

SUR L'ACYLATION ET L'ALKYLATION DE L'AMINO-4 PYRAZOLO [3,4-d] PYRIMIDINE

M. EL HEDI JELLALI†, NGUYEN VAN BAC, et N. DAT-XUONG*
Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 6 June 1974; Received in the UK for publication 30 September 1974)

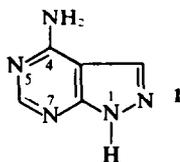
Résumé—De nouveaux dérivés de l'amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine ont été préparés. Le problème de la mono, de la di-et en particulier, de la tri-substitution a été étudié et résolu grâce aux preuves de constitution apportées par des synthèses univoques. Certaines substances ont été essayées pour leur éventuelle activité oncostatique.

Abstract—New derivatives of 4-amino [3,4-d] pyrazolo pyrimidine have been prepared. Mono, di- and tri-substitution products are characterised by unequivocal synthesis. Several compounds are being tested for possible carcinostatic activity.

En 1952, Elion et coll¹ ont préparé la mercapto-6 purine qui induit des rémissions notables mais temporaires chez certains leucémiques. Ces résultats cliniques encourageants ont suscité de multiples travaux sur les dérivés de la purine²⁻⁴ ou de la pyrazolo-pyrimidine.^{5,6}

En vue d'obtenir des anti-métabolites potentiels des purines naturelles, nous avons préparé de nouveaux dérivés de l'amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **1** et élucidé, grâce à des synthèses univoques, certaines ambiguïtés que présentent la mono, la di et surtout la tri-substitution avec cet hétérocycle tétra-azoté, isomère de l'adénine.

Dérivés mono-substitués. La *N*-acylation résulte de la condensation d'un chlorure d'acide avec **1** en milieu pyridinique. Des essais de réduction de ces dérivés *N*-acylés se sont avérés infructueux avec LiAlH₄, NaBH₄, Al(C₂H₅O)₃.



†Ce travail fait partie de la Thèse de Doctorat d'Université de M. El Hedi Jellali, Université de Paris VI, 18.04.1974.

Le traitement de la chloro-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine par une amine primaire constitue la seule voie d'accès aux dérivés *N*-alkylés de **1**. La mono-alkylation, effectuée en milieu DMF et en présence de K₂CO₃, n'affecte que la position 1.

Ainsi ont été préparés neuf nouveaux dérivés mono-substitués de **1**, purifiés par CCM dans différents systèmes de solvants et caractérisés par leur analyse élémentaire, et par leur spectre IR.

Dérivés di-substitués. La di-acylation s'opère en condensant 1 mole de **1** avec 2 moles de chlorure d'acide, en milieu pyridinique ou picolinique. La di-alkylation directe de **1** en position 1 et 4 n'a pas eu lieu dans nos conditions opératoires (DMF, K₂CO₃). Les acylamino-4 alkyl-1 pyrazolo [3,4-d] pyrimidines sont obtenues en traitant les dérivés 1-alkylés par un chlorure d'acide en milieu pyridinique.

Nous avons préparé 7 nouveaux dérivés disubstitués de **1**.

Dérivés tri-substitués. Ils sont obtenus respectivement (1) à partir d'un dérivé *N*-acylé **2**. La condensation d'un dérivé mono-acylé de **1** avec le chlorure de benzyle, en milieu DMF et en présence de carbonate de potassium conduit à 2 isomères tri-substitués (**2a** et **2b**); (2) à partir d'un dérivé alkyl-1 acylaminé-4 **3**. Un dérivé mono-alkylé en position 1, traité successivement par un chlorure

N-Amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine

Nature des substituants	Analyse	F(°C)
R = n-hexanoyl	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O	213
diéthyl-carbamoyl	C ₁₀ H ₁₄ N ₆ O	203
diméthyl-acryloyl	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O	172
α-furoyl	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₂	284(sub)
α-thénoyl	C ₁₀ H ₇ N ₃ OS	266
α-naphtoyl	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O	290
p-chloro-phénoxy-acétyl	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	152
α-thényl	C ₁₀ H ₉ N ₃ S	236
p-di(β-chloréthyl)amino-benzène-sulfonyl hydrazino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine (chlorhydrate)	C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₇ O ₂ S	250

N-Amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine

Nature des substituants	Analyse	F(°C)
R = n-hexanoyl-1 n-hexanoyl	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	172
benzoyl-1 benzoyl	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₂	200
α -naphthoyl-1 α -naphthoyl	C ₂₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	132
α -furoyl-1 α -furoyl	C ₁₅ H ₉ N ₃ O ₄	214
α -thényl-1 α -thényl	C ₁₅ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	176
benzyl-1 benzoyl	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O	178
benzyl-1 α -furoyl	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂	162

d'acide puis par un halogénure de benzyle, donne 2 isomères tri-substitués: **3a** et **3b**. Dans chaque cas, des preuves de constitution sont apportées grâce à une seconde voie de synthèse au cours de laquelle toutes les étapes intermédiaires sont explicitement confirmées: (Voie A) (Voie B) et (Voie C).

