un cycle oxazolidine monosubstitué ou gemdisubstitué en position -2.

Le produit de formule générale (VII) peut aussi être obtenu à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 et R_3 forment ensemble un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle.

Le remplacement direct des groupements protecteurs R_3 , G_1 et G_2 d'un produit de formule générale (I) ou G'_1 et G'_2 d'un produit de formule générale (IX) par des atomes d'hydrogène est effectué par traitement par le zinc, éventuellement associé à du cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre, lorsque

R₃, G₁ et/ou G₂ représentent un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbone, ou par traitement en milieu acide tel que par exemple l'acide chlorhydrique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol) ou l'acide fluorhydrique aqueux à une température comprise entre 0 et 40°C lorsque R₃, G₁ et/ou G₂ représentent un radical silylé. Lorsque R₃ représente un groupement -CH₂-Ph, il est nécessaire de remplacer ce groupement protecteur par un atome d'hydrogène par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur, après avoir remplacé les groupements protecteurs G₁ et G₂ par des atomes d'hydrogène dans les conditions décrites précédemment.

10 Le produit de formule générale (VII) peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R₂ et R₃ forment ensemble un cycle oxazolidine gem disubstitué en position -2 par traitement au moyen d'acide formique éventuellement dans un alcool tel que l'éthanol ou d'acide chlorhydrique gazeux dans un alcool tel que l'éthanol.

15 Le produit de formule générale (IX) dans laquelle R₁ représente un radical R₄-O-CO- peut être obtenu directement à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical R₄-O-CO- et R₂ et R₃ forment ensemble un cycle oxazolidine monosubstitué en position -2 par traitement au moyen d'un acide tel que l'acide méthanesulfonique à une température comprise entre 0 et 40°C.

20 Le produit de formule générale (VII) dans laquelle G'₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et G'₂ représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical R₄-O-CO- dans lequel R₄ représente un radical alcoyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, et R₂ et R₃ forment un cycle oxazolidine monosubstitué ou gem disubstitué en position -2 par traitement au moyen de zinc dans l'acide acétique ou par voie électrochimique.

25 Le produit de formule générale (VII) dans laquelle G'₁ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G'₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ et R₃ forment ensemble un cycle oxazolidine substitué en -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle par traitement au moyen de zinc dans l'acide acétique.

30 Les exemples suivants illustrent la présente invention.

2146372

EXEMPLE 1

Dans un réacteur de 50 cm³, on introduit, sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,321 g de carboxy-5 diméthyl-2,2 phényl-4 (tert.butoxycarbonyl)-3 oxazolidine-1,3-(4S,5R), 0,244 g de chlorure de trichloro-2,4,6 benzoyle, 8 cm³ de toluène anhydre et 0,101 g de triéthylamine. Le mélange réactionnel est laissé pendant 2 heures sous agitation à une température voisine de 20°C. On ajoute alors 0,896 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β taxène-11 et 0,122 g de diméthylamino-4 pyridine. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le chlorhydrate de triéthylamine formé est séparé par filtration et lavé avec du toluène. La phase toluénique est lavée avec 2 fois 10 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec sous pression réduite. Un dosage par chromatographie liquide haute performance montre que le rendement en diméthyl-2,2 phényl-4 (tert.butoxycarbonyl)-3 oxazolidine-1,3-(4S,5R) carboxylate-5 d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est de 77 % par rapport à l'alcool transformé et de 63 % par rapport à l'alcool mis en oeuvre.

EXEMPLE 2

Dans un ballon de 50 cm³ muni d'un système d'agitation magnétique, on introduit, sous atmosphère d'argon, 275 mg d'acide phényl-3 tert.butoxycarbonylamino-3 (éthoxy-1 éthoxy)-2 propionique-(2R,3S) (0,78 mmole) en solution dans 13 cm³ de toluène anhydre. On ajoute ensuite successivement 108,5 μ l de triéthylamine (0,78 mmole) et 189,5 mg de chlorocarbonyl-1 trichloro-2,4,6 benzène (0,78 mmole). On agite le mélange réactionnel pendant 54 heures à une température voisine de 25°C. Au milieu hétérogène incolore, on ajoute 190,6 mg de diméthylamino-4 pyridine (1,56 mmole). On laisse réagir pendant 5 minutes à une température voisine de 25°C puis on introduit 116 mg (0,13 mmole) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β taxène-11. On laisse réagir pendant 5 minutes à une température voisine de 25°C puis on chauffe le mélange réactionnel à 72-73°C. On laisse réagir, sous bonne agitation, pendant 64 heures à cette température. Après refroidissement, le mélange réactionnel jaune-orange est dilué par 60 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée 3 fois par 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée de

bicarbonate de sodium, 5 fois par 5 cm³ d'eau et 2 fois par 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis est séchée sur sulfate de sodium.

