

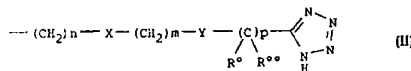
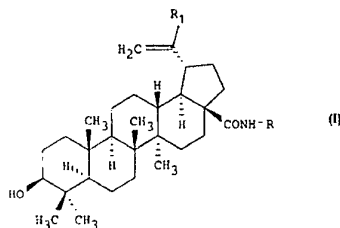


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets⁵ : C07D 257/04, 257/06, A61K 31/41</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 94/26725 (43) Date de publication internationale: 24 novembre 1994 (24.11.94)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00533 (22) Date de dépôt international: 6 mai 1994 (06.05.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/05620 11 mai 1993 (11.05.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DEREU, Norbert [BE/FR]; 4, allée du Potager, F-91170 Viry-Chatillon (FR). EVERS, Michel [BE/BE]; 9, rue de Campine, B-4000 Liège (BE). POUJADE, Christèle [FR/FR]; 81, rue de Paris, F-94340 Joinville (FR). SOLER, Françoise [FR/FR]; 39-41, rue Saint-Fargeau, F-75020 Paris (FR). (74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	

(54) Title: NOVEL LUPANE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DU LUPANE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract

Lupane derivatives of general formula (I) in which R is: (II), wherein X is a bond or an optionally substituted carbamoyl or aminocarbonyl, Y is a bond or phenylene, R° and R°°, which are the same or different, are H or methyl and n is 6 to 12, m is 0 to 3 and p is 0 to 2, with $6 \leq m+n+p \leq 14$, and R₁ is methyl, hydroxymethyl, -CH₂OR' or -CH₂SR' (R' is alkyl or hydroxyalkyl), the alkyl radicals (1 to 4C) are straight or branched. The invention also concerns the salts of said derivatives and their preparation. The products according to the invention are especially useful in the treatment of AIDS and in infections induced by the herpes family of viruses.

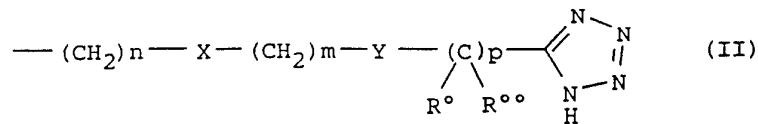
(57) Abrégé

Dérivés du lupane de formule générale (I) dans laquelle R est: (II), dans laquelle X est une liaison, carbamoyle ou aminocarbonyle éventuellement substitués, Y est une liaison ou phénylène, R^o et R^{oo} identiques ou différents sont H ou méthyle et, n est 6 à 12, m est 0 à 3 et p est 0 à 2, avec: $6 \leq m+n+p \leq 14$, et R₁ est méthyle, hydroxyméthyle, -CH₂OR' ou -CH₂SR' (R' étant alcoyle ou hydroxylalcoyle), les radicaux alcoyle (1 à 4C) étant droits ou ramifiés, ainsi que leurs sels et leur préparation. Les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants dans le domaine du SIDA et dans les affections médiées par les virus de la famille des herpès.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

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

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



X est une liaison ou représente un radical carbamoyle, N-méthyl carbamoyle, aminocarbonyle ou N-méthylaminocarbonyle,

Y est une liaison ou représente un radical méta ou para phénylène,

5 R[°] et R^{°°} identiques ou différents sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux méthyle (étant entendu que tous les motifs -CR[°]R^{°°} ne sont pas nécessairement identiques entre eux) et,

n est un nombre entier de 6 à 12, m est un nombre entier de 0 à 3 et p est un nombre entier de 0 à 2 étant entendu que m + n + p est compris entre 6 et 14, et

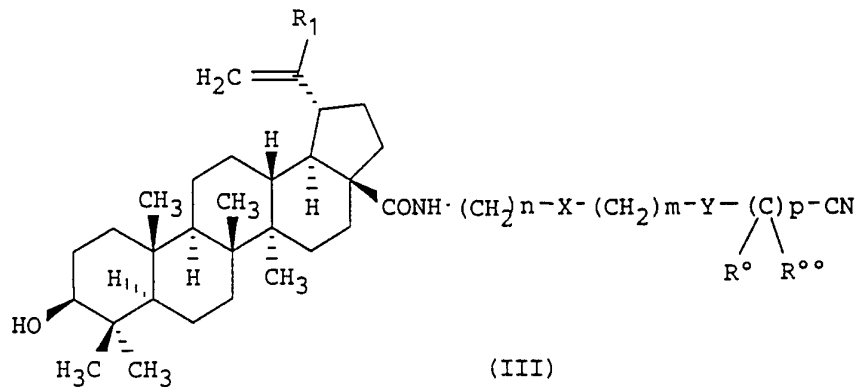
R₁ est un radical méthyle, hydroxyméthyle ou un radical -CH₂OR' ou -CH₂SR' pour lequel R' est alcoyle ou hydroxyalcoyle,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, manifestent un effet cytoprotecteur de cellules infectées par un virus HIV (Human Immunodeficiency Virus) ainsi qu'une activité inhibitrice de la production de transcriptase inverse d'un virus HIV.

Dans la formule générale ci-dessus, il est entendu que les radicaux alcoyle sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

20 Dans les cas où R[°] et R^{°°} sont différents, les produits de formule générale (I) présentent des formes stéréoisomères, il est également entendu que les formes stéréoisomères ainsi que leurs mélanges entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

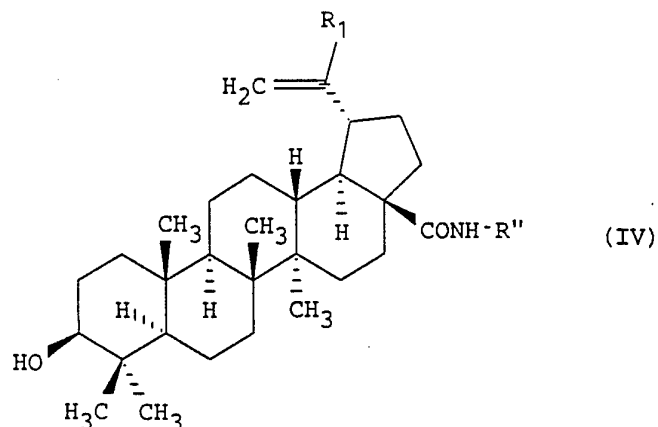
Selon l'invention, les dérivés du lupane de formule générale (I) peuvent également être préparés par action d'un azoture sur un nitrile de formule générale :



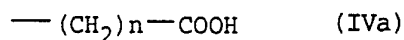
dans laquelle R_1 , R'' , R'''' , X , Y , n , m , et p sont définis comme précédemment.

L'azoture est avantageusement choisi parmi l'azoture de tri n.butylétain, l'azoture de triméthylsilyle ou un azoture alcalin. Lorsque l'on utilise l'azoture de tri n.butylétain la réaction s'effectue dans un solvant organique tel que le diméthoxy-1,2 éthane, l'éthoxy-2 éthanol ou un mélange de tels solvants, à la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on fait agir l'azoture de triméthylsilyle, on opère en présence de trichlorure d'aluminium, dans un solvant chloré comme par exemple le dichlorométhane, à une température comprise entre 10 et 40°C.

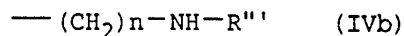
Selon l'invention le dérivé du lupane de formule générale (I) pour lequel X (dans le radical R) représente un radical carbamoyle ou aminocarbonyle éventuellement N-méthylé et les autres radicaux sont définis comme précédemment, peut être également obtenu à partir d'un dérivé du lupane de formule générale :



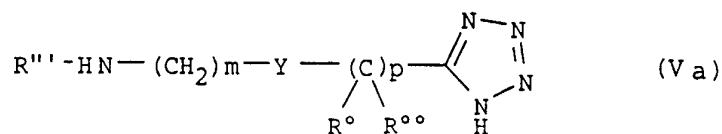
dans laquelle R_1 est défini comme précédemment et R'' représente un radical de formule générale :



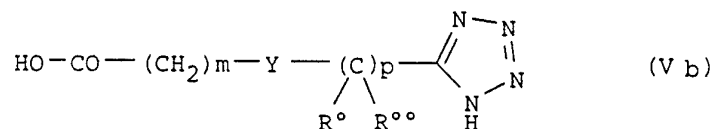
ou



dans lesquelles n est défini comme précédemment et R''' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, par action respectivement d'une amine ou d'un acide de formules générales :



ou



dans lesquelles R° , $R^{\circ\circ}$, m et p sont définis comme précédemment et R''' est défini comme ci-dessus.

- 10 Il est entendu que les radicaux hydroxy du dérivé du lupane de formule générale (IV) sont de préférence protégés par des radicaux compatibles qui peuvent être mis en place et éliminés sans toucher au reste de la molécule. A titre d'exemple les groupements protecteurs peuvent être choisis parmi les radicaux décrits par T.W. GREENE, 15 Protective Groups in Organic Synthesis, J. WILEY-Interscience Publication (1991) ou par Mc OMIE, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973). On choisira des radicaux pouvant être éliminés en milieu neutre, basique ou acide.

20 Notamment, les radicaux hydroxy peuvent être protégés à l'état d'ester (formyloxy, acétoxy, i.butoxy, trichloracétyloxy, phénoxyacétyloxy, benzyloxy); dans ce cas, l'élimination s'effectue par hydrolyse en milieu basique, notamment en présence de soude à une température comprise entre 10 et 50°C. La protection peut également être effectuée à l'état de cétone, sous forme de carbonate par un radical

-COOR_a dans lequel R_a est un radical alcoyle ou benzyle éventuellement substitués ou encore par un radical trialcoylsilyle.

La réaction s'effectue selon les méthodes habituelles de condensation d'une amine sur un acide. Notamment, on opère en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialcoylamine, pyridine, N-méthyl-morpholine, diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undécène-7, diaza-1,5 bicyclo[4.3.0] nonène-5 par exemple) dans un solvant organique comme un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme par exemple) ou un amide (diméthylformamide par exemple). Il est également possible d'opérer en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (dicyclohexylcarbodiimide, chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide par exemple) et éventuellement en présence d'un catalyseur tel que le N-hydroxybenzotriazole ou le N-hydroxysuccinimide, à une température comprise entre -20 et 40°C.