Voie A. L' amino-5 benzyl-1 cyano-4 pyrazole **4** décrit par Schmidt et coll' est hydrolysé par SO₂H₂ concentré, à basse température en carboxamide correspondant **5**. Le formamide cyclise ce dernier en benzyl-1 hydroxy-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **6** qui, condensée avec la thiourée, conduit à la benzyl-1 thione-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **8**: elle sera benzylée en position 5 par du chlorure de benzyle en présence de K₂CO₃ **9**. Ce dérivé soufré dibenzylé est traité en autoclave par une solution éthanolique saturée de NH₃ gazeux; la dibenzyl-1,5 imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **10** obtenue est ensuite acylée par un chlorure d'acide en dérivé **2a**.

Voie B. L' amino-5 benzyl-1 cyano-4 pyrazole **4** est cyclisé grâce au formamide en amino-4 benzyl-1 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **11** qui sera acylée en milieu picolinique par un chlorure d'acide en acylamino-4 benzyl-1 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **12**. La benzylation de ce dernier permet d'obtenir 2 isomères tri-substitués: la benzyl-1 (acyl, benzyl) amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **3a** et la di benzyl-1,7 acyl-imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **3b**.

Voie C. La benzyl-1 hydroxy-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **6** est transformée en dérivé chloré par l'oxychlorure de phosphore fraîchement rectifié. Condensée avec une benzylamine N-acylée, la benzyl-1 chloro-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **7** conduit à la benzyl-1 (acyl, benzyl) amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **3a**.

DISCUSSION

Ainsi, par une nouvelle synthèse univoque (voie A), la structure du dérivé **2a** est confirmée. Il en est de même pour celle de **3a** dont la position des 3 substituants se trouve bien déterminée (voie C). Par voie de conséquence, les deux dérivés **2b** et **3b** se confondent en une seule dibenzyl-1,7 acylimino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine.

Il est intéressant d'observer que la migration d'un proton (ce qui entraîne un rajustement de structure) n'affecte que le noyau pyrimidinique; et les 2 structures décrites **2a** et **2b** seraient probablement les plus stables dans chacun des cas d'isomérisation.

La conclusion suivante se dégage des précédents

résultats expérimentaux: (1) Quand la position 1 des dérivés N-acylés de **1** est libre, la dibenylation simultanée s'effectue en majorité en 1 et en 7 pour fournir **2a** avec de bons rendements et en plus faibles quantités en 1 et en 5 pour donner naissance à **2b**. (2) Par contre, lorsque la position 1 des dérivés N-acylés de **1** est occupée (cas des composés **3**), la troisième substitution a lieu en grande partie en position 7: **3b** et un peu en position 4: **3a**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Benzyl-1 hydroxy-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 6

On chauffe pendant 30 min, vers 200°C, une solution de 4 g de **5'** dans 10 ml de formamide. On dilue avec 10 ml d'eau et laisse refroidir. On essore le précipité, lave à l'eau froide et cristallise dans l'éthanol absolu. Rdt: 4 g (95%) de fins cristaux incolores. F = 247°C. CCM: acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque (25/8/3), Rf = 0.50; benzène/éthanol (26/4), Rf = 0.28; calc. pour C₁₂H₁₀N₄O, (M = 226) C 63.78; H 4.46; N 24.79; trouvé: C 63.75; H 4.40; N 24.80%.

Benzyl-1 chloro-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 7

On porte à reflux, vers 110°C, pendant 3 h une solution de 3 g de **6** dans 25 ml d'oxychlorure de phosphore fraîchement rectifié dont l'excès, après réaction, sera chassé sous vide. On reprend le résidu huileux par de la glace pilée. On essore et recristallise dans du méthanol absolu. Rdt: 2.50 g (78%) de cristaux incolores. F = 245°C, CCM: acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque (25/8/3), Rf = 0.51; benzène/éthanol (26/4), Rf = 0.41, calc. pour C₁₂H₉ClN₄, (M = 244.5), C 58.45; H 3.71; N 22.91; trouvé, C 58.40; H 3.68; N 22.90%.

