Recherche et découverte de nouveaux médicaments antitumoraux : la Navelbine et le Taxotère

Pierre Potier* *membre de l'Institut*

Les maladies tumorales (cancers, leucémies, etc.) constituent la seconde cause de décès de l'espèce humaine. Certains cancers sont liés à l'âge, aux conditions de vie ; d'autres sont «constitutifs» et peuvent apparaître de manière précoce.

Le traitement des maladies tumorales repose sur l'utilisation, unique ou en association, de
– la chirurgie, quand elle est possible ;
– la radiothérapie quand les tumeurs y sont sensibles ;
– la chimiothérapie, après utilisation éventuelle des deux traitements précédents ou quand ceux-ci sont inapplicables ;
– enfin, les traitements immunothérapeutiques, utilisés depuis longtemps (1965) avec plus ou moins de succès, mais qui connaissent des développements récents : interférons, lymphokines, etc.

C'est de la chimiothérapie que je vous entretiendrai. De nombreux composés, le plus souvent d'origine naturelle, plus rarement de synthèse, sont utilisés dans le traitement chimique des cancers et des leucémies. On les classe généralement en :
– Agents «alkylants» : cyclophosphamide, «moutardes à l'azote» (β-chloroamines), aziridines, mitomycine, etc.
– Agents «intercalants» : adriamycine, ellipticine, quinones aromatiques, dérivés du platine, etc., qui s'insèrent entre les paires de bases des acides nucléiques.
– Antimétabolites : C-nucléosides, 5-fluorouracile, méthothrexate. Ces produits s'intercalent dans une séquence métabolique importante et la perturbent.
– «Poisons du fuseau» : ils perturbent la formation du fuseau durant la division cellulaire (mitose ou méiose) en interagissant avec la tubuline, protéine constitutive de ce fuseau.
– Enfin, de nombreux autres produits possèdent des activités importantes mais leurs mécanismes d'action, quand ils sont connus, sont singuliers : les espéramycines et composés apparentés, la bléomycine, etc. qui agissent sur les structures nucléiques en s'y intercalant (*vide supra*) et en réagissant, ensuite, avec ces structures. Ils les disloquent et/ou se fixent à elles en les empêchant de fonctionner correctement.

Nous avons choisi, dès 1968, dans notre laboratoire, de consacrer une partie de nos efforts à la recherche et, si possible, à la découverte de nouveaux agents antitumoraux médicalement importants. C'est dans le domaine des poisons du fuseau que nous avons surtout travaillé. Et, ce, pour au moins deux raisons :
– La première, évidente, est qu'un processus cancéreux est, avant tout, basé sur une série de divisions «anarchiques» d'une certaine lignée cellulaire. En quelque sorte, une cellule tumorale ressemble davantage à une cellule embryonnaire qu'à une cellule adulte différenciée. Le cycle cellulaire est contrôlé par des facteurs cellulaires dont certains, les facteurs de division puis de croissance, souvent analogues à des «oncogènes», sont encore mal connus dans leur mécanisme d'action et dans leurs structures.
– La seconde est que nous préférions rechercher des produits qui agiraient au stade de la division cellulaire et pas à celui de la synthèse de l'ADN ou en s'intercalant à lui (ou à l'ARN). On peut, en effet, sans doute s'attendre à davantage d'effets secondaires délétères de la part de produits susceptibles d'agir au niveau des acides nucléiques (effets mutagènes).