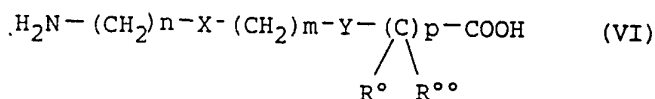
La condensation de l'amine de formule générale (Va) s'effectue de préférence à partir du chlorhydrate de l'amine.

Le nitrile de formule générale (III) peut être préparé par deshydratation de l'amide correspondant, par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule.

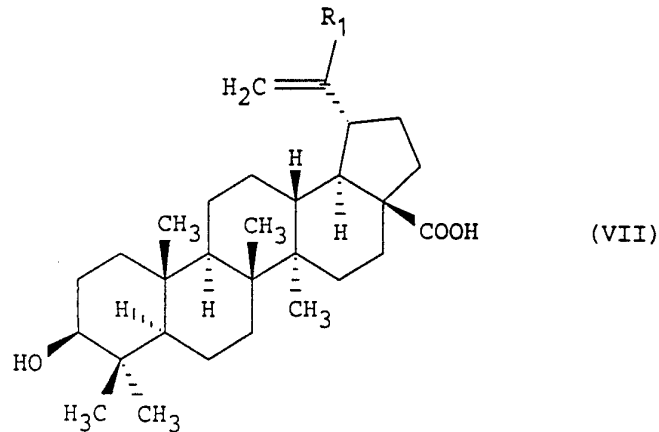
On opère notamment au moyen d'anhydride trifluoracétique dans un éther (tétrahydrofurane par exemple), à une température comprise entre 10 et 66°C.

L'amide correspondant au nitrile de formule générale (III) peut être lui-même obtenu à partir de l'acide selon les méthodes connues et/ou citées ci-après dans les exemples.

L'acide correspondant peut être préparé par action d'un aminoacide de formule générale :



dans laquelle R° , $R^{\circ\circ}$, X, Y, n, m, et p sont définis comme précédemment et dont la fonction acide est préalablement protégée, sur le chlorure de l'acide de formule générale :



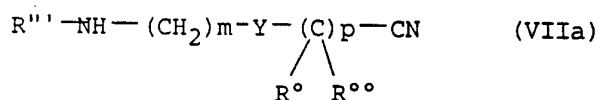
5 dans laquelle R_1 est défini comme précédemment et dont les radicaux hydroxy sont préalablement protégés, suivie de l'élimination du/des radicaux protecteurs.

La réaction de l'amine sur le chlorure de l'acide lupèn-20(29)oiïque-28 de formule générale (VII) s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. On opère notam-
10 tuellement en présence d'une base organique azotée telle qu'une trialkcoylamine (triéthylamine par exemple) dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane, dichlorométhane) ou dans le tétrahydrofurane ou dans un mélange de ces solvants, à une
15 température comprise entre 15 et 30°C.

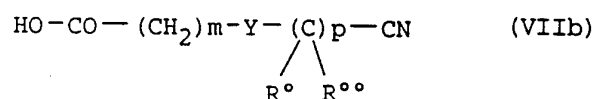
Il est entendu que le/les radicaux hydroxy sont de préférence préalablement protégés. La protection et la libération des radicaux protecteurs s'effectuent comme décrit précédemment.

A titre d'exemple, les radicaux protecteurs d'acide peuvent être
20 choisis parmi les radicaux alcoyle (méthyle, éthyle, t.butyle), alcoyle substitué (trichloréthyle, haloéthyle, p.toluènesulfonyléthyle, benzyle, benzyle substitué par un radical nitro, benzhydryle, triphénylméthyle, benzyloxyméthyle...), alcoyloxyalcoyle (méthoxyméthyle), tétrahydropyranyle ou triméthylsilyle. La mise en place et
25 l'élimination de ces radicaux s'effectue selon les méthodes habituelles citées précédemment.

Lorsque le radical X (dans R) est un radical carbamoylé ou aminocarbonylé éventuellement N-méthylé, le nitrile de formule générale (III) peut aussi être préparé par condensation d'une amine ou d'un acide de formule générale :



ou

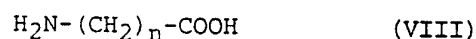


5

dans lesquelles R''', R°, R°, Y, m, et p sont définis comme précédemment, sur un dérivé du lupane de formule générale (IVa) ou (IVb).

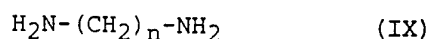
La réaction s'effectue dans des conditions identiques à celles de la préparation d'un dérivé du lupane de formule générale (I) à partir d'une amine ou d'un acide de formule générale (Va) ou (Vb) et d'un dérivé du lupane de formule générale (IV).

L'acide dérivé du lupane, de formule générale (IVa) peut être préparé par analogie avec la réaction de l'acide dérivé du lupane de formule générale (VI) sur le chlorure de l'acide dérivé du lupane de formule générale (VII), par action d'un aminoacide de formule générale :



dans laquelle n est défini comme précédemment et dont la fonction acide est préalablement protégée.

L'amine dérivée du lupane, de formule générale (IVb), pour laquelle R''' est un atome d'hydrogène, peut être préparée à partir d'un dérivé du lupane de formule générale (VII), par action d'une diamine de formule générale :



dans laquelle n est défini comme précédemment.

25 Les dérivés (IVb) pour lesquels R''' est un radical méthyle peuvent être obtenus par N-méthylation selon la méthode décrite par

A. KATRITSKY, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2539 (1987), à partir du produit de formule générale (IVb) pour lequel R'' est un atome d'hydrogène.

Les produits de formule générale (Va) ou (Vb) peuvent être préparés
5 selon ou par analogie avec les méthodes citées ou décrites ci-après dans les exemples.

Les dérivés du lupane de formule générale (IV) ou (VII) pour lesquels R₁ est un radical hydroxyméthyle peuvent être préparés par action de l'acétate d'argent sur le dérivé bromé correspondant pour lequel R₁
10 est bromométhyle et pour lequel, le radical hydroxy est préalablement protégé. La réaction s'effectue avantageusement dans un solvant organique comme par exemple le toluène, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Le dérivé bromé de départ peut être obtenu par action d'un agent de bromation
15 comme par exemple le tribromure de tétrabutylammonium ou le N-bromosuccinimide sur le dérivé correspondant de l'acide lup-20(29)-èn-28-oïque. La réaction s'effectue dans un solvant chloré comme le chlorure de méthylène, le chloroforme, ou le tétrachlorure de carbone à une température voisine de 25°C.

20 Les dérivés du lupane de formule générale (VII) pour lesquels R₁ est un radical -CH₂OR' ou -CH₂SR' peuvent être préparés à partir du dérivé du lupane pour lequel R₁ est bromométhyle, par action de l'alcoolate ou du thiolate correspondant.

Le chlorure d'acide du dérivé du lupane de formule générale (VII)
25 peut être préparé selon les méthodes connues. A titre d'exemple, on opère par action du chlorure d'oxalyle ou du chlorure de thionyle, dans un solvant chloré comme le chloroforme, le dichloroéthane ou le dichlorométhane.

Les nouveaux dérivés du lupane de formule générale (I) peuvent être
30 purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Lorsque le dérivé du lupane de formule générale (I) présente des formes stéréoisomères, la préparation s'effectue au moyen de dérivés

chiraux de formule générale (Va), (Vb), (VI), (VIIa) ou (VIIb). Il est entendu que lorsque l'on veut obtenir un intermédiaire chiral, la séparation s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'affectent pas le reste de la molécule, telles que par exemple la chromatographie sur phase chirale, ou par conversion du mélange racémique en diastéréoisomères et séparation par cristallisation ou chromatographie.

Les produits selon l'invention peuvent être transformés en sels métalliques avec les bases fortes selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique dans un solvant approprié. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution ; il est séparé par filtration.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium).

Les nouveaux dérivés du lupane selon la présente invention sont particulièrement utiles pour la prophylaxie et le traitement du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) et de syndromes associés [ARC (AIDS related complex)]. Par prophylaxie nous sous-entendons le traitement des sujets qui ont été exposés aux virus HIVs, en particulier les séropositifs asymptomatiques qui présentent le risque de développer la maladie dans les mois ou les années à venir après la primo-infection.

Les produits selon l'invention, qui sont inhibiteurs de l'effet cytopathogène du HIV et inhibiteurs de la production de transcriptase inverse en culture cellulaire à des concentrations dépourvues d'effet cytotoxique ou cytostatique, sont particulièrement intéressants.

Il a été également démontré que les produits selon l'invention sont actifs pour le traitement des affections dans lesquelles interviennent des virus de la famille des herpès.

La famille des herpès est en effet à l'origine de nombreuses affections dont certaines peuvent être très graves. Elle comprend l'Herpès simplex, le varicella-zoster, le cytomégalovirus et le virus d'Epstein-Barr. L'Herpès simplex peut varier de formes bénignes comme

l'herpès labial aux formes plus sérieuses comme l'herpès génital et peut même être responsable d'encéphalites mettant la vie du patient en danger. Le varicella zoster est le virus responsable de la varicelle et du zona, il peut également être à l'origine d'affections plus graves parmi lesquelles des encéphalites. Les infections à cytomégalovirus sont en général asymptomatiques chez les sujets sains, mais peuvent devenir la cause d'infections ophtalmiques graves (retinites) pouvant conduire à la cécité, de morbidité et de mortalité chez des sujets immunodéprimés (malades atteints du SIDA ou de toute autre immunodéficience, par exemple après transplantation d'organes ou après chimiothérapie anticancéreuse). Le cytomégalovirus est également responsable de manifestations cliniques sévères pour le fœtus ou le nouveau-né dans le cas d'une primo-infection pendant la grossesse ou lors de la transfusion de sang séropositif à un nouveau-né séronégatif.