Après filtration et élimination des solvants sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient un résidu (488 mg) qui est purifié par chromatographie préparative sur
5 couche mince de silice en éluant avec un mélange éther éthylique-dichlorométhane (5-95 en volumes) et en effectuant 2 passages.

On obtient ainsi 46 mg de dérivé de la baccatine III de départ et 69 mg d'(éthoxy-1 éthoxy)-2 phényl-3 t.butoxycarbonylamino-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy-
10 carbonyloxy)-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α dont la structure est confirmée par le spectre infra-rouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

Le rendement est de 72 % par rapport à l'alcool mis en oeuvre.

EXEMPLE 3

En opérant de la même manière que dans l'exemple 1 mais en remplaçant le
15 chlorure de trichloro-2,4,6 benzoyle par 0,120 g de chlorure de pivaloyle on obtient 1,16 g de produit brut dont le dosage par chromatographie liquide haute performance montre que le rendement en diméthyl-2,2 phényl-4 (tert.butoxycarbonyl)-3 oxazolidine-1,3-(4S,5R) carboxylate-5 d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est de 98 %
20 par rapport à l'alcool transformé et de 71 % par rapport à l'alcool mis en oeuvre.

EXEMPLE 4

En opérant de la même manière que dans l'exemple 1 mais en remplaçant le
25 chlorure de trichloro-2,4,6 benzoyle par 0,119 g de chlorure de thionyle et en utilisant 0,202 g de triéthylamine, on obtient 1,36 g de produit brut dont le dosage par chromatographie liquide haute performance montre que le rendement en diméthyl-2,2 phényl-4 (tert.butoxycarbonyl)-3 oxazolidine-1,3-(4S,5R) carboxylate-5 d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est de 93 % par rapport à l'alcool transformé et de 31 % par rapport à l'alcool mis en oeuvre.

2146372

12

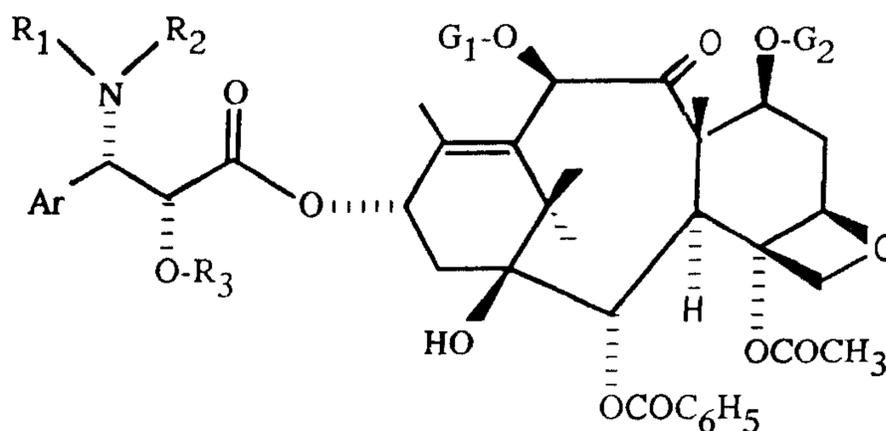
EXEMPLE 5

A une solution agitée de 0,353 g d'acide (éthoxy-1 éthoxy)-2 phényl-3 t.butoxycarbonylamino-3 propionique-(2R,3S) et de 0,122 g de diméthylamino-4 pyridine dans 4 cm³ de toluène on ajoute, en 15 minutes et à une température voisine de 20°C, 0,244 g de chlorure de trichloro-2,4,6 benzoyle. Le mélange réactionnel est maintenu pendant 16 heures sous agitation à une température voisine de 20°C. On ajoute 0,448 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β taxène-11 et 0,122 g de diméthylamino-4 pyridine. On maintient pendant 20 heures sous agitation. Le dosage par chromatographie liquide haute performance montre que le rendement en (éthoxy-1 éthoxy)-2 phényl-3 t.butoxycarbonylamino-3 propionate-(2R,3S) et (2S,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 β ,10 β taxène-11 est de 58 % par rapport à l'alcool mis en oeuvre et de 100 % par rapport à l'alcool transformé.