Benzyl-1 thione-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 8

Une solution de 1 g de **7** et de 0.50 g de thiourée dans 20 ml d'éthanol absolu est portée à reflux pendant 1 h. On refroidit, essore le précipité, lave à l'éthanol absolu et recristallise dans l'éthanol absolu.

Rdt: 0.60 g (62%) de fins cristaux incolores. F = 235°C, CCM: acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque (25/8/3), Rf = 0.47, benzène/éthanol (26/4), Rf = 0.46; calc. pour C₁₂H₁₀N₄S (M = 242), C 59.66; H 4.17; N 23.15; trouvé, C 59.57; H 4.13; N 22.90%. On peut obtenir également **8** en traitant directement **6** par du pentasulfure de phosphore.

Dibenzyl-1,5 thione-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 9

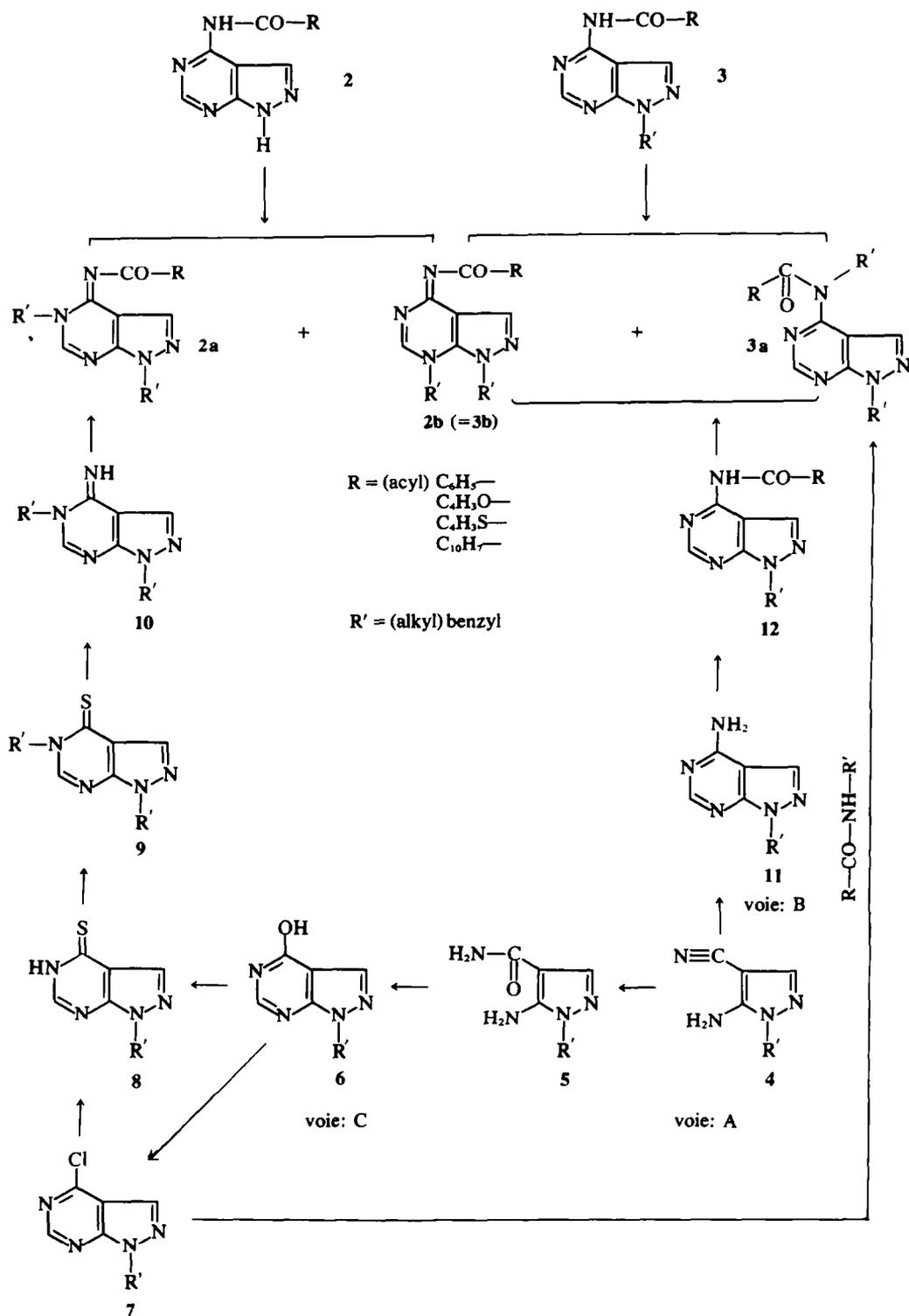
On chauffe à 100°C pendant 80 min une suspension dans 10 ml de DMF de 0.242 g (1 mmole) de **8**, 0.253 g (2 mmoles) de chlorure de benzyle et 0.138 g de K₂CO₃ anhydre. On essore, concentre le filtrat et cristallise dans de l'éthanol à 95%. Rdt: 0.15 g (45%) de cristaux incolores, F = 88°C, CCM: acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque (25/8/3), Rf = 0.83; benzène/éthanol (26/4), Rf = 0.73; calc. pour C₁₈H₁₆N₄S (M = 322) C 68.74; H 4.86; N 16.88; trouvé, C 68.69; H 4.90; N 16.86%.