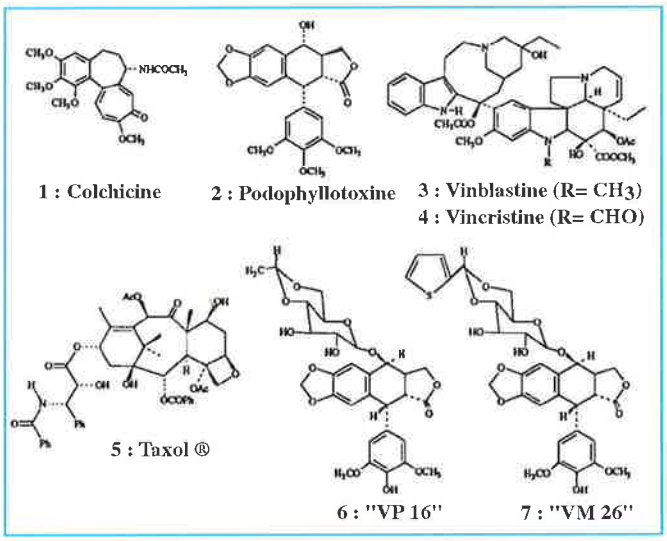
Quoi qu'il en soit, nous nous sommes lancés à la recherche de nouvelles substances antitumorales. Plusieurs «poisons du fuseau» étaient connus. Le premier d'entre-eux, la colchicine **1**, extraite de la colchique, connue depuis longtemps pour ses propriétés thérapeutiques dans le traitement de la goutte et pour son action sur la division cellulaire : la colchicine a été utilisée, depuis longtemps, pour préparer des cellules polyploïdes, pour doubler le nombre des chromosomes (de n à 2n) des cellules haploïdes (multiplication végétative d'espèces sans reproduction sexuée pour conserver le patrimoine génétique). C'est la colchicine qui a permis d'isoler, par chromatographie d'affinité, sa cible biologique : la tubuline, protéine d'une importance capitale que l'on trouve chez tous les organismes eucaryotes. C'est cette protéine (un dimère de 2 x 55 000 daltons) qui est à la base, par polymérisation (GTP asique), de la formation des microtubules puis, finalement, du fuseau. La colchicine **1**, comme d'autres poisons du fuseau, la podophyllotoxine **2** (extraite de la podophylle et utilisée pour le traitement des verrues), les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar : vinblastine **3** et vincristine **4** ont, en commun, d'inhiber la polymérisation de la tubuline en microtubules. Un autre type de produit est connu pour

* Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) du CNRS, directeur général de la Recherche et de la Technologie au ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. ICSN, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex. Tél. : (1) 69.82.30.95. Fax : (1) 64.46.00.67.

Conférence présentée à SFC 94 (Lyon-Villeurbanne, 26/30 septembre 1994).

inhiber la dépolymérisation des microtubules en tubuline et empêcher ainsi la disparition du fuseau à la fin de la division cellulaire : le Taxol **5**, extrait des écorces des ifs et, en particulier, de l'if d'Europe, *Taxus baccata* L. Le Taxol, provoque également l'assemblage des microtubules.

Tous ces produits sont des produits naturels. La colchicine (ou ses dérivés) n'a pas encore conduit à des applications en chimiothérapie des cancers, alors que les autres produits cités, podophyllotoxine (ou ses dérivés VP16, **6** et VM26, **7**), vinblastine **3**, vincristine **4**, taxol **5**, sont des médicaments antitumoraux (*formules 1 à 7*).



La cible biologique unique (ou principale) de tous ces produits étant la tubuline, il fut facile de mettre au point dans notre laboratoire un test biologique de sélection de produits qui pourraient alors constituer de nouveaux poisons du fuseau et, éventuellement, de nouveaux médicaments antitumoraux.

La tubuline qui est utilisée pour ces tests, facile à mettre en œuvre dans un laboratoire de chimie tel que le nôtre, est préparée à partir de cerveaux de porc, bœuf ou mouton par des cycles successifs de polymérisation-dépolymérisation [1]. Cette préparation peut être conservée plusieurs semaines au froid.

L'évaluation biologique des produits examinés doit se faire la même journée et en utilisant la même préparation de tubuline de façon à éviter des variations incontrôlées. On mesure simplement le pouvoir inhibiteur éventuel des produits examinés de la polymérisation (ou de la dépolymérisation) du système tubuline ↔ microtubules.

L'utilisation de ce simple test nous a permis de retenir pour des études pharmacologiques ultérieures : la Navelbine et le Taxotère, devenus des médicaments antitumoraux importants.