Les activités ont été mises en évidence dans les tests suivants :

Activité vis-à-vis de l'effet cytopathogène du virus HIV

Les produits en poudre ont été mis en solution à raison de 2 mg de produit par 2 ml (environ 4×10^{-3} M) dans du diméthylformamide (DMF) pour obtenir une solution stock de produit à 100 % de DMF. Le test est réalisé sur la lignée lymphoblastoïde CEM 4. Dans une microplaque de 96 puits on dépose 25 µl/puits d'une solution de produit à tester dans du tampon phosphate isotonique (TPI) ou de TPI seul dans le cas des contrôles. Les produits sont étudiés à 8 concentrations, à raison de 6 puits par concentration. On ajoute alors 125 µl d'une suspension de cellules CEM (8×10^4 cellules par ml) dans le milieu RPMI contenant 10 % de sérum de veau foetal, 100 UI/ml de pénicilline, 100 µg/ml de streptomycine et 2 µmoles/ml de glutamine et les microplaques sont incubées une heure à 37°C, sous une atmosphère contenant 5 % de gaz carbonique. Pour chaque concentration, l'essai est partagé en deux parties : une partie (3 puits) sur cellules infectées, pour la détermination de l'activité antivirale et l'autre partie (3 puits) sur cellules non infectées, pour déterminer la cytotoxicité des produits. On infecte alors la première série avec HIV-1 (100 µl par puits d'une suspension de virus LAV-1-BRU contenant

200-300 TCID₅₀) tandis que l'autre série reçoit 100 µl de milieu RPMI tel que défini précédemment. Au bout de 5 jours d'incubation, 100 µl de cellules sont prélevés pour mesurer la viabilité cellulaire [déterminée selon une modification de la technique décrite par R. Pauwels et coll., J. Virol. Meth., 20, 309-321 (1988)]. On ajoute à ce prélèvement 10 µl d'une solution contenant 7 mg de MTT [bromure de 3-(4,5-diméthyl 2-thiazolyl)-2,5-diphényltétrazolium] par ml de tampon phosphate isotonique. Après 3 heures d'incubation à 37°C le surnageant est enlevé. Le MTT est converti en un sel de formazan (bleu) uniquement à l'intérieur des cellules vivantes. On ajoute alors 100 µl d'isopropanol (contenant 0,04 mole/l d'acide chlorhydrique) et les microplaques sont agitées jusqu'à la solubilisation du bleu de formazan. L'absorbance à 540 nm est lue avec un lecteur automatique de réactions ELISA en microplaques. Cette absorbance est proportionnelle à la quantité de cellules vivantes.

Le taux de protection (en %) d'un produit donné est déterminé à partir des densités optiques (DO) par la formule :

$$\frac{DO(\text{cell. traitées et inf.}) - DO(\text{cell. non traitées et inf.})}{DO(\text{cell. traitées et non inf.}) - DO(\text{cell. non traitées et inf.})}$$

Le cas échéant la concentration inhibitrice 50 % est déterminée.

Les résultats démontrent que pour des concentrations de produit testé comprises entre 0,01 et 10 µg/ml, on obtient une diminution significative de l'effet cytopathogène.

Le taux de protection procuré par les produits selon l'invention est compris entre 20 et 100 %.

La concentration inhibitrice 50 % des produits selon l'invention est comprise entre 0,05 et 50 µg/ml lorsqu'elle peut être déterminée.

Détermination de la multiplication virale par dosage de la transcriptase inverse du virus HIV

L'activité de la transcriptase inverse est mesurée dans 10 µl de surnageant de culture. A l'aide du kit de dosage poly r(A) reverse transcriptase [³H]-SPA enzyme assay (RPQN 0100, Amersham, GB) selon

la procédure préconisée par le fabricant. Le temps de réaction est de 6 heures et la radioactivité comptée à l'aide d'un compteur microbeta [TOPCOUNT[®] PACKARD].

On observe des inhibitions de la production de transcriptase inverse associée au virus, comprises entre 20 et 100 % aux concentrations testées (0,01 à 10 µg/ml).

Action sur les virus de la famille des herpès :

L'action des dérivés de formule générale (I) sur les virus de la famille des herpès a été mise en évidence dans la technique décrite par NEYTS et coll., Virology, 179, 41-50 (1990).

La technique employée consiste dans la mesure de l'effet cytopathogène du virus et de sa protection par utilisation des produits de formule générale (I). L'activité antivirale est appréciée par la mesure de la CE₅₀ (concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'effet cytopathogène induit par le virus).

Les résultats obtenus dans cette technique sont donnés ci-après :

L'activité sur cytomégalo virus a été étudiée sur les souches Davis et DER 648 (souche résistante au Ganciclovir) :

N° de l'exemple	Souche Davis	DER 648
	CE ₅₀ (µg/ml)	CE ₅₀ (µg/ml)
1	0,86	0,57
5	0,8	0,76
13	sup. 2	sup.0,5
14	sup. 2	2

20

Tableau I

L'activité sur varicella zoster a été étudiée sur la souche résistante thymidine-kinase négative (TK⁻) YS/R :

N° de l'exemple	Souche YS/R CE ₅₀ (µg/ml)
1	sup. 2
13	sup. 2
14	4

Tableau II

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Exemple 1

5 A une solution de 0,5 g d'acide N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoïque dans 90 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 125 mg de chlorhydrate de 5-aminométhyl-tétrazole, 141 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole, 380 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,48 cm³ de triéthylamine. La solution
10 est agitée pendant 24 heures à 20°C puis le mélange réactionnel est lavé 5 fois avec 100 cm³ d'eau distillée. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (600 mg) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-
15 0,045 mm) éluee d'abord avec 2 litres d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (30-70 en volumes), puis avec 2 litres d'un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (30-70 en volumes) ; les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le
20 résidu est repris avec 10 cm³ d'éther éthylique, filtré, lavé 2 fois avec 5 cm³ d'éther éthylique et séché sous pression réduite (13,5 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 290 mg de 5-{N'-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-

28-oyl)-8-aminoctanoyl]-aminométhyl]-tétrazole sous la forme d'une poudre blanche ($R_f = 0,26$; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

- 5 Une solution de 1,07 g de 5-{N'-[N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-aminométhyl]-tétrazole obtenu comme décrit ci-dessus, 5,7 cm³ de soude 5N, 18,4 cm³ de tétrahydrofurane et 36,9 cm³ de méthanol est agitée 20 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange est refroidi à 5°C, puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 5N, et dilué avec 100 cm³ d'eau distillée. Après 1 heure sous agitation à 5°C, le solide obtenu est séparé par filtration, lavé 5 fois avec 25 cm³ d'eau distillée et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 880 mg de 5-{N'-[N-(3 β -hydroxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-amino-
- 10
- 15 méthyl]-tétrazole, sous la forme d'un solide blanc fondant vers 154°C.

L'acide N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoïque peut être préparé de la manière suivante :

- Après avoir chauffé au reflux pendant 3 heures un mélange de 330 mg d'acide 8-aminoctanoïque et 410 mg de chlorotriméthylsilane dans 50 cm³ de dichlorométhane, la solution est refroidie vers 20°C et on ajoute 1 g de chlorure de 3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl (préparé à partir d'acide 3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oiïque) puis 0,81 cm³ de triéthylamine. L'agitation est maintenue pendant 15 heures à une température voisine de 20°C et le solvant est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60-40 en volumes). Les fractions contenant le produit sont rassemblées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 1,1 g d'acide N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoïque sous la forme d'un meringue blanche ($R_f = 0,4$; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : cyclohexane, acétate d'éthyle (60-40 en volumes)).
- 20
- 25
- 30

Le chlorhydrate de 5-aminométhyl-tétrazole peut être préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet DE 3 626 130.

Exemple 2

A une solution de 640 mg d'acide N-(3 β -acétoxylylup-20(29)-èn-28-oyl)-
5 8-aminooctanoïque dans 50 cm³ de chloroforme, on ajoute 134 mg de
5-amino-1H-tétrazole, 168 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole,
50 cm³ de diméthylformamide, 692 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthyl-
laminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, et 0,70 cm³ de triéthylamine en
solution dans 5 cm³ de chloroforme. La solution est agitée pendant 2
10 jours à 20°C puis le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 50 cm³
d'acide chlorhydrique 1N, puis 5 fois avec 100 cm³ d'eau distillée.
La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée
à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de
40°C. Le résidu obtenu (730 mg) est chromatographié sur une colonne
15 de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec 800 cm³ d'acétate d'éthyle puis
avec 800 cm³ d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-5 en
volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concen-
trées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de
40°C. Le résidu est repris dans 15 cm³ d'oxyde d'isopropyle, filtré,
20 séché sous pression réduite (13,5 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 265 mg
de 5-{N'-[N-(3 β -acétoxylylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-amino}-
tétrazole sous la forme d'une poudre beige (Rf = 0,40 ; chromato-
graphie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammo-
niaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

25 Une solution de 260 mg de 5-{N'-[N-(3 β -acétoxylylup-20(29)-èn-28-oyl)-
8-aminoctanoyl]-amino}-tétrazole, 0,92 cm³ d'hydroxyde de li-
thium 1N, 2,5 cm³ de tétrahydrofurane et 5 cm³ de méthanol est agitée
20 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange est acidifié
avec de l'acide chlorhydrique 1N, et dilué avec 80 cm³ d'eau distil-
30 lée. On extrait ensuite le mélange par 100 cm³ d'acétate d'éthyle
puis 2 fois par 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont
rassemblées, lavées 4 fois par 40 cm³ d'eau distillée, séchées sur du
sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite
(2,7 kPa) à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu
35 (170 mg) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-

0,045 mm) éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 5 cm³
5 d'oxyde d'isopropyle, filtré, lavé 2 fois par 1 cm³ d'oxyde d'isopropyle et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 80 mg de 5-{N'-[N-(3β-hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl]-amino}-tétrazole, sous la forme d'un solide blanc fondant vers 165-170°C.

10 Exemple 3

A une solution de 100 mg d'acide N-(3β,30-diacétoxlup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoïque dans 50 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 22 mg de chlorhydrate de 5-aminométhyl-tétrazole, 25 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole, 70 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylamino-
15 propyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,09 cm³ de triéthylamine. La solution est agitée pendant 24 heures à 20°C puis le mélange réactionnel est lavé successivement 3 fois avec 50 cm³ d'eau distillée, 2 fois avec 25 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, puis 3 fois avec 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de
20 magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (110 mg) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concen-
25 trées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 65 mg de 5-{N'-[N-(3β,30-diacétoxlup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl]-aminométhyl}-tétrazole sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,40 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniacque à 20 % (12-3-0,5
30 en volumes)).

Une solution de 160 mg de 5-{N'-[N-(3β,30-diacétoxlup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl]-aminométhyl}-tétrazole, 1,3 cm³ de soude 5N, 6 cm³ de tétrahydrofurane et 3 cm³ de méthanol est agitée 20 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange est refroidi à 5°C, puis
35 acidifié avec de l'acide chlorhydrique 5N, et dilué avec 30 cm³ d'eau

distillée. Après 1 heure sous agitation à 5°C, on ajoute 150 cm³ d'eau distillée et le mélange est extrait 5 fois par 50 cm³ d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol (9-1 en volumes). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (140 mg) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045mm) éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 2 cm³ d'acétonitrile, filtré et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 48 mg de 5-{N'-[N-(3β,30-dihydroxylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoyl]-aminométhyl}-tétrazole, sous la forme d'un solide blanc fondant vers 145-150°C.