Le rapport des deux épimères (2R,3S) / (2S,3S) est de 84/16.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation d'un ester de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale:



10 dans laquelle :

- Ar représente un radical aryle éventuellement substitué
 - ou bien a) R₁ représente un radical aroyle éventuellement substitué ou un radical de formule R₄-O-CO- dans laquelle R₄ représente:

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

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

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

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

R_2 représente un atome d'hydrogène, et

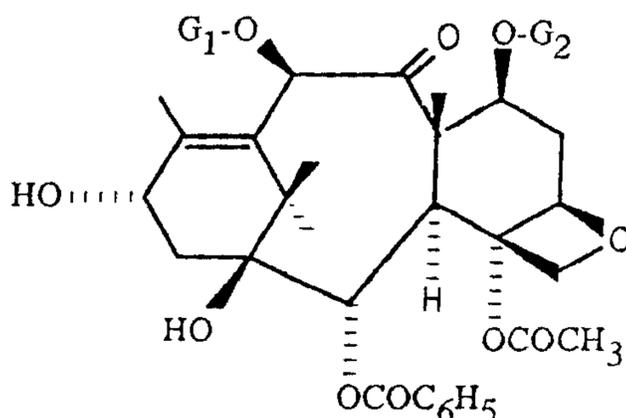
R_3 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

ou bien b) R_1 est défini comme ci-dessus ou **représente un atome d'hydrogène**, et R_2 et R_3 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons,

G_1 représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

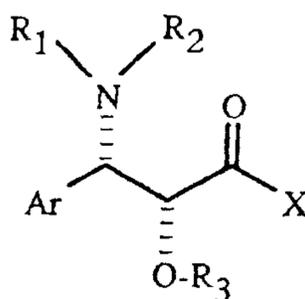
10 G_2 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

caractérisé en ce que l'on estérifie la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III convenablement protégée de formule générale :



20

dans laquelle G_1 et G_2 sont définis comme précédemment, au moyen d'un acide activé de formule générale :



éventuellement préparé in situ, dans laquelle Ar, R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme précédemment et X représente un radical acyloxy ou aroyloxy ou un atome d'halogène, et isole le produit obtenu.

30

2 - Procédé de préparation selon la revendication 1 caractérisé en ce que R_1 , R_2 , R_3 , G_1 et G_2 **sont** définis comme dans la revendication 1, Ar et la portion aryle du radical aroyle représenté par R_1 , identiques ou différents, représentent un radical

phényle ou α -ou β -naphtyle éventuellement substitué, les substituants étant choisis parmi les atomes de fluor, chlore, brome et iode et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxy-carbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

3. Procédé de préparation selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 , R_2 , R_3 , G_1 et G_2 sont définis comme dans la revendication 1 et Ar et la portion aryle du radical aroyle représenté par R_1 , identiques ou différents, représentent un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor ou par un radical méthoxy, diméthylamino, acétylamino ou t.butoxycarbonylamino.

4. Procédé de préparation selon la revendication 1, caractérisé en ce que Ar, R_1 , R_2 , G_1 et G_2 sont définis comme dans la revendication 1, et R_3 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxy-méthyle, β -triméthylsilyléthoxyméthyle, tétrahydropyranyle, trichloro-2,2,2 éthoxyméthyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ dans lequel Ph représente un radical

phényle 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 et alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que Ar, G₁ et G₂ sont définis comme dans la revendication 1, R₁ est défini comme dans la revendication 1 ou représente un atome d'hydrogène, et R₂ et R₃ forment ensemble un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'hydrogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux aralcoyles dont la partie aryle est éventuellement substituée et la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, et les radicaux aryles éventuellement substitués, les substituants en position -2 pouvant aussi former avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, ou bien un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que les radicaux aryles éventuellement substitués sont des radicaux phényles substitués ou non par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que Ar, R₁, R₂ et R₃ sont définis comme dans la revendication 1, G₁ représente le radical acétyle ou un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbone ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle et G₂ représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbone ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle ou trialkylsilyle, dialkylarylsilyle, alkyldiarylsilyle ou triarylsilyle dans lequel chaque partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone et chaque
10 partie aryle représente un radical phényle.

8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un radical acyloxy contenant 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical aroyloxy dans lequel la partie aryle représente un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux nitro, méthyle ou méthoxy ou bien X représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore ou le brome.