La Navelbine (ou nor-5' anhydro(Δ15',20') vinblastine)

En 1957, les recherches entreprises indépendamment par les chercheurs de l'université du Western Ontario à London (Canada) et ceux de la firme industrielle Eli Lilly à Indianapolis (États-Unis) [2] débouchèrent sur l'isolement, l'analyse structurale et le développement, en chimiothérapie des cancers, de deux alcaloïdes complexes isolés de la pervenche de Madagascar : *Catharanthus roseus* G. Don (Apocynacées) : la vinblastine **3** et la vincristine **4**. Ces deux alcaloïdes rentrent, encore de nos jours, plus de trente-cinq ans après leur découverte, dans beaucoup de mélanges de produits utilisés en chimiothérapie des cancers. Du fait de leur complexité chimique, la synthèse de ces produits a résisté, jusqu'en 1974, aux efforts de nombreux groupes de recherche. Cette année-là, nous avons, dans notre laboratoire, résolu ce problème en utilisant une synthèse biomimétique qui consiste à unir les deux précurseurs de ces alcaloïdes complexes que sont la catharanthine **8** et la vindoline **9** [3]. Cette union s'effectue en utilisant la réaction de Polonovski modifiée, également découverte dans notre laboratoire : (*schéma 1*).

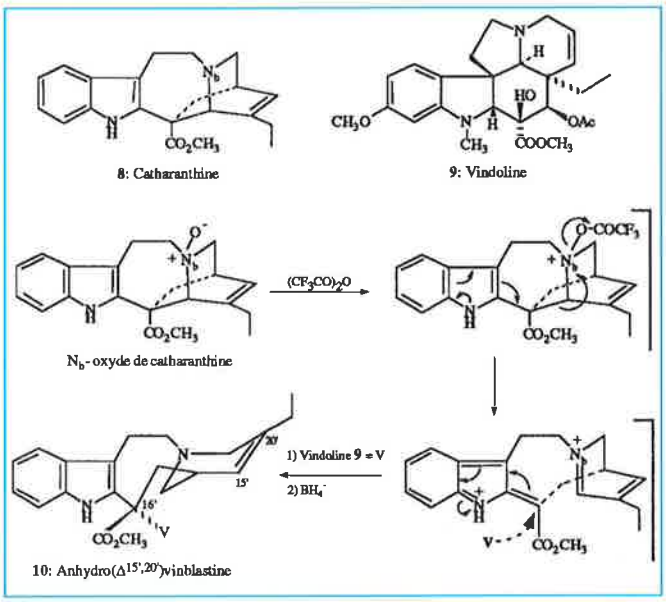


Schéma 1.

Une fois obtenue l'anhydro(Δ15',20') vinblastine **10**, celle-ci est à nouveau soumise aux conditions de la réaction de Polonovski modifiée [4]. Il en résulte la formation d'un dérivé nor : la nor(5')anhydro(Δ15',20') vinblastine **11** à laquelle nous avons donné le nom de Navelbine, qui est devenu, par la suite, son nom de marque déposée, la dénomination commune étant vinorelbine. Ce médicament a été développé en collaboration avec les laboratoires Pierre Fabre et, bientôt, Burroughs-Wellcome et Kyowa-Hakko (sous licence Pierre Fabre) (*schéma 2*).

La Navelbine **11** s'est révélée un puissant médicament antitumoral utilisé dans le traitement des cancers pulmonaires dits «non à petites cellules» et dans les cancers du sein [5]. D'autres tumeurs y sont également sensibles. De plus, la Navelbine semble être active par voie orale. La Navelbine vient d'être agréée aux États Unis.

Le Taxotère

En 1962, le National Cancer Institute (NCI) aux États-Unis et le département fédéral de l'Agriculture (USDA), dans le cadre d'un vaste programme qui consistait en la récolte de plantes de toute origine et l'évaluation de leurs propriétés antitumorales éventuelles, récoltent, pour la première fois, les différentes parties d'une espèce d'if croissant dans les forêts du Nord-Ouest des États-Unis (États de Washington, Oregon, Montana, etc.). Cette espèce est identifiée à *Taxus brevifolia*.