15 L'acide N-(3β,30-diacétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoïque est synthétisé par analogie avec l'acide N-(3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoïque à partir de chlorure de 3β,30-diacétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl et de 8-aminooctanoate de méthyle (R = 95 %; R_f = 0,34 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes)).

Le chlorure de 3β,30-diacétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl est préparé de la manière suivante :

A une solution de 560 mg d'acide 3β,30-diacétoxy-lup-20(29)-èn-28-oïque dans 25 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 0,22 cm³ de chlorure d'oxalyle. Après 15 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le solvant est évaporé sous pression réduite (22 kPa) et à une température voisine de 40°C. On obtient 600 mg d'une meringue blanche qui est utilisée sans autre purification.

30 L'acide 3β,30-diacétoxy-lup-20(29)-èn-28-oïque est obtenu de la manière suivante :

Une suspension de 1,8 g d'acide 3β-acétoxy-30-bromolup-20(29)-èn-28-oïque et 800 mg d'acétate d'argent dans 50 cm³ de toluène est agitée 48 heures à une température voisine de 20°C puis filtrée. La solution obtenue est ensuite concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa).

Le résidu est mis en solution dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et lavée par 60 cm³ au total d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide blanc obtenu (1,7 g) est chromatographié sur une colonne de 1,7 cm de diamètre et contenant 35 g de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 80-20 (en volumes), en recueillant des fractions de 15 cm³. Les 4 premières fractions obtenues sont éliminées, les 10 suivantes sont concentrées à sec sous pression réduite (13,5 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,1 g d'acide 3β,30-diacétoxy-lup-20(29)-èn-28-oïque sous forme d'une meringue blanche suffisamment pure pour les transformations ultérieures.

L'acide 3β-acétoxy-30-bromolup-20(29)-èn-28-oïque est obtenu de la manière suivante :

Une solution de 2,5 g d'acide 3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oïque et 2,41 g de tribromure de tétrabutylammonium dans 50 cm³ de chloroforme est agitée 5 jours à une température voisine de 25°C. Le mélange réactionnel est lavé successivement 2 fois par 25 cm³ d'eau distillée, 2 fois par 25 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium 0,1N et par 2 fois 25 cm³ d'eau distillée puis séché sur du sulfate de magnésium anhydre. La phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et à une température voisine de 40°C. On obtient un solide pâteux jaune (4 g) qui est chromatographié sur une colonne de 3,2 cm de diamètre contenant 100 g de silice (0,02-0,045 mm) et éluée avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 85-15 (en volumes) en recueillant des fractions de 20 cm³. Les 5 premières fractions obtenues sont éliminées, les 10 suivantes sont évaporées sous pression réduite (13,5 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,7 g d'acide 3β-acétoxy-30-bromolup-20(29)-èn-28-oïque sous forme d'un solide blanc fondant à une température voisine de 190°C.

L'acide 3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oïque peut être préparé selon BRUCKNER, KOVACS et KOCZKA, J. Chem. Soc., 948 (1948).

Exemple 4

A une solution de 400 mg d'acide N-[3 β -acétoxyilup-30-(2'-acétoxyéthylthio)-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque, 90 mg de chlorhydrate de 5-aminométhyltétrazole, 100 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole, 250 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 cm³ de dichlorométhane, est ajouté en environ 10 minutes, 0,32 cm³ de triéthylamine. La solution est agitée pendant 15 heures à une température voisine de 20°C, additionnée de 50 cm³ d'eau distillée puis acidifiée à pH voisin de 1 par 15 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (400 mg) est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90-10 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrés sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 300 mg de 5-{N'-[N-(3 β -acétoxyilup-30-(2'-acétoxyéthylthio)-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoyl]aminométhyl}-tétrazole sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,40 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

Une solution de 300 mg de 5-{N'-[N-(3 β -acétoxyilup-30-(2'-acétoxyéthylthio)-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoyl]aminométhyl}-tétrazole, 2,2 cm³ de soude N, 10 cm³ de tétrahydrofurane et 20 cm³ de méthanol est agitée 48 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange est acidifié à pH 1 par addition de 4 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4N puis diluée par 70 cm³ d'eau distillée. Après 2 heures sous agitation à une température voisine de 20°C, le solide est filtré et lavé 5 fois par 10 cm³ d'eau distillée. Le solide est dissout dans 20 cm³ d'éthanol. La solution est filtrée et le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (300 mg) est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniaque à 20 % (24-6-1 en volumes). Les frac-

tions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide obtenu (150 mg) est traité par 5 cm³ d'oxyde d'isopropyle, le solide est filtré, lavé 2 fois avec 1 cm³ d'oxyde d'isopropyle puis séché sur 5 hydroxyde de potassium. On obtient ainsi 100 mg de 5-{N'-[N-(3β-hydroxylup-30-(2'-hydroxyéthylthio)-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoyl]-aminométhyl}-tétrazole sous la forme d'un solide blanc fondant vers 140°C.

10 L'acide N-[3β-acétoxyilup-30-(2'-acétoxyéthylthio)-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 500 mg d'acide N-[3β-acétoxyilup-30-(2'-hydroxyéthylthio)-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque et 600 mg d'acétate de sodium dans 35 cm³ d'anhydride acétique est porté à une température proche du reflux durant environ 3 heures. Le mélange réactionnel est 15 refroidi à 20°C puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est traité par un mélange de 15 cm³ de pyridine et 15 cm³ d'eau et agité durant 12 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 20 50°C. Le résidu est traité par 50 cm³ d'eau distillée et 10 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 40 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois avec 20 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium puis 25 évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (500 mg) est recristallisé dans 5 cm³ d'un mélange éthanol-eau (75-25 en volumes). Le solide obtenu est filtré, puis lavé 2 fois par 1 cm³ d'un mélange éthanol-eau (75-25 en volumes) et séché sous pression réduite (13,5 Pa) sur pentoxyde de 30 phosphore. On obtient ainsi 400 mg d'acide N-[3β-acétoxyilup-30-(2'-acétoxyéthylthio)-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,25 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24-6-1 en volumes)).

L'acide N-[3 β -acétoxyilup-30-(2'-hydroxyéthylthio)-20(29)-èn-28-oyl] - 8-aminooctanoïque peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 1,3 g d'acide N-[3 β -acétoxyilup-30-bromo-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque dans 10 cm³ d'éthanol, on ajoute une solution de 0,60 g de 2-hydroxyéthanethiolate de sodium dans 35 cm³ d'éthanol. On laisse agiter le mélange réactionnel 48 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute goutte à goutte en 10 minutes environ, 5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N puis dilue par 350 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est extrait 3 fois par 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavée 3 fois par 30 cm³ d'eau distillée puis séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue (1,1 g) est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrés sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 500 mg d'acide N-[3 β -acétoxyilup-30-(2'-hydroxyéthylthio)-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,40 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

L'acide N-[3 β -acétoxyilup-30-bromo-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque peut être obtenu de la manière suivante :

A un mélange de 640 mg d'acide N-[3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque et de 30 cm³ de tétrachlorure de carbone, ajouter en une seule fois 350 mg de N-bromosuccinimide. La suspension est agitée 12 heures à une température voisine de 20°C. Le solide est filtré, lavé par 3 fois 10 cm³ de tétrachlorure de carbone. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 800 mg d'acide N-[3 β -acétoxyilup-30-bromo-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,25 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24-6-1 en volumes)).

L'acide N-[3 β -acétoxyilup-30-bromo-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque est préparé comme décrit dans l'exemple 1.

L'hydroxyéthanethiolate de sodium est préparé par action de l'éthylate de sodium sur le 2-hydroxyéthanthiol en solution dans l'éthanol.

Le chlorure de 3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl est préparé d'après J. PROVITA et A. VYSTRCIL, Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 1200
5 (1976).

Exemple 5

A une solution de 1,9 g d'acide N-[[3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminooctanoïque dans 55 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 2,2 cm³ de chlorure de thionyle. La solution est agitée pendant 24 heures à
10 20°C puis le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu obtenu est mis en solution dans 25 cm³ de dichlorométhane et la solution est à nouveau évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. Le solide obtenu (1,97 g) et 485 mg de 5-(4-aminophényltétrazole) sont mis en solution dans 60 cm³ de dichlorométhane et 1,41 cm³ de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte. La solution obtenue est agitée 24 heures à une température voisine de 20°C. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. Au solide obtenu est
20 ajouté 50 cm³ de dichlorométhane et 25 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique N. La phase organique est décantée, lavée 2 fois avec 10 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique N puis 2 fois avec 10 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une
25 température voisine de 35°C. On obtient ainsi 2,0 g d'un solide qui est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée, avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle (10-90 en volumes), les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le
30 résidu (280 mg) est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (24-6-1 en volumes), les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 310 mg de 5-[4-{N-[N'-
35 (3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoyl]-amino}-phényl]-té-

trazole sous la forme d'une poudre blanche ($R_f = 0,32$; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24-6-1 en volumes)).

Une solution de 0,31 g de 5-[4-{N-[N'(3 β -acétoxy-lup-20(29)-èn-28-o-
5 oyl)-8-aminoctyl]-amino}-phényl]-tétrazole, 1 cm³ de soude 4N, 3 cm³
de tétrahydrofurane et 1,5 cm³ de méthanol est agitée 26 heures à une
température voisine de 20°C. Le mélange est évaporé sous pression
réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C, puis dilué avec
20 cm³ d'eau distillée et acidifié avec 1,2 cm³ d'une solution
10 d'acide chlorhydrique 4N. Après 1 heure d'agitation, à une tempé-
rature voisine de 20°C, le solide est séparé par filtration, lavé 6
fois avec 5 cm³ d'eau distillée et séché sous pression réduite
(15,5 Pa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 250 mg
de 5-[4-{N-[N'(3 β -hydroxylup-20(29)-èn-28-o-
15 amino}-phényl]-tétrazole, sous la forme d'un solide blanc fondant
vers 200°C.

Le 5-(4-aminophényle)tétrazole peut être préparé d'après J.M. McMANUS
et R. HERBST, J. Org. Chem., 24, 1044 (1959).