20 9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un radical t.butylcarbonyloxy ou trichloro-2,4,6 benzoyloxy ou un atome de chlore.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on opère en présence d'une base.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on opère en présence d'une base organique azotée.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'on opère en présence d'une base organique azotée choisie parmi les amines aliphatiques tertiaires, la pyridine et les aminopyridines.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'on opère dans un solvant organique inerte.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'on opère dans un solvant organique inerte
10 choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

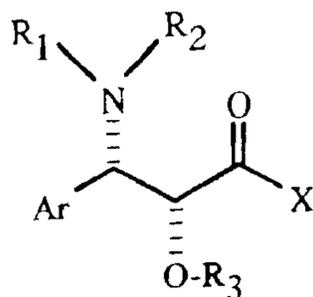
15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre 0 et 90°C.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'on opère à une température voisine de 20°C.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on opère en
20 présence de 1 à 3 équivalents d'acide activé par rapport à la baccatine III ou à la désacétyl-10 baccatine III convenablement protégée.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que l'on opère en présence d'au moins 1 équivalent de base.

19. Un acide activé de formule générale:



dans laquelle

- Ar représente un radical aryle éventuellement substitué
 - ou bien a) R₁ représente un radical aroyle éventuellement substitué ou un radical de formule R₄-O-CO- dans laquelle R₄ représente:

10

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

20

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

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

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

R₂ représente un atome d'hydrogène, et

R₃ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

ou bien b) R_1 est défini comme ci-dessus ou représente un atome d'hydrogène, et R_2 et R_3 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué, et

X représente un radical acyloxy, un radical aroyloxy où la partie aryle est éventuellement substitué, ou un atome d'halogène.

20. Acide activé selon la revendication 19, caractérisé en ce que Ar et la portion aryle du radical aroyle représenté par R_1 , identiques ou différents, 10 représentent un radical phényle ou α -ou β -naphtyle éventuellement substitué, les substituants étant choisis parmi les atomes de fluor, chlore, brome et iode et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aryl-alcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbone, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant 20 entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

21. Acide activé selon la revendication 19, caractérisé en ce que Ar et la portion aryle du radical aroyle représenté par R_1 , identiques ou différents, représentent un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor ou par un radical

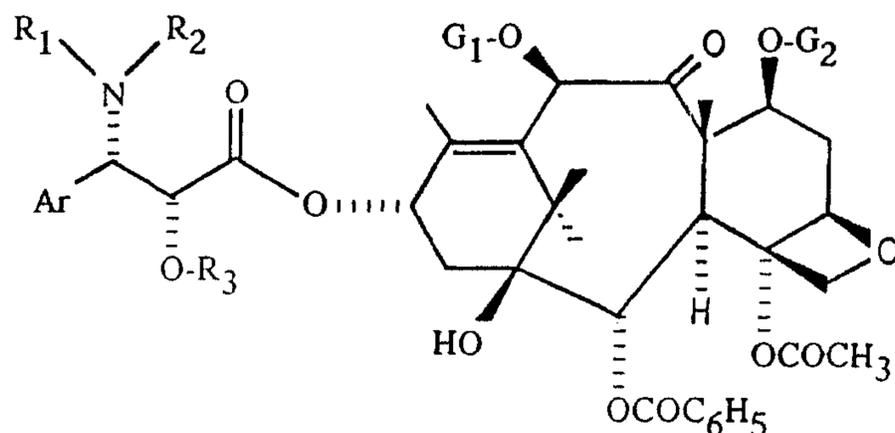
méthoxy, diméthylamino, acétylamino ou t.butoxycarbonylamino.

22. Acide activé selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, caractérisé en ce que R_2 et R_3 forment ensemble un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'hydrogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux aralcoyles dont la partie aryle est éventuellement substituée et la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, et les radicaux aryles éventuellement substitués, les substituants en position -2 pouvant aussi former avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, ou bien un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle.

23. Acide activé selon l'une quelconque des revendications 19 à 22, caractérisé en ce que X est défini comme dans la revendication 8.

24. Acide activé selon l'une quelconque des revendications 19 à 22, caractérisé en ce que X est défini comme dans la revendication 9.