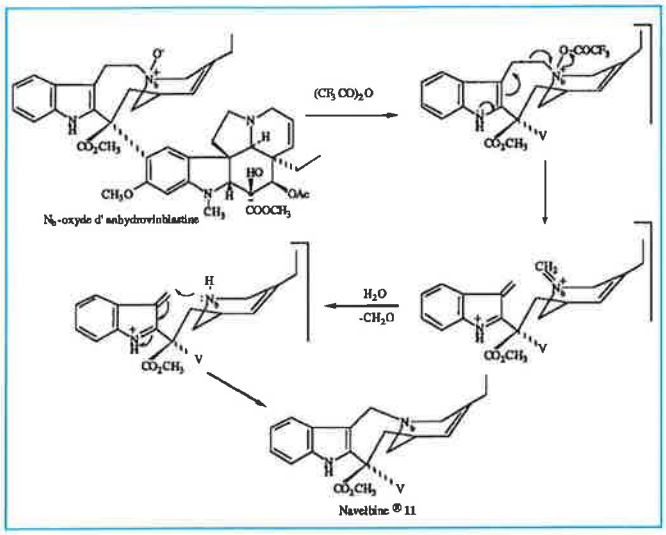


Schéma 2.

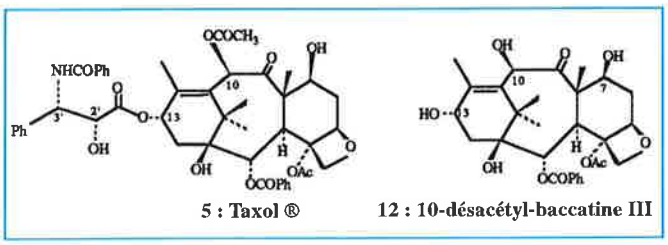
Rapidement, les extraits des différentes parties de ces arbres sont évalués pour leurs propriétés cytotoxiques et antitumorales éventuelles, au Research Triangle Institute (Dr M.E. Wall).

On découvre alors les propriétés intéressantes de certains de ces extraits, en particulier celui préparé à partir des écorces du tronc de cet arbre. Le produit responsable de cette activité est isolé, appelé Taxol **5**, sa structure établie et publiée en 1971 par Monroe Wall et collaborateurs [6]. Il s'agit d'un diterpène tricyclique portant un quatrième cycle oxétanique et abondamment fonctionnalisé. Malheureusement, le Taxol est très peu soluble dans les excipients généralement utilisés pour les injections. C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles, malgré sa puissante activité, il n'est pas développé avec toute la célérité désirable. Sans doute, aussi, y avait-il, à cette époque, des produits concurrents plus faciles à administrer ? De plus, la teneur des écorces de tronc est très faible (environ 0,1 g/kg).

Le mode d'action original du Taxol fut élucidé, en 1979, par Susan Horwitz [7] : le Taxol empêche la disparition du fuseau à la fin de la division cellulaire et favorise l'assemblage des microtubules (*formules 5* et *12*).

Nous décidions, dès 1979, d'ouvrir ce domaine de recherche dans notre Institut. L'occasion fait quelquefois le larron, comme l'on dit. Cette occasion se présenta à l'occasion du percement d'une route dans le parc de notre campus à Gif-sur-Yvette ; plusieurs ifs furent abattus. Nous récupérâmes alors des quantités importantes de toutes les parties de ces arbres. Il s'agissait, là, de l'If d'Europe : *Taxus baccata L.* C'est un très bel arbre (ceux, anglais, qui contribuèrent à nos défaites de Crécy et d'Azincourt !), il est encore utilisé pour la confection de meubles magnifiques.

L'un des problèmes majeurs qui pouvait freiner le développement thérapeutique éventuel du Taxol était sa faible abondance (voir plus haut). Cet aspect primordial des choses ne nous avait, évidemment, pas échappé. En effet, les ifs sont des arbres à croissance très lente : ceux qui sont utilisés pour leur écorce sont centenaires ou pluricentenaires. Il faut abattre trois arbres pour le traitement d'un patient pendant un an.



Malgré cela, le NCI et les laboratoires Bristol-Myers-Squibb (BMS) ont signé un accord selon lequel BMS produira 25 kg de Taxol à partir des ifs des forêts du Nord-Ouest des États-Unis. Bien entendu, cette affaire a fait beaucoup de bruit dans ce pays car ce sont des dizaines de milliers d'arbres qu'il faudrait abattre. Les ligues écologistes se sont organisées à ce sujet, mais aussi pour protéger une espèce de hibou tacheté qui a l'habitude de nicher dans les ifs ! Nous nous sommes donc attaqués à cet ensemble de problèmes.