Exemple 6

20 A une solution de 1,9 g d'acide N-(3 β -acétoxy-lup-20(29)-èn-28-o-
amino-octanoïque dans 55 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 2,2 cm³ de
chlorure de thionyle. La solution est agitée pendant 24 heures à 20°C
puis le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite
(2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu obtenu est mis
25 en solution dans 25 cm³ de dichlorométhane et la solution est à
nouveau concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une tempé-
rature voisine de 35°C. Le solide obtenu (1,97 g) et 485 mg de 5-(3-
aminophényl-tétrazole) sont mis en solution dans 60 cm³ de dichloromé-
thane et 1,41 cm³ de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte. La
30 solution obtenue est agitée 24 heures à une température voisine de
20°C. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite
(2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. Au solide obtenu est
ajouté 50 cm³ de dichlorométhane et 25 cm³ d'une solution d'acide
chlorhydrique N. La phase organique est décantée, lavée 2 fois avec
35 10 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique N puis 2 fois avec 10 cm³

d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 2,2 g d'un solide qui est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée, avec
5 un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (24-6-1 en volumes), les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 840 mg d'un solide qui est à nouveau chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée, en
10 premier lieu avec de l'acétate d'éthyle puis avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (24-6-1 en volumes), les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 390 mg de 5-[3-{N-[N'-(3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-
15 8-amino-octanoyl]-amino}-phényl]-tétrazole sous la forme d'une poudre blanche (R_f = 0,36 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24-6-1 en volumes)).

Une solution de 380 mg de 5-[3-{N-[N'-(3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl]-amino}-phényl]-tétrazole, 1,2 cm³ de soude 4N, 20 4 cm³ de tétrahydrofurane et 2 cm³ de méthanol est agitée 22 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C, puis dilué avec 25 cm³ d'eau distillée et acidifié avec 1,4 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 4N. Après 1 heure d'agitation, à une température voisine de 20°C, le solide est séparé par filtration, lavé 6
25 fois avec 5 cm³ d'eau distillée et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 270 mg de 5-[3-{N-[N'-(3β-hydroxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl]-amino}-phényl]-tétrazole, sous la forme d'un solide blanc fondant
30 vers 170°C.

Le 5-(3-aminophényle)tétrazole peut être préparé d'après J.M. McMANUS et R. HERBST, J. Org. Chem., 24, 1044 (1959).

Exemple 7

670 mg de N-(3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-11-aminoundécane nitrile
35 et 1 g d'azoture de tributylétain sont mis en solution dans 5 cm³ de

1,2-diméthoxyéthane. Le mélange est chauffé au reflux pendant 48 heures. On rajoute 0,5 g d'azoture de tributylétain et le mélange est à nouveau chauffé au reflux pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm³ d'eau distillée puis extrait avec 5 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec 75 cm³ d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (2,2 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions 10 contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 700 mg de 5-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-10-aminodécyl]-tétrazole sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,32 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)). 15

Une solution de 290 mg de 5-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-10-aminodécyl]-tétrazole, 0,82 cm³ de soude 5N, 3 cm³ de tétrahydrofurane et 6 cm³ de méthanol est agitée 20 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 20 5N, et dilué avec 40 cm³ d'eau distillée. Le mélange est extrait par 50 cm³, puis 2 fois 25 cm³, d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 100 cm³ d'eau distillée, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite 25 (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (280 mg) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à 30 une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 30 cm³ d'oxyde d'isopropyle, filtré, lavé avec 10 cm³ d'oxyde d'isopropyle et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 185 mg de 5-[N-(3β-hydroxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-10-aminodécyl]-tétrazole, sous la forme d'un solide blanc fondant vers 200°C.

35 L'azoture de tributylétain peut être préparé d'après H.R. KRICHELDORF et E. LEPPERT, Synthesis, 329 (1976).

Le N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-11-aminoundécane nitrile peut être obtenu de la façon suivante :

A une solution de 2,5 g de N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-11-aminoundécaneamide dans 300 cm³ de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte 1,92 cm³ d'anhydride trifluoroacétique. La solution est agitée 15 heures à température ambiante puis 1,9 cm³ supplémentaires d'anhydride trifluoroacétique sont ajoutés et la solution est agitée 48 heures à température ambiante. La solution est neutralisée par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm³ d'eau distillée et le mélange est extrait 2 fois avec 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées 3 fois avec 100 cm³ d'eau distillée, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (2,5 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec du dichlorométhane. Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,6 g de N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-11-aminoundécane nitrile sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,6 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes)).

Le N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-11-aminoundécaneamide peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 2,6 g d'acide N-[3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl]-11-aminoundécaneïque dans 240 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 3,5 cm³ d'ammoniaque à 20 %, 580 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole, et 1,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. La solution est agitée pendant 2 jours à 20°C puis la phase organique est décantée, lavée successivement avec 50 cm³ d'eau distillée, 3 fois 25 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, 2 fois 40 cm³ d'eau distillée, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,7 g de N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-11-aminoundécaneamide sous la

forme d'une meringue couleur crème ($R_f = 0,15$; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (30-70 en volumes)).

L'acide N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-11-aminoundécanoïque est synthétisé par analogie avec l'acide N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoïque à partir de chlorure de 3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl et de 11-aminoundécanoate de méthyle ($R = 38 \%$; $R_f = 0,57$; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes)).

10 Exemple 8

1 g de N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanenitrile et 1,6 g d'azoture de tributylétain sont mis en solution dans 25 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane. Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 heures. On ajoute 35 cm³ de 2-éthoxyéthanol, distille le 1,2-diméthoxyéthane et le mélange est à nouveau chauffé au reflux pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, versé dans une solution de 100 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. Après 15 minutes d'agitation, le mélange est extrait avec 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 7 fois 30 cm³ d'eau distillée, séchées sur du sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (2,7 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est lavé avec 5 fois 75 cm³ de pentane, filtré, séché sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 920 mg de 5-[N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptyl]-tétrazole sous la forme d'une poudre blanc crème ($R_f = 0,28$; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniac à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

Une solution de 900 mg de 5-[N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptyl]-tétrazole, 2,7 cm³ de soude 5N, 10 cm³ de tétrahydrofurane et 20 cm³ de méthanol est agitée 15 heures à une température

voisine de 20°C. Le mélange est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 1N, et dilué avec 175 cm³ d'eau distillée. Le mélange est extrait par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 250 cm³ d'eau distillée, séchées sur du sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (865 mg) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 10 cm³ d'oxyde d'isopropyle, filtré, lavé avec 6 cm³ d'oxyde d'isopropyle et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à 20°C. La poudre obtenue (510 mg) est à nouveau chromatographiée sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'oxyde d'isopropyle, filtré, lavé avec 2 cm³ d'oxyde d'isopropyle et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 224 mg de 5-[N-(3β-hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptyl]-tétrazole, sous la forme d'un solide blanc fondant vers 150-155°C.

Le N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanenitrile peut être obtenu de la façon suivante :

A une solution de 2,4 g de N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanamide dans 200 cm³ de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte 1,97 cm³ d'anhydride trifluoroacétique. La solution est agitée 15 heures à température ambiante puis 5,0 cm³ supplémentaires d'anhydride trifluoroacétique sont ajoutés et la solution est agitée 48 heures à température ambiante. La solution est neutralisée par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis diluée par 100 cm³ d'eau distillée. Le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le mélange est ensuite repris par 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées 2 fois avec 100 cm³ d'eau distillée, séchées sur

du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,2 g de N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanenitrile sous la forme d'une meringue blanc crème (Rf = 0,23 ; chromatographie sur
5 couche mince de silice ; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes)).

Le N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanamide peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 2,4 g d'acide N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoïque dans 240 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 3,8 cm³
10 d'ammoniaque à 20 %, 580 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole, et 1,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. La solution est agitée 24 heures à température ambiante puis la phase organique est décantée, lavée avec 5 fois 250 cm³ d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec
15 sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,4 g de N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanamide sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,1 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : cyclohexane-acétate
20 d'éthyle (50-50 en volumes)).

Exemple 9

1,3 g de N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-12-aminododécanenitrile et 1,27 g d'azoture de tributylétain sont mis en solution dans 50 cm³
25 de 2-éthoxyéthanol. Le mélange est chauffé au reflux pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est versé dans 300 cm³ d'eau distillée glacée. Après 5 minutes d'agitation, le mélange est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 2N puis extrait avec 3 fois 80 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées jusqu'à neutralité par de l'eau distillée, séchées sur du sulfate de
30 magnésium et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (1,4 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concen-
35 trées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de

40°C. On obtient ainsi 1,2 g de 5-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-11-aminoundécyl]-tétrazole sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,45 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

- 5 Une solution de 1,2 g de 5-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-11-aminoundécyl]-tétrazole, 3,3 cm³ de soude 5N, 12 cm³ de tétrahydrofurane et 24 cm³ de méthanol est agitée 20 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 5N, et dilué par 150 cm³ d'eau distillée. Le mélange est ex-
10 trait par 3 fois 60 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées jusqu'à neutralité par de l'eau distillée, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (1,1 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm)
15 éluee avec un mélange de dichlorométhane, méthanol et ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 15 cm³ d'éther éthylique, filtré, lavé avec 12 cm³ d'éther éthylique et séché sous pres-
20 sion réduite (15,5 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 340 mg de 5-[N-(3β-hydroxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-11-aminoundécyl]-tétrazole, sous la forme d'un solide blanc fondant vers 200-205°C.

Le N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-12-aminododécanenitrile peut être obtenu de la façon suivante :

- 25 A une solution de 1,5 g de N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-12-aminododécanamide dans 150 cm³ de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte 1,9 cm³ d'anhydride trifluoroacétique. La solution est agitée 60 heures à température ambiante, puis diluée par 30 cm³ d'eau distillée. Le tétrahydrofurane est évaporé à sec sous pression ré-
30 duite (2,7 kPa) à 40°C. Le mélange est repris par 100 cm³ d'eau distillée, neutralisé par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium puis extrait par 3 fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 3 fois 40 cm³ d'eau distillée, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées à sec
35 sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On

obtient ainsi 1,36 g de N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-12-aminododécane nitrile sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,35 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes)).