Dibenzyl-1,5 imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 10

On chauffe vers 130-140°C, pendant 24 h dans un autoclave, 4 ml d'éthanol saturé d'ammoniac gazeux et 0.166 g (5 mmoles) de **9**. On essore et recristallise dans l'éthanol absolu. Rdt: 0.096 g (61%) de fins cristaux bruns, sublimant avant de fondre à 220°C. CCM: acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque (25/8/3), Rf = 0.76; benzène/éthanol (26/4), Rf = 0.30; calc. pour C₁₉H₁₅N₅, (M = 315), C 72.45; H 2.24; N 22.23; trouvé, C 72.43; H 2.23; N 22.21%.

Dibenzyl-1,5 benzoyl-imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 2a

On agite à la température ambiante pendant 2 h une solution de



10 dans 10 ml de pyridine anhydre et de chlorure de benzoyle. On chauffe pendant 2 h, chasse l'excès de solvant, reprend par l'eau glacée, essore et recristallise dans l'éthanol absolu. Rendement quantitatif: fins cristaux incolores. $F = 90^{\circ}\text{C}$. CCM: benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.46$; calc. pour $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ ($M = 419$), $C\ 74.53$; $H\ 5.05$; $N\ 16.71$; trouvé, $C\ 74.40$; $H\ 4.95$; $N\ 16.70\%$.

Dibenzyl-1,7 benzoyl-imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 2b

On agite à la température ambiante, pendant 24 h, une suspension de 0.50 g (2.1 mmoles) de benzoyl-amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine, de 0.70 g (5.7 mmoles) de chlorure de benzyle et de 1.25 g (9 mmoles) de K_2CO_3 anhydre dans 20 ml de DMF. On essore, concentre le filtrat, recristallise dans l'éthanol absolu. Rdt: 0.50 g (56%) de fins cristaux incolores, $F = 110^{\circ}\text{C}$. CCM: benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.50$; acétate d'éthyle/méthanol (25/5), $R_f = 0.70$; Même analyse centésimale que **2a**. Spectre de masse: $m/e\ 419 = M^+(98\%)$; $313 = M-106\ (30\%)$; $116 = M-106-197(30\%)$; $115 = M-106-197-1(70\%)\ 87(42\%)$. Dans les eaux-mères éthanoliques, on isole 0.030 g de **2a** ($F = 90^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.46$). Même analyse centésimale.

Dérivés tri-substitués: mono-acylés di-benzyles

Le même mode opératoire permet de préparer les dérivés tri-substitués suivants (à partir des dérivés N-acylés **2**).

Dibenzyl-1,7 α -naphtoyl-imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine

Rendement 62%. Fins cristaux incolores. $F = 166^{\circ}\text{C}$. CCM: benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.46$; acétate d'éthyle/méthanol (25/5), $R_f = 0.61$; calc. pour $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ ($M = 469$); $C\ 76.82$; $H\ 4.94$; $N\ 14.93$; trouvé, $C\ 76.71$; $H\ 5.09$; $N\ 14.89\%$. Spectre de masse: $m/e\ 469 = M^+(100\%)$; $441(12\%)$; $378(9\%)$; $314(36\%)$; $155(22\%)$; $130(14\%)$; $106(8\%)$; $91(23\%)$.