Le rendement en Taxol des écorces de tronc des ifs européens est tout aussi faible; de plus, le Taxol qui en est obtenu est difficile à purifier car il est accompagné d'un composé analogue : la céphalomanine, également actif.

Devant ces difficultés, nous avons décidé d'examiner toutes les autres parties de l'arbre : bois, racines et, bien sûr, feuilles (aiguilles)(*photo 1*), et de suivre, avec le test à la tubuline (voir plus haut), l'activité des extraits obtenus. C'est ainsi qu'une activité biologique fut notée dans un extrait de feuilles. Le fractionnement de cet extrait conduisit au produit pur responsable de l'activité : la 10-désacétyl-baccatine III **12** [8]. Ce composé est présent dans les feuilles à la concentration de 0,5 à 1 g/kg. Sa structure chimique est celle du Taxol qui aurait perdu sa chaîne latérale estérifiant l'alcool secondaire placé en $C_{13\alpha}$ et un groupe acétate en C_{10} (le dérivé ayant conservé le groupe acétate en C_{10} peut, également, être isolé quoique avec un plus faible rendement).

La 10-désacétylbaccatine III **12** a donc été isolée grâce à l'activité sur la tubuline qu'elle conférait aux extraits de feuilles d'if qui la contenait. Elle est, toutefois, pratiquement inactive *in vivo*. En effet, nous avons établi, d'après l'évaluation *in vitro* et, surtout, *in vivo* effectuée sur plusieurs dizaines de composés préparés dans la série du Taxol, que la présence de la chaîne latérale en $C_{13\alpha}$, peu ou pas modifiée, était, toutes choses étant égales par ailleurs, nécessaire à l'activité *in vivo*.

La 10-désacétylbaccatine III **12** allait donc constituer une matière première importante pour la préparation du Taxol. Elle est isolée, avec un rendement cinq à dix fois supérieur à celui du Taxol, des écorces de tronc et, qui plus est, à partir des feuilles d'if, ressource renouvelable et quasiment inépuisable ce qui constitue un progrès décisif en regard :

– des difficultés d'approvisionnement du Taxol lorsqu'il est isolé des seules écorces de tronc ;

– des difficultés écologiques provenant de l'abattage intensif des arbres dans les forêts.

Et puis, comme nous l'allons voir, les recherches entreprises sur l'hémisynthèse du Taxol allaient conduire à un produit encore plus intéressant que le Taxol : le Taxotère **14**.

En effet, disposant de quantités de 10-désacétylbaccatine III **12** seulement limitées par la récolte des feuilles d'if européen, nous nous sommes intéressés à la synthèse du Taxol.

La première synthèse a consisté à greffer l'acide cinnamique sur l'hydroxyle secondaire en $C_{13\alpha}$ après avoir correctement protégé les hydroxyles en 7 et 10, (composé **13**). L'hydroxyamination de la double liaison cinnamique a été effectuée de différentes manières ; la méthode finalement retenue a été celle de B. Sharpless. Elle conduit aux quatre diastéréoisomères attendus [9]. Après déprotection des fonctions

Figure 1 - If d'Europe (*Taxus baccata L.*).

carbonates en C_7 et C_{10}, le composé **14** portant l'hydroxyle en 2' et la fonction carbamate en 3' et de configuration 2'R, 3'S, possède la configuration absolue du Taxol [10], telle qu'elle a été établie par Monroe Wall [6]. Ce composé, le Taxotère **14** (dénomination commune docétaxel) fut sélectionné grâce au test tubuline [11]. Il franchit, ensuite, l'un après l'autre, tous les tests de sélection biologiques, toxicologiques et, après les phases d'évaluation clinique I et II, il est maintenant en phase clinique III. Le développement tant chimique (synthèse industrielle) que pharmacologique ou médical a été réalisé en collaboration avec les chercheurs, ingénieurs, techniciens, biologistes et médecins de Rhône-Poulenc Rorer. Ce développement est assuré au plan mondial et représente, comme dans le cas de la Navelbine, un bel exemple d'interaction entre la recherche publique et la recherche industrielle (*schéma 3*).