- 5 Le N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-12-aminododécaneamide peut être obtenu de la façon suivante :

A une solution de 1,5 g d'acide N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-12-aminododécane oïque dans 250 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 2,15 cm³ d'ammoniaque à 20 %, 330 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzo-
10 triazole, et 826 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. La solution est agitée 15 heures à température ambiante puis la phase organique est décantée, lavée successivement avec 5 fois 80 cm³ d'eau distillée, 3 fois 80 cm³ d'acide chlorhy-
15 drique 1N, 5 fois 80 cm³ d'eau distillée, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,5 g de N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-12-aminododécaneamide sous la
20 forme d'une meringue couleur crème (Rf = 0,47 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes)).

L'acide N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-12-aminododécane oïque est synthétisé par analogie avec l'acide N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctane oïque à partir de chlorure de 3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl et de 12-aminododécane oate de méthyle (R = 75 % ; Rf =
25 0,45 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes)).

Exemple 10

490 mg de N'-[N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctanoyl]-3-aminopropane nitrile et 700 mg d'azoture de tributylétain sont mis en
30 solution dans 10 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane. Le mélange est chauffé au reflux pendant 6 jours. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, dilué avec 100 cm³ de dichlorométhane et acidifié avec 25 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. Après 5 minutes d'agitation, la phase organique est décantée, lavée par 5 fois 40 cm³ d'eau

distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est lavé par 5 fois 10 cm³ de pentane, chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un
5 mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (80-20 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 435 mg de 5-{N'-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooc-
tanoyl]aminoéthyl}-tétrazole sous la forme d'une meringue blanche.
10 (Rf = 0,39 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

Une solution de 600 mg de 5-{N'-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooc-
tanoyl]aminoéthyl}-tétrazole, 1,6 cm³ de soude 5N, 10 cm³ de tétrahydrofurane et 20 cm³ de méthanol est agitée 15 heures à une
15 température voisine de 20°C. Le mélange est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 1N, et dilué avec 120 cm³ d'eau distillée. Le mélange est agité 1 heure à 20°C, filtré, lavé jusqu'à neutralité par de l'eau distillé, puis par 5 fois 5 cm³ de pentane, et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à 20°C. La poudre obtenue (553 mg) est chroma-
20 tographiée sur une colonne de silice (0,02-0,045mm) éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concen-
trées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 15 cm³ d'oxyde d'isopropyle, filtré,
25 et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 430 mg de 5-{N'-[N-(3β-hydroxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooc-
tanoyl]aminoéthyl}-tétrazole, sous la forme d'un solide blanc fondant vers 155-160°C.

Le N'-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooc-
tanoyl]-3-aminopropanenitrile peut être obtenu de la façon suivante :
30

A une solution de 960 mg de N'-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-
aminooctanoyl]-3-aminopropanamide dans 70 cm³ de tétrahydrofurane
sec, on ajoute goutte à goutte 0,94 cm³ d'anhydride trifluoroacé-
tique. La solution est agitée 15 heures à température ambiante, puis
35 le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) à

40°C. Le mélange est ensuite repris par 70 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 3 fois 50 cm³ d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu
5 obtenu (887 mg) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (70-30 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 692 mg de N'-[N-(3β-acétylup-20(29)-
10 èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-3-amino propanenitrile sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,27 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (30-70 en volumes)).

Le N'-[N-(3β-acétylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-3-aminopropanamide peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 967 mg d'acide N'-[N-(3β-acétylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-3-aminopropanoïque dans 150 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 1 cm³ d'ammoniaque à 20 %, 208 mg d'hydrate de
20 1-hydroxybenzotriazole, et 521 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. La solution est agitée 50 heures à température ambiante puis la phase organique est décantée, lavée avec 60 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, 5 fois 50 cm³ d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température
25 voisine de 40°C. On obtient ainsi 960 mg de N'-[N-(3β-acétylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-3-aminopropanamide sous la forme d'une meringue blanc crème (Rf = 0,68 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

30 L'acide N'-[N-(3β-acétylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-3-aminopropanoïque peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution anhydre de 2,3 g de iodure de lithium et de 100 cm³ de collidine, on ajoute 1,3 g de N-[(3β-acétylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-3-aminopropionate de méthyle. La solution est chauffée
35 au reflux pendant 3 heures, puis concentrée sous pression réduite

(2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 150 cm³ d'eau distillée et 150 cm³ d'acétate d'éthyle, puis refroidi à 0°C. La phase organique est extraite, lavée par 3 fois 50 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, puis par de l'eau distillée jusqu'à neutralité, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et le mélange est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,07 g d'acide N'-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-3-aminopropanoïque sous la forme d'une meringue beige (Rf = 0,22 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5)).

Le N'-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-3-amino propionate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2 g d'acide N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoïque dans 260 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 524 mg de chlorhydrate d'acide 3-aminopropionique de méthyle, 480 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole, 1,2 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide, et 1,1 g de triéthylamine en solution dans 15 cm³ de dichlorométhane. La solution est agitée 50 heures à température ambiante puis la phase organique est décantée, lavée avec 6 fois 150 cm³ d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (2,4 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50-50 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2 g de N'-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-3-amino propionate de méthyle sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,62 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : acétate d'éthyle)

Exemple 11

720 mg de [N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl-méthyl-amino]-acétonitrile et 1,1 g d'azoture de tributylétain sont mis en

solution dans 15 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane. Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 jours. Le mélange réactionnel est dilué avec 40 cm³ d'eau distillée et 15 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, puis extrait avec 3 fois 80 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (1,8 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluee avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est lavé 5 fois avec 20 cm³ de pentane, puis séché sous pression réduite (15,5 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 820 mg de 5-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl-méthyl-aminométhyl]-tétrazole sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,33 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniacque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

A une solution de 800 mg de 5-[N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl-méthyl-aminométhyl]-tétrazole, 2,7 cm³ de soude 5N, 10 cm³ de tétrahydrofurane et 20 cm³ de méthanol est agitée 48 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 1N, et dilué avec 100 cm³ d'eau distillée. Le mélange est agité 1 heure à 20°C, filtré, lavé jusqu'à neutralité par de l'eau distillé, puis par 5 fois 5 cm³ de pentane, et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à 20°C. Le produit obtenu (740 mg) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluee avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque à 20% (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 15 cm³ d'oxyde d'isopropyle, filtré, et séché sous pression réduite (15,5 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 360 mg de 5-[N-(3β-hydroxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl-méthyl-aminométhyl]-tétrazole, sous la forme d'un solide blanc fondant vers 151°C.

Le [N-(3β-acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl-méthyl-amino]-acétonitrile peut être obtenu de la façon suivante :

A une solution de 1,2 g de [N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl-méthyl-amino]-acétamide dans 70 cm³ de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte 1 cm³ d'anhydride trifluoroacétique. La solution est agitée 15 heures à température ambiante, puis
5 neutralisée par une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le mélange est ensuite repris par 200 cm³ d'eau distillée et extrait par 3 fois 80 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 50 cm³ d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à
10 une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (1,0 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (30-70 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient
15 ainsi 720 mg de [N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl-méthyl-amino]-acétonitrile sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,32 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes)).

20 Le [N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl-méthyl-amino]-acétamide peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 700 mg d'acide [N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl-méthyl-amino]-acétique dans 100 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 0,72 cm³ d'ammoniaque à 20 %, 150 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole, et 380 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. La solution est agitée
25 15 heures à température ambiante puis la phase organique est décantée, lavée avec 30 cm³ d'acide chlorhydrique 1N puis avec 5 fois 40 cm³ d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température
30 voisine de 40°C. Le résidu obtenu (630 mg) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97-3 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite
35 (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 500 mg de [N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl-méthyl-amino]-

acétamide sous la forme d'une meringue blanc crème ($R_f = 0,32$; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)).

L'acide [N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl-méthyl-amino]-acétique peut être obtenu de la manière suivante :

Une solution de 167 mg de sarcosine, 406 mg de chlorotriméthylsilane et 75 cm³ de dichlorométhane est chauffée au reflux pendant 15 heures. Cette solution est ensuite ajoutée à une solution contenant 1 g d'acide N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoïque, 239 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole, 600 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, et 75 cm³ de dichlorométhane. On ajoute ensuite 1,5 cm³ de triéthylamine en solution dans 10 cm³ de dichlorométhane. La solution est agitée 50 heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est lavé par 70 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, puis par 3 fois 80 cm³ d'eau distillée, séché sur du sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (2,4 g) est chromatographié sur une colonne de silice (0,02-0,045 mm) éluée avec un mélange de dichlorométhane, méthanol et ammoniac à 20 % (12-3-0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 712 mg d'acide [N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl-méthyl-amino]-acétique sous la forme d'une meringue blanche ($R_f = 0,32$; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniac à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

Exemple 12

A une solution de 1,4 g de N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctylcarbamoylacétonitrile dans 20 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 0,8 cm³ d'azoture de triméthylsilyle et 270 mg de trichlorure d'aluminium. Le mélange réactionnel est agité pendant 72 heures à 20°C puis versé goutte à goutte en 30 minutes sur 50 cm³ d'une solution aqueuse à 10 % d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois

avec 50 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu (1,9 g) est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac à 20 % (24-6-1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1 g de 5-[N-(3β-acétyloxylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctylcarbamoylméthyl]-tétrazole sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,25 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniac à 20 % (24-6-1 en volumes)).

Une solution de 1 g de 5-[N-(3β-acétyloxylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctylcarbamoylméthyl]-tétrazole, 5,4 cm³ de soude N, 20 cm³ de tétrahydrofurane et 40 cm³ de méthanol est agitée 72 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange est versé dans 10 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique N puis dilué avec 250 cm³ d'eau distillée. Après 1 heure sous agitation à une température voisine de 20°C, le solide est filtré et lavé 4 fois par 10 cm³ d'eau distillée puis dissout dans 30 cm³ d'éthanol. La solution est filtrée, le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu (140 mg) est repris par 15 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Le solide obtenu est filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ d'oxyde d'isopropyle puis séché sous vide (13,5 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 700 mg de 5-[N-(3β-hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctylcarbamoylméthyl]-tétrazole sous la forme d'un solide blanc fondant vers 175°C.

Le N-(3β-acétyloxylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctylcarbamoylacétonitrile peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 3,6 g de N-[3β-acétyloxylup-20(29)-èn-28-oyl]-1,8-diaminoctane, 500 mg d'acide cyanoacétique, 1,06 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole, 2,76 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide dans 75 cm³ de dichlorométhane, est ajouté en environ 10 minutes, 3,6 cm³ de triéthylamine. La solution est agitée pendant 15 heures à une température voisine de 20°C puis le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 40 cm³ d'eau distillée.