25. Produit de formule générale:



dans laquelle:

- Ar représente un radical aryle éventuellement substitué,
- 10 - R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical aroyle éventuellement substitué ou un radical de formule $R_4-O-CO-$ dans laquelle R_4 représente:

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone à l'exception de tert-butyle, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant substitués ou non par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes
- 20 d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- 30 - ou un radical phényle substitué ou non 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 alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

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

étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles sont substitués ou non par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de
10 carbone,

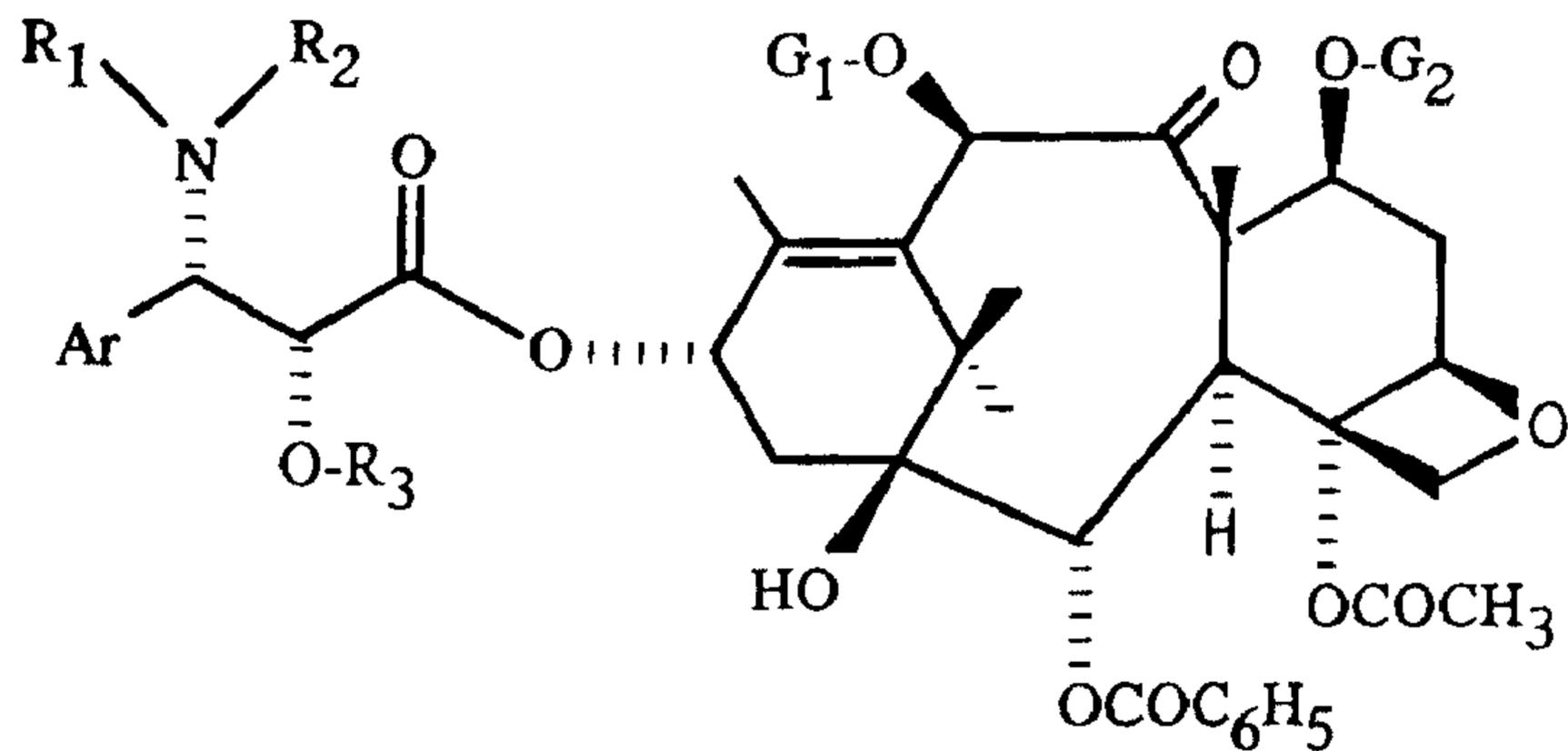
- R₂ et R₃ forment ensemble un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'hydrogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux aralcoyles dont la partie aryle est éventuellement substituée et la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de
20 carbone, ou les radicaux aryles éventuellement substitués, les 2 substituants en position -2 pouvant aussi former avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons ou bien un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle,