Le Taxol **5** peut être également obtenu par cette voie d'hydroxyamination, après déprotection de la fonction carbamate du composé **14** acétylé en C_{10} et benzoylation [11].

La seconde synthèse du Taxol **5** et du Taxotère **14**, appliquable au niveau industriel, consiste à estérifier l'alcool secondaire du $C_{13\alpha}$ par la chaîne latérale correspondante [12], obtenue par synthèse totale.

Le Taxotère, présente, sur le Taxol plusieurs avantages :
– il est plus actif (jusqu'à 2,5 fois *in vitro*). En clinique, cette supériorité d'action se retrouve mais il faudra attendre la fin de l'évaluation clinique (phase III) pour la mesurer avec précision ;
– il est plus soluble et sa biodisponibilité est meilleure. Le Taxol doit, en effet, être administré dans un excipient émulsifiant appelé «Cremophor» qui peut provoquer certains accidents secondaires ;
– la dose thérapeutique utilisée est environ moitié moindre que celle du Taxol ;
– enfin, il précède de deux étapes le Taxol lors de l'hémisynthèse du Taxol. En effet, le Taxotère est déprotégé de son groupe t-Boc remplacé par un groupe benzoyle et l'hydroxyle en C_7 est acétylé ; on obtient ainsi le Taxol.

Relations structure-activité dans la série du Taxol

La préparation et l'évaluation biologique de plusieurs dizaines de produits originaux préparés dans la série du Taxol permettent de se faire une idée des éléments structuraux qui sont nécessaires à la manifestation d'une activité antitumorale :
– La chaîne latérale, telle qu'on la trouve dans le Taxol, peu modifiée, est indispensable, liée au restant de la molécule ; elle est, en elle-même, dépourvue d'activité.
– La partie principale de la molécule de Taxol, diterpénique, est également inactive *in vivo* (bien que certains composés voisins, telle la 10-désacétylbaccatine III, se lient avec la tubuline).
– Il faut donc, à la fois, la chaîne latérale et la structure diterpénique pour obtenir des produits actifs.
– Le cycle oxétanne est nécessaire ; son ouverture conduit à des produits inactifs.
– La structure de la chaîne latérale, en particulier sa conformation et la configuration absolue de ses substituants en 2' et 3', est essentielle.
– La partie supérieure (Nord) de la molécule de Taxol (ou de Taxotère) constitue la partie (relativement) hydrophile alors que la partie inférieure (Sud) représente la partie (relativement) hydrophobe. Cet aspect des choses est certainement très important pour la fixation du Taxol (ou Taxotère) sur la tubuline ; quant à la chaîne latérale, elle doit sans doute participer à accroître la fixation des «taxoïdes» sur la tubuline.

Des études de modélisation moléculaire jointes aux résultats des études cristallographiques réalisées sur le Taxotère montrent le rôle important du substituant t-Boc qui affine encore la conformation active optimale dans cette série [13]. Cette conformation active est, pour l'instant et à notre connaissance, optimale pour le Taxotère. Elle se répercute sur la réponse biologique et, mieux, thérapeutique.

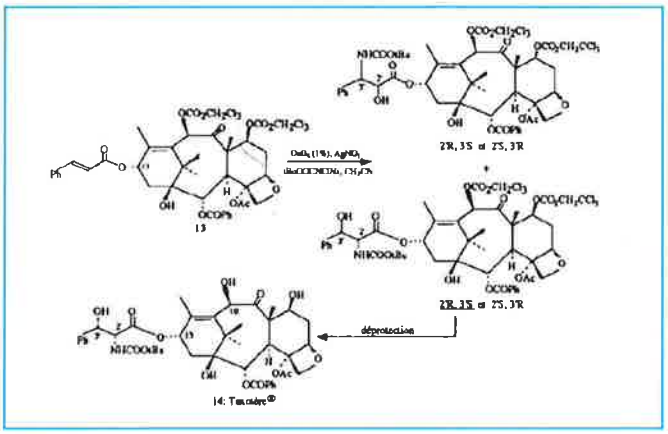


Schéma 3.