La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (4,8 g) est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99-1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrés sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,7 g de N-(3 β -acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminooctylcarbamoylacétonitrile sous la forme d'une meringue jaune (Rf = 0,40 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

Le N-(3 β -acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-1,8-diaminooctane peut être obtenu de la manière suivante :

50 cm³ d'une solution dans le dichlorométhane de chlorure de 3 β -acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl (préparée à partir de 5 g d'acide 3 β -acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl) sont ajoutés goutte à goutte en environ 3 heures à une solution de 8,6 g de 1,8-diaminooctane dans 20 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité durant 2 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniaque à 20 % (24-6-1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 5,9 g de N-[3 β -acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl]-1,8-diaminooctane sous la forme d'une meringue jaune (Rf = 0,25 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24-6-1 en volumes)).

Exemple 13

A une solution de 2,1 g de N-(3 β -acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoylacétonitrile dans 25 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 1,07 cm³ d'azoture de triméthylsilyle et 410 mg de trichlorure d'aluminium. Le mélange réactionnel est agité pendant 72 heures à 20°C puis versé goutte à goutte en 30 minutes sur 50 cm³ d'une solution aqueuse à 10 % d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est

décantée, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 60 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois avec 50 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (2,5 g) est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac à 20 % (24-6-1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,4 g de 5-[N-(3β-acétyloxylup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoylméthyl]-tétrazole sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,25 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant: chloroforme-méthanol-ammoniac à 20 % (24-6-1 en volumes)).

Une solution de 1 g de 5-[N-(3β-acétyloxylup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoylméthyl]-tétrazole, 8 cm³ de soude N, 25 cm³ de tétrahydrofurane et 50 cm³ de méthanol est agitée 48 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est évaporé partiellement sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C jusqu'à l'apparition d'un trouble. Le mélange est alors acidifié à un pH compris entre 1 et 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N. Après 2 heures sous agitation à une température voisine de 20°C, le solide est filtré et lavé 5 fois par 5 cm³ d'eau distillée puis dissout dans 50 cm³ d'éthanol. La solution est filtrée, le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 20 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Le solide obtenu est filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ d'oxyde d'isopropyle puis séché sous pression réduite (13,5 Pa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac à 20 % (24-6-1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide obtenu est mis en solution dans 20 cm³ de chloroforme, la solution est filtrée, le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 20 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Le solide obtenu est filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ d'oxyde d'isopropyle puis

séché sous vide (13,5 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 900 mg de 5-[N-(3β-hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoyleméthyl]-tétrazole sous la forme d'un solide blanc fondant vers 160°C.

- 5 Le N-(3β-acétoxylyp-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoyle-acéto-nitrile peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 2,45 g de N-(3β-acétoxylyp-20(29)-èn-28-oyl)-1,7-diaminoheptane, 340 mg d'acide cyanoacétique, 730 g d'hydrate de
10 1-hydroxybenzotriazole, 1,9 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide dans 120 cm³ de dichlorométhane, est ajouté en environ 10 minutes, 2,5 cm³ de triéthylamine. La solution est agitée pendant 15 heures à une température voisine de 20°C puis le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium et
15 évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (2,7 g) est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99-1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrés sous pression réduite (2,7 kPa) à
20 une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,7 g de N-(3β-acétoxylyp-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoyleacétonitrile sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,40 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

- 25 Le N-[3β-acétoxylyp-20(29)-èn-28-oyl]-1,7-diaminoheptane peut être obtenu de la manière suivante :

1000 cm³ d'une solution dans le dichlorométhane de chlorure de 3β-acétoxylyp-20(29)-èn-28-oyl (préparée à partir de 30 g d'acide 3β-acétoxylyp-20(29)-èn-28-oyl) sont ajoutés goutte à goutte, en envi-
30 ron 10 heures, à une solution de 46,8 g de 1,7-diaminoheptane dans 120 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité durant 15 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 2000 cm³ d'eau distillée. Le solide est filtré,
35 lavé par 3 fois 200 cm³ d'eau distillée, puis mis en solution dans

500 cm³ d'éthanol. La solution est filtrée, le solide est lavé 2 fois avec 50 cm³ d'éthanol et les filtrats sont évaporés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm),
5 éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac à 20 % (24-6-1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 28 g de N-(3β-acétoxylyp-20(29)-èn-28-oyl)-1,7-diaminoheptane sous la forme d'une meringue jaune (Rf =
10 0,25 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniac à 20 % (24-6-1 en volumes)).

Exemple 14

A une solution de 2,3 g de N-(3β-acétoxylyp-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoylpropionitrile dans 25 cm³ de dichlorométhane, on
15 ajoute 1,30 cm³ d'azoture de triméthylsilyle et 450 mg de trichlorure d'aluminium. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à 20°C puis 32 heures à une température proche du reflux. On ajoute à nouveau 1,30 cm³ d'azoture de triméthylsilyle et 450 mg de trichlorure d'aluminium et on chauffe 24 heures à une température voisine du
20 reflux. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis versé goutte à goutte en 30 minutes sur 40 cm³ d'une solution aqueuse à 10 % d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois avec 50 cm³ d'eau distillée,
25 séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (2,5 g) est traité par 25 cm³ d'oxyde d'isopropyle, puis lavé 3 fois par 5 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Le solide obtenu (1,8 g) est mis en solution dans 25 cm³ de dichlorométhane. La solution est filtrée sur
30 celite. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide est traité par 20 cm³ d'oxyde d'isopropyle puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,5 g de
35 5-[N-(3β-acétoxylyp-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoyléthyl]-tétrazole sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,25 ;

chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24-6-1 en volumes)).

Une solution de 1 g de 5-[N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoylethyl]-tétrazole, 20 cm³ de soude N, 25 cm³ de
5 tétrahydrofurane et 50 cm³ de méthanol est agitée 72 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange dilué par 250 cm³ d'eau distillée et acidifié à pH 1 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N. Après 1 heure sous agitation à une température voisine de 20°C, le solide est filtré et lavé 5 fois par 10 cm³ d'eau
10 distillée puis traité par 5 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (700 mg) est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniaque à 20 %
15 (24-6-1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide obtenu (600 mg) est traité par 15 cm³ d'oxyde d'isopropyle, le solide est filtré, lavé 2 fois avec 5 cm³ d'oxyde d'isopropyle puis séché sur hydroxyde de potassium. On
20 obtient ainsi 140 mg de 5-[N-(3 β -hydroxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoylethyle]-tétrazole sous la forme d'un solide blanc fondant vers 110°C.

Le N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoylepropionitrile peut être obtenu de la manière suivante :

25 A une solution de 2,45 g de N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-1,7-diaminoheptane, 400 mg d'acide 2-cyanopropionique, 730 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole, 1,9 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide dans 120 cm³ de dichlorométhane, est ajouté en environ 10 minutes, 2,5 cm³ de triéthylamine. La solution
30 est agitée pendant 15 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu (3,5 g) est chromatographié sur
35 colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluée avec un mélange de dichloromé-

thane et de méthanol (99-1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrés sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,3 g de N-(3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoylpropionitrile sous la forme d'une meringue blanche (Rf = 0,40 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

Le N-(3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-1,7-diaminoheptane peut être obtenu de la manière suivante :

10 1000 cm³ d'une solution dans le dichlorométhane de chlorure de 3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyle (préparée à partir de 30 g d'acide 3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oïque) sont ajoutés goutte à goutte en environ 10 heures à une solution de 46,8 g de 1,7-diaminoheptane dans 120 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité durant 15 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 2000 cm³ d'eau distillée. Le solide est filtré, lavé par 3 fois 200 cm³ d'eau distillée, puis mis en solution dans 500 cm³ d'éthanol. La solution est filtrée, le solide est lavé 2 fois 20 avec 50 cm³ d'éthanol et les filtrats sont évaporés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (0,02-0,045 mm), éluee avec un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniaque à 20 % (24-6-1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 28 g de N-(3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-1,7-diaminoheptane sous la forme d'une meringue jaune (Rf = 0,25 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque à 20 % (24-6-1 en volumes)).

30 Exemple 15

En opérant par analogie avec l'exemple 10, le 5-{N-([3β-hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl]-8-amino-octanoyl)-2-aminopropyl (R,S)} tétrazole a été préparé à partir de l'acide N-(3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl]-2-aminobutanoïque (R,S)}. Le produit se présente sous la forme d'une poudre blanche; pF=130°C.

L'acide N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl}-3-aminobutanoïque (R,S)} peut être préparé par analogie avec l'acide [N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl]-méthyl- amino]acétique (exemple 11). L'acide N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-8-aminoctanoyl}-3-aminobutanoïque (R,S)} se présente sous la forme d'une meringue blanche (Rf=0,44 ; chromatographie sur couche mince de silice ; éluant : dichlorométhane, acétate d'éthyle et méthanol 40-40-20 (en volumes)).

Exemple 16

10 En opérant par analogie avec l'exemple 13, le 5-{N-[3 β -hydroxyilup-20(29)-èn-28-oyl]-7-aminoheptyl-(N-méthylcarbamoyle)}méthyltétrazole a été préparé à partir de N-méthyl N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-1,7-diaminoheptane, pF=183°C.

Le N-méthyl-N'-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-1,7-diaminoheptane
15 peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 15,2 g d'iodure de N-méthyl 2-méthylthiobenzothiazolium dans 300 cm³ de dichlorométhane, on ajoute une solution de 28,7 g de N-(3 β -acétoxyilup-20(29)-èn-28-oyl)-1,7-diaminoheptane dans 50 cm³ de dichlorométhane puis en approximativement 15 minutes, 6,6
20 cm³ de triéthylamine. La solution est agitée à une température voisine de 20°C durant 2 heures puis le mélange réactionnel est concentré sous pression atmosphérique à une température voisine de 60°C. A l'huile obtenue (35,6 g), on ajoute 150 cm³ d'iodure de méthyle et le mélange réactionnel est porté durant 30 heures à une
25 température voisine du reflux. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu huileux est repris par 300 cm³ d'oxyde de diéthyle et trituré. On obtient ainsi 39,8 g d'un solide orangé qui est mis en solution dans 100 cm³ de dichlorométhane. A la solution obtenue, on ajoute 4,3
30 cm³ de n-butylamine. Le mélange réactionnel est agité 4 heures à une température voisine de 25°C, puis dilué par 300 cm³ de dichlorométhane et lavé par 450 cm³ d'eau distillée. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température

voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de silice (0,02 - 0,045 mm) éluée avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 19-1 (en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) à une
5 température voisine de 40°C. On obtient ainsi 7,1 g (26%) de N-méthyl-N'-(3β-acétoxy-lup-20(29)-èn-28-oyl)-1,7-diaminoheptane sous la forme d'une meringue blanche, pF=158°C.