G₁ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et

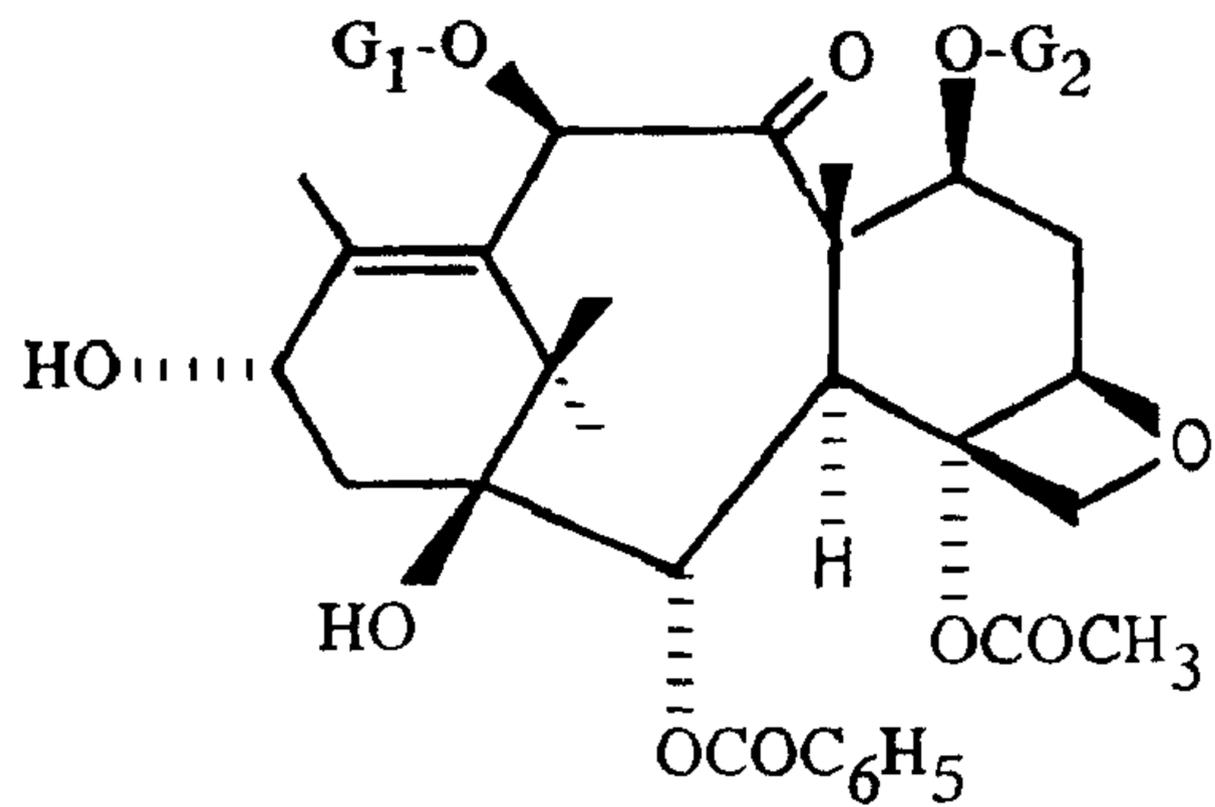
G₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy.

26. Produit selon la revendication 25, caractérisé en ce que les radicaux aryles éventuellement
30 substitués listés comme substituants du cycle oxazolidine

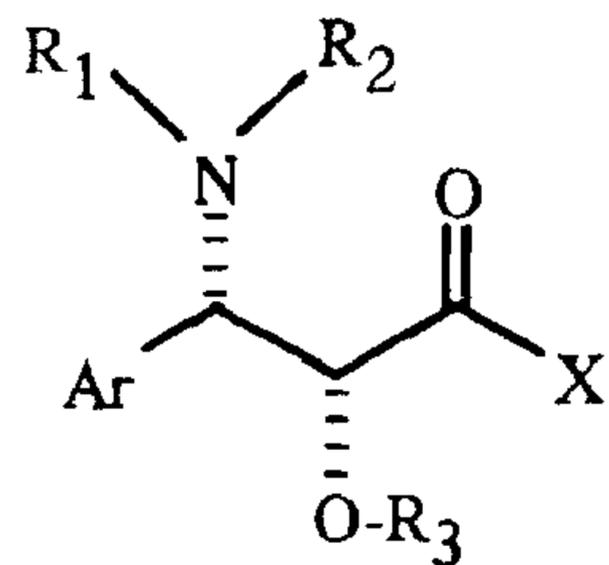
formé par R_2 et R_3 sont des radicaux phényles éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone.



(I)



(II)



(III)