Activités thérapeutiques

Le Taxol et le Taxotère représentent un progrès important dans le domaine de la chimiothérapie des cancers [14] ; il reste à évaluer, avec plus de précision, la grandeur de ce progrès.

Les résultats thérapeutiques les plus spectaculaires ont été obtenus dans le traitement des cancers de l'ovaire résistants à tout traitement, en particulier ceux devenus chimio-résistants. Le taux de réponses positives est, dans ces cas, de l'ordre de 40 %. Ce qui est un résultat exceptionnel. Il semble que Taxol et le Taxotère soient également actifs dans le traitement des tumeurs du sein, des poumons, du pancréas. Mais il faut attendre les résultats de l'évaluation clinique (phase III) pour se prononcer avec certitude.

De plus, il est très probable que l'association du Taxol ou Taxotère avec d'autres agents antitumoraux, comme cela est le cas de tous les agents antitumoraux actuellement utilisés, augmentera considérablement la portée thérapeutique de ces nouveaux médicaments. L'association Taxotère (ou Taxol)-Étoposide **6** devrait, à cet égard, être intéressante : l'Étoposide est un dérivé hémisynthétique de la podophyllotoxine préparé par les laboratoires Sandoz. Il a été reconnu comme un inhibiteur de la topoisomérase-II qui joue un rôle très important lors de la division cellulaire où elle concourt à la réplication des chromosomes. Il n'est pas impossible que cette topoisomérase (au même titre que certains autres facteurs qui contrôlent le bon déroulement de la division cellulaire) fasse partie des protéines associées aux microtubules, abrégées, de l'anglais, en MAP. Il y a là un très beau sujet de recherche qui pourrait déboucher sur des aspects importants de la biologie cellulaire.

Conclusion

La recherche de nouvelles substances antitumorales entreprise dans notre laboratoire, il y a plus de vingt ans, a débouché sur la mise à la disposition du corps médical de deux produits nouveaux et importants :

– La Navelbine, active dans le traitement des cancers pulmonaires (non à petites cellules) et de cancers du sein et mise sur le marché.

– Le Taxotère, actif dans les cancers du sein et du poumon, et dont les études cliniques sont pratiquement achevées.

Il s'agit de deux produits d'origine naturelle, modifiés dont les spectres d'activité thérapeutique s'élargiront encore.

Les retombées, en biologie fondamentale, des études portant sur ces deux types de produit seront probablement importantes, en particulier dans le domaine de la physiologie cellulaire (contrôle de la division) et dans celui des fonctions de la tubuline et des microtubules.

Ces travaux représentent d'excellents exemples qui montrent, sans contestation possible que les ressources naturelles sont encore immenses. Près de 90 % des têtes de séries de médicaments ont pour origine un produit naturel. 10 %, à peu près, du «magasin du Père Bon Dieu» ont été inventoriés. Il y a donc encore beaucoup de travail !

Remerciements

Les travaux qui sont résumés ci-dessus ont été effectués à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles et dans de nombreux laboratoires extérieurs impliqués dans leur développement ; ils sont dus à des dizaines de chercheurs de tous grades et de toutes nationalités. Leurs noms figurent dans les publications qui sont citées dans l'index bibliographique qui suit qui n'a pas pu, faute de place, être présenté de manière complète. Que tous ces collaborateurs soient remerciés : notamment Mme Nicole Langlois qui fut à l'origine de la percée vers la Navelbine, en réalisant, pour la première fois, la synthèse des alcaloïdes du type de la vinblastine ; Daniel Guénard et Françoise Guéritte-Voegelein qui, dans le domaine du repérage des substances actives par le «test à la tubuline», permirent de «pêcher» Navelbine et Taxotère. Et tous leurs nombreux et enthousiastes collaborateurs. Enfin, bien sûr, tous les collègues biologistes et médecins : Georges Mathé et les chercheurs de l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique de Villejuif (et Mlle Chenu) ; les biologistes du Laboratoire de Toxicologie Fondamentale du CNRS à Toulouse : S. Cros, M. Wright et leurs collaborateurs.