Exemple 17

En opérant par analogie avec l'exemple 14, on prépare le 5-{3-[N-(3β-
10 hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptylcarbamoyl]-2,2-diméthylpropyl}tétrazole sous forme d'un solide blanc ; pF = 155°C.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un produit de formule générale (I) éventuellement sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et
15 pharmaceutiquement acceptables, ou avec un autre agent destiné au traitement du SIDA, un agent antiviral, immunomodulateur ou antimicrobien.

La composition selon l'invention est capable de maintenir en vie les
20 cellules infectées par un virus HIV et donc de réduire la progression vers le SIDA ou de diminuer sa gravité chez les sujets déjà infectés en réduisant la mortalité des cellules infectées. Les compositions peuvent être utilisées par voie orale, parentérale ou rectale.

Les compositions peuvent être utilisées à titre curatif ou à titre
25 préventif chez des sujets présentant une immunodéficience et/ou infectés par un virus HIV. Bien entendu, la constitution de ces compositions sera adaptée au cas particulier du tractus digestif des immunodéprimés.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être
30 utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon.

Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut
5 utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou
10 aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques
15 injectables, par exemple l'oléate d'éthyle.

Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à
20 l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou
25 les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

En thérapeutique humaine, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction d'un traitement préventif ou
30 curatif, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 10 et 100 mg/kg par voie orale pour un adulte.

La présente invention concerne également les associations constituées d'un ou plusieurs dérivés du lupane de formule générale (I), et/ou le cas échéant leurs sels, et d'un autre principe actif connu pour son activité anti-rétrovirus, éventuellement en présence d'excipients pharmaceutiquement acceptables.

Les agents anti-rétrovirus pouvant être associés sont choisis parmi des agents compatibles et inertes vis-à-vis du dérivé du lupane de formule générale (I). A titre non limitatif ces agents sont choisis parmi des inhibiteurs de la reverse transcriptase [zidovudine (AZT), didanosine (DDI), didéoxycytidine (DDC), TIBO, névirapine, PMEA, D4T, pyridones, α -APA, HEPT...], parmi des inhibiteurs de la protéase [comme par exemple le RO 31-8959 ou le A 77003], ou parmi des inhibiteurs de la protéine tat [comme par exemple le RO 24-7429].

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

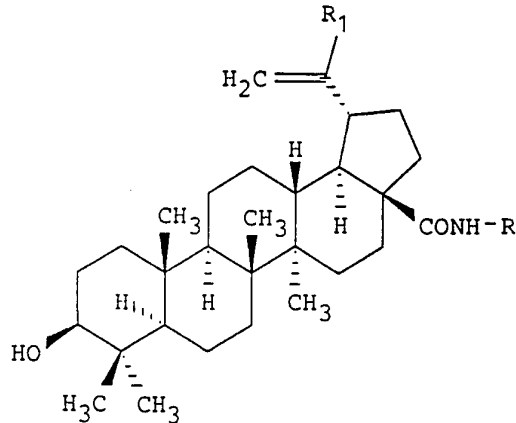
15 **Exemple**

On prépare selon la technique habituelle des comprimés de produit actif ayant la composition suivante :

	- 5-[N' - [N - [3 β -hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl]-8-aminoctanoyl]-aminométhyl]-tétrazole	100 mg
20	- amidon	332 mg
	- silice	120 mg
	- stéarate de magnésium	12 mg

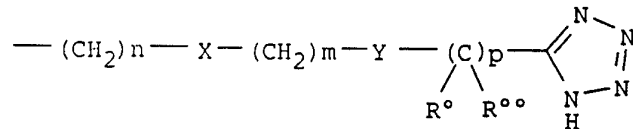
REVENDICATIONS

1 - Un dérivé du lupane de formule générale :



dans laquelle :

5 R représente un radical de formule générale :



X est une liaison ou représente un radical carbamoyle, N-méthyl carbamoyle, aminocarbonyle ou N-méthylaminocarbonyle,

Y est une liaison ou représente un radical méta ou para phénylène,

10 R[°] et R^{°°} identiques ou différents sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux méthyle (étant entendu que tous les motifs -CR[°]R^{°°} ne sont pas nécessairement identiques entre eux) et,

n est un nombre entier de 6 à 12, m est un nombre entier de 0 à 3 et p est un nombre entier de 0 à 2 étant entendu que m + n + p est compris entre 6 et 14, et

R₁ est un radical méthyle, hydroxyméthyle ou un radical -CH₂OR' ou -CH₂SR' pour lequel R' est alcoyle ou hydroxyalcoyle,

étant entendu que les radicaux alcoyle sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que leurs sels et le cas échéant leurs formes stéréoisomères et leurs mélanges.

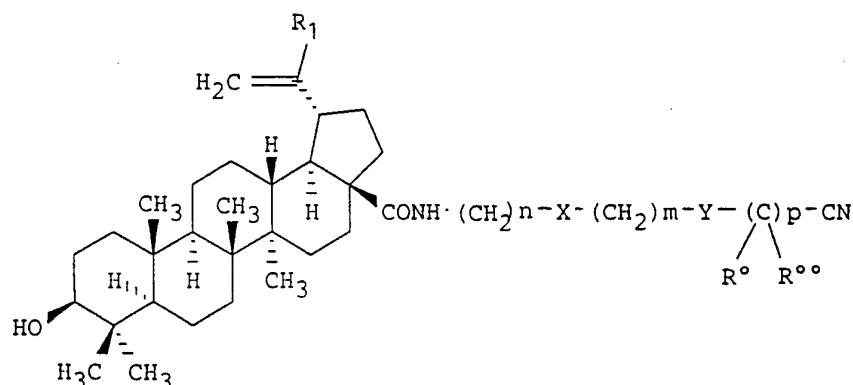
2 - Un dérivé du lupane selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du 5-{N'-[N-(3 β -hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl]-aminométhyl}-tétrazole.

3 - Un dérivé du lupane selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du 5-[4-{N-[N'-(3 β -hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl)-8-amino-octanoyl]-amino}-phényl]-tétrazole.

4 - Un dérivé du lupane selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du 5-[N-(3 β -hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptyl-carbamoylméthyl]-tétrazole.

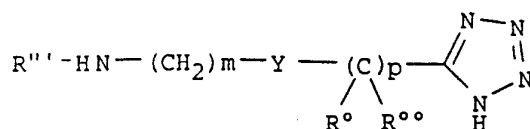
5 - Un dérivé du lupane selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du 5-[N-(3 β -hydroxylup-20(29)-èn-28-oyl)-7-aminoheptyl-carbamoylméthyl]-tétrazole.

6 - Procédé de préparation d'un dérivé du lupane selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un azoture sur un nitrile de formule générale :

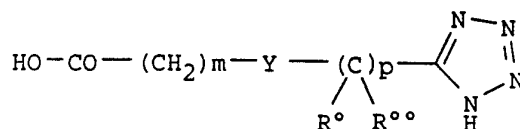


dans laquelle R_1 , R° , $R^{\circ\circ}$, X, Y, n, m, et p sont définis comme dans la revendication 1, puis élimine le cas échéant des radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel.

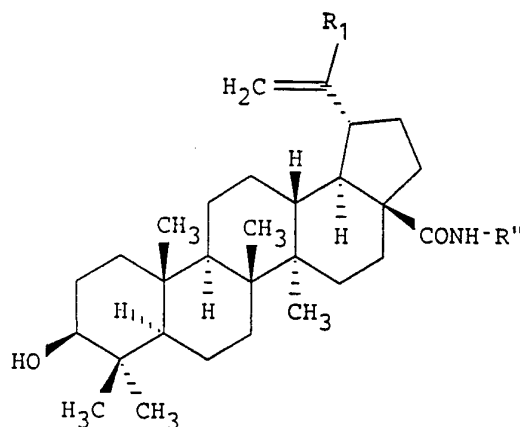
7 - Procédé de préparation d'un dérivé du lupane selon la revendication 1, pour lequel X (dans le radical R) représente un radical carbamoyle ou aminocarbonyle éventuellement N-méthylé et les autres radicaux sont définis comme dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir une amine ou un acide de formules générales :



ou

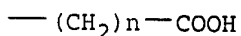


dans lesquelles R° , $R^{\circ\circ}$, m et p sont définis comme dans la revendication 1 et R''' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, sur un dérivé du lupane de formule générale :

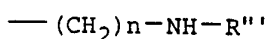


5

dans laquelle R_1 est défini comme dans la revendication 1 et R'' représente un radical de formule générale :



ou



10 dans lesquelles n est défini comme dans la revendication 1 et R''' est défini comme ci-dessus, puis élimine le cas échéant des radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel.

8 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec tout diluant ou adjuvant compatible et pharmaceutiquement acceptable et/ou en association avec un autre principe actif
15 antiviral, immunomodulateur ou antimicrobien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PC1/FR 94/00533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 C07D257/04 C07D257/06 A61K31/41

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 5 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.
A	SUSAN BUDAVARI ET. AL. 'The Merck Index' 1989, MERCK & CO, RAHWAY., U.S.A. cited in the application Page 882, abstract 5478	1-8
A	DATABASE WPI Week 8929, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-204083 & JP,A,1 143 832 ((TOFU) TOA NENRYO KOGYO KK) 6 June 1989 see abstract -----	1-8

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

14 July 1994

Date of mailing of the international search report

22. 07. 94

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

Luyten, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No.
PCT/FR 94/00533

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 5 C07D257/04 C07D257/06 A61K31/41		
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 5 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
A	SUSAN BUDAVARI ET. AL. 'The Merck Index' 1989, MERCK & CO, RAHWAY., U.S.A. cité dans la demande *Page 882: abstrait 5478* ---	1-8
A	DATABASE WPI Week 8929, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-204083 & JP,A,1 143 832 ((TOFU) TOA NENRYO KOGYO KK) 6 Juin 1989 voir abrégé -----	1-8
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input 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 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
14 Juillet 1994	22. 07. 94	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Luyten, H	