Dibenzyl-1,5 α -naphtoyl-imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine

Les eaux-mères de cristallisation du précédent dérivé contiennent un mélange de 2 isomères 1-7 et 1-5 dibenzylés: ce dernier existe en quantités trop petites et difficilement isolables.

Dibenzyl-1,7 α -furoyl-imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine

Rendement 69%. Fines aiguilles incolores. $F = 116^{\circ}\text{C}$. CCM: benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.51$; acétate d'éthyle/méthanol (25/5), $R_f = 0.52$; calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ ($M = 409$), $C\ 70.46$; $H\ 4.68$; $N\ 17.17$, trouvé, $C\ 70.36$; $H\ 4.72$; $N\ 17.23$. Spectre de masse: $m/e\ 409 = M^+(50\%)$; $380(19\%)$; $266(12\%)$; $106(18\%)$; $95(63\%)$; $91(100\%)$; $65(24\%)$. Spectre de RMN: $2s$ à 5.45 et 5.51 ppm (4H, 2 CH_2), q centré à 6.58 ppm (1H, H_4), $J_{4-3} = 4\ \text{Hz}$, $J_{4-5} = 2\ \text{Hz}$; q centré à 6.92 ppm (1H, H_3), $J_{3-4} = 4\ \text{Hz}$, $J_{3-5} = 1\ \text{Hz}$; s à 7.32 ppm (10H, 2 C_6H_5); q centré à 7.84 ppm (1H, H_5), $J_{5-3} = 1\ \text{Hz}$, $J_{5-4} = 2\ \text{Hz}$; $2s$ à 9 et 9.07 ppm (2H, H_3 et H_6).

Dibenzyl-1,5 α -furoyl-imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine

En ajoutant de l'eau froide dans les précédentes eaux-mères, on isole l'isomère 1,5-dibenzylé. Rendement 11%. Fins cristaux incolores. $F = 94^{\circ}\text{C}$. CCM: benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.56$; acétate d'éthyle/méthanol (25/5), $R_f = 0.54$; Même analyse centésimale que le précédent isomère. Spectre de RMN: $2s$ à 5.45 et 5.51 ppm (4H, 2 CH_2); q centré à 6.56 ppm (1H, H_4), $J_{4-3} = 3.5\ \text{Hz}$ et $J_{4-5} = 1.8\ \text{Hz}$; q centré à 6.93 ppm (1H, H_3), $J_{3-4} = 3.5\ \text{Hz}$ et $J_{3-5} = 1\ \text{Hz}$; q centré à 7.83 ppm (1H, H_5), $J_{5-3} = 1.8\ \text{Hz}$ et $J_{5-4} = 1\ \text{Hz}$; m centré à 7.29 ppm (10H, 2 C_6H_5); $2s$ à 8.06 et 8.76 ppm (2H, H_3 et H_6).

Dibenzyl-1,7 α -thenoyl-imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine

Rendement 60%. Poudre micro-cristalline incolore. $F = 132^{\circ}\text{C}$. CCM: benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.57$; acétate d'éthyle/méthanol (25/5), $R_f = 0.52$; calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$

($M = 425$), $C\ 67.82$; $H\ 4.51$; $N\ 16.48$; trouvé, $C\ 67.80$; $H\ 4.46$; $N\ 16.38\%$. Spectre de masse: $m/e\ 425 = M^+(100\%)$; $312(20\%)$; $174(25\%)$; $111(75\%)$; $106(30\%)$; $91(98\%)$.

Dibenzyl-1,5 α -thenoyl-imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine

Rendement 5%. Fins cristaux incolores. $F = 102^{\circ}\text{C}$. CCM: benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.53$; acétate d'éthyle/méthanol (25/5), $R_f = 0.54$. Même analyse centésimale que l'isomère 1,7-dibenzylé.

Dibenzyl-1,7 α -furoyl-imino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 3b

On agite à température ambiante, pendant 72 h, une suspension dans 10 ml de DMF de 0.200 g de benzyl-1 α -furoyl-amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **3**, de 0.372 g de K_2CO_3 et de 0.100 g de chlorure de benzyle. On essore, concentre le filtrat et cristallise dans l'éthanol. Rendement 65%. Toutes les caractéristiques physiques sont identiques à celles de **2b** décrit précédemment.