Last but not least, F. Lavelle et ses collègues de Rhône-Poulenc Rorer (chimistes, biologistes et médecins) pour le développement du Taxotère. Les laboratoires Pierre Fabre et leurs chercheurs et «développeurs» pour la Navelbine. Et le Dr J.-L. Fabre «project-leader» du Taxotère, chez Rhône-Poulenc Rorer.

Enfin, une fois encore, je voudrais remercier Françoise Guéritte-Voegelein pour son aide précieuse à la confection de cette publication.

Références

[1] Shelanski M., Gaskin F., Cantor C.R., Microtubules assembly in the absence of added nucleotides, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1973**, *70*, p. 765-768.

[2] a) Johnson I.S., Wright H.F., Svoboda G.H., Lantis J., Antitumor principles derived from Vinca rosea Linn., Vincaleukoblastine and Leurosine, *Cancer research*, **1960**, *76*, p. 882-894. b) Noble R.L., Beer C.T., Cutts J.H., Role of chance observations in chemotherapy : *Vinca rosea*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1958**, p. 882-894.

[3] Langlois N., Guéritte F., Langlois Y., Potier P., Application of a modification of the Polonovski reaction to the synthesis of Vinblastine-type Alkaloids, *J. A. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, p. 7017-7024.

[4] Mangeney P., Andriamialisoa R. Z., Lallemand J.-Y., Langlois N., Langlois Y., Potier P., 5'-Nor anhydrovinblastine, prototype of a new class of vinblastine derivatives, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, p. 2175-2179.

[5] a) Depierre A., Lemarie E., Dabouis G., Garnier G., Jacoulet P., Dalphin J.-C., Efficacy of Navelbine (NVB) in non-small cell lung cancer (NSCLC), *Sem. Oncol.*, **1989** (suppl. 4), p. 26-29. b) Canobbio L., Boccardo F., Pastorino G., Brema F., Martini, Resasco M., Santi L., Phase II Study of Navelbine in advanced breast cancer, *Sem. Oncol.*, **1989** (suppl. 4), p. 33-36.

[6] Wani M. C., Taylor H. L., Wall M. E., Coggon P., McPhail A. T., Plant antitumor agents VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 2325-2327.

[7] Schiff P. B., Fant J., Horwitz S. B., Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol, *Nature*, **1979**, *277*, p. 665-667.

[8] Chauvière G., Guénard D., Picot F., Senilh V., Potier P., Structural analysis and biochemical study of isolated products of the yew : *Taxus baccata L, C. R. Acad. Sci. ser 2*, **1981**, *293*, p. 501-503.

[9] Mangatal L., Adeline M.-T., Guénard D., Guéritte-Vœgelein F. and Potier P., Application of the vicinal oxyamination reaction with asymetric induction to the hemisynthesis of taxol and analogues, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, p. 4177-4190.

[10] Guéritte-Vœgelein F., Guénard D., Mangatal L., Potier P., Guilhem J., Cesario M., Pascard C., Structure of a synthetic taxol precursor : N-*tert*-butoxycarbonyl-10-deacetyl-N-debenzoyltaxol, *Acta Cryst.*, **1990**, *C46*, p. 781-784.

[11] Guéritte-Vœgelein F., Guénard D., Lavelle F., Le Goff M.-T., Mangatal L., Potier P., Relationships between the structure of taxol analogues and their antimitotic activity, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, p. 992-998.

[12] Denis J.-N., Greene A. E., Guénard D., Guéritte-Vœgelein F. and Potier P., Highly efficient, practical approach to natural taxol, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, p. 5917-591.

[13] Guénard D., Guéritte-Vœgelein F., Potier, P. Taxol and Taxotere : Discovery, Chemistry and Structure-Activity relationships, *Accounts of Chemical Research*, **1993**, *26*, p. 160-167.

[14] Pazdur R., Kudelka A. P., Kavanagh J. J., Cohen P. P., Raber M. N. The taxoids : paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere), *Cancer Treatment Reviews*, **1993**, *19*, p. 351-386.