Benzyl-1 (α -furoyl, benzyl)amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 3a

Par addition d'eau froide aux eaux-mères éthanoliques de **3b**, on isole avec un faible rendement (8%) l'isomère **3a** qui possède les mêmes points de fusion, R_f et analyse centésimale que le dérivé obtenu en condensant **7** avec la N- α -furoyl benzylamine. On chauffe à 70°C , pendant 8 h, une solution de 10 ml d'éthanol absolu, de 0.5 ml de triéthylamine, de 0.123 g (5 mmoles) de benzyl-1 chloro-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine **7** et de 0.106 g (5 mmoles) de N- α -furoyl benzylamine. On chasse l'excès de solvant et recristallise dans une solution hydro-alcoolique à 50%. Rdt: 0.050 g (24%) poudre cristalline. $F = 145^{\circ}\text{C}$. CCM: benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.87$, acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque (25/8/3); $R_f = 0.80$, calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ ($M = 409$), $C\ 70.46$; $H\ 4.68$; $N\ 17.17$; trouvé, $C\ 70.40$; $H\ 4.62$; $N\ 17.20\%$.

Benzyl-1 amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 11

On chauffe à doux reflux pendant 1 h, une solution de 3 g (15 mmoles) d' amino-5 benzyl-1 cyano-4 pyrazole **4'** avec 14 ml de formamide. On ajoute 35 ml d'eau et essore le précipité. On recristallise dans une solution hydro-alcoolique à 70%. Rdt: (72%) Fins cristaux incolores. $F = 232^{\circ}\text{C}$. CCM: acétate d'éthyle/méthanol (25/5), $R_f = 0.37$; benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.28$; calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3$ ($M = 225$), $C\ 64.06$; $H\ 4.93$; $N\ 35.50$; trouvé $C\ 63.95$; $H\ 4.80$; $N\ 35.52\%$.

On peut préparer également **11** en agitant pendant 65 h, à la température ambiante une suspension dans 40 ml de DMF anhydre de 2.70 g de **1**, de 2.50 g de chlorure de benzyle et de 5 g de K_2CO_3 . On essore, concentre le filtrat et recristallise dans l'éthanol. Rendement 60%. Fins cristaux possédant les mêmes constantes physiques.

Benzyl-1 benzoylamino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 12a

On porte à 130°C pendant 2 h une solution de 0.090 g (4 mmoles) de **11** et de 0.047 g de chlorure de benzoyle dans 5 ml de pyridine anhydre. Après traitement habituel et cristallisation dans un mélange d'éthanol et d'eau (50/50), on recueille 0.066 g (50%) de fins cristaux incolores. $F = 178^{\circ}\text{C}$. CCM: benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.58$; calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ ($M = 329$), $C\ 69.37$; $H\ 4.60$; $N\ 21.29$; trouvé: $C\ 69.50$; $H\ 4.65$; $N\ 21.26\%$.

Benzyl-1 α -furoylamino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 12b

Une solution de 10 ml de pyridine, de 0.45 g de **11** et de 0.265 g de chlorure d' α -furoyle est chauffée à 130°C , pendant 2 h. On chasse l'excès de pyridine, reprend par l'eau, essore et cristallise dans l'éthanol absolu. Rdt: 0.400 g (65%) Cristaux jaune foncé. $F = 162^{\circ}\text{C}$. CCM: benzène/éthanol (26/4), $R_f = 0.44$; acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque (25/8/3), $R_f = 0.62$; calc. pour

C₁₇H₁₃N₃O₂ (M = 319), C 64.01; H 4.11; N 21.95; trouvé; C 64.04; H 4.10; N 21.93%.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. B. Elion, E. Burgi et G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 441 (1952)
- ²M. L. Murphy, T. C. Tan, R. R. Ellison, D. A. Karnofski et J. H. Durchenal, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **2**, 36 (1955)
- ³B. E. Hall, F. Willet, D. R. Hales, T. V. Feichtmeir, R. W. Jerner et J. Franco, *ibid.* **2**, 210 (1957); R. K. Robins, *J. Med. Chem.* **7**, 186 (1964); I. H. Krakoff et R. L. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 193 (1965).
- ⁴J. H. Durchenal, *Med. Clin. N. Amer.* **40**, 935 (1956)
- ⁵E. Y. Sutcliffe, K. Y. Zee Cheng, C. C. Cheng et R. K. Robins, *J. Med. Pharm. Chem.* **5**, 588 (1962)
- ⁶S. P. Owen et C. G. Smith, *Canc. Chemotherapy Rep.* **36**, 19 (1964)
- ⁷V. P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm et J. Druey, *Helv. Chim. Acta* **42**, 353 (1959)