Eur. J. Med. Chem. **22** (1987) 187—192
© Elsevier, Paris

Article original

Hétérocycles à fonction quinone XI. Synthèse et activité cytotoxique de quelques (pyrimidinyl-4)-6 naphtalènediones-1,4

Jean-Michel DELACOTTE[1], Hélène PARROT-LOPEZ[1], Jean RENAULT[1]*, Suzanne CROS[2] et Claude PAOLETTI[3]

[1]*Laboratoire de Recherche sur les hétérocycles azotés, Département de Chimie Organique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université René Descartes, 4, av. de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06,*
[2]*Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie Fondamentale du CNRS, 205, route de Narbonne, 31400 Toulouse, et*
[3]*Laboratoire de Biochimie Enzymologie, INSERM U140 et CNRS LA147, Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France*

(Reçu le 21 juillet 1986, accepté le 13 novembre 1986)

Résumé — La synthèse des (amino-2 oxo-6 dihydro-3,6 pyrimidinyl-4)-6 naphtalènediones-1,4 **13** et **14** et de leurs dérivés *o*-méthylés sur le carbone 6 du cycle pyrimidinique **16** et **17** est décrite. Le cycle pyrimidinique est engendré par condensation de la guanidine sur un α-cétocétènedithioacétal. La fonction naphtoquinone résulte de l'oxydation d'une naphtalènamine par le nitrosodisulfonate de potassium (réactif de Frémy). Cette dernière provient de la réduction du nitronaphtalène correspondant. La cytotoxicité des quinones synthétisées, ainsi que celle des naphtalénamines analogues **9** et **10**, est déterminée *in vitro* sur les cellules leucémiques L1210; la DI_{50} des composés les plus actifs est de l'ordre de 1 μM.

Summary — Heterocycles with quinone function IX. Synthesis and cytotoxic activity of several 6-(4-pyrimidinyl)-1,4-naphthalenediones. *The synthesis of 6-(2-amino-3,6-dihydro-6-oxo-4-pyrimidinyl)-1,4-naphthalenediones **13** and **14** as well as their* o*-methylated derivatives at the 6-position of the pyrimidine ring **16** and **17** is described. The pyrimidine ring was generated by condensation of guanidine with an α-ketoketene-S,S-diacetal. The naphthoquinonoid function resulted from oxidation of a naphthalenamine by the potassium nitrosodisulfonate (Fremy's reagent). The latter amine was produced by reduction of the corresponding nitronaphthalene. The synthesized quinones and their analogous naphthalenamines **9** and **10** have been tested* in vitro *for cytotoxicity against L1210 leukemia cells; the* ID_{50} *of the most active compounds is about 1 μM.*

2-amino 4(1H)-pyrimidinone / 6-methoxy-2-pyrimidinamine / 1,4-naphthalenedione / potassium nitrosodisulfonate / anti-tumoral quinone

Introduction

La fonction quinone est présente dans de nombreux agents anti-tumoraux parmi lesquels la doxorubicine, la daunorubicine, la mitomycine C et la mitoxantrone.

Cette fonction est capable d'engendrer par oxydoréduction des radicaux libres (semiquinone, superoxyde et/ou hydroxy) qui peuvent provoquer des désordres au niveau de l'ADN [1].

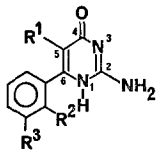
Pour ces raisons, notre groupe a étudié diverses paraquinones hétérocycliques: acridinediones [2], benzo [f] quinoléinediones [3], quinoxalinediones [4], quinazolinediones [5].

Nous nous intéressons ici aux naphtoquinones-1,4 qui constituent un modèle pour comprendre le mécanisme d'action des anthracyclines utilisées en thérapeutique [6]. De plus, deux anti-tumoraux, le lapachol (NSC 11905) et le dichloroallyllawsone (NSC 126771) [7], appartiennent à cette série. Ce dernier est un inhibiteur de la dihydroorotate déshydrogénase [8], cible qu'il partage avec un nouvel acide quinoléinecarboxylique-4 (NSC 368390, DuP-795), anti-tumoral qui est soumis à des essais cliniques en phase I [9]. Enfin, les relations entre le potentiel redox de diverses naphtoquinones-1,4 et d'une part leur activité biologique [10] ou, d'autre part, la stabilité du radical semiquinone [11], générateur du radical superoxyde [6, 12], ont été publiées.

Nous avons décidé d'étudier quelques pyrimidinylnaphto-

* *Auteur à qui la correspondance doit être adressée.*
Abréviations: **pyrim:** pyrimidinique; **napht:** naphtalénique.

quinones qui présentent une analogie structurale avec certaines amino-2 aryl-6 1H-pyrimidinones-4 **1**, anti-tumoraux [13] qui exercent un effet synergique avec le cyclophosphamide sur des tumeurs expérimentales [14], effet attribué à une augmentation de l'activité des cellules NK [15, 16].



	R^1	R^2	R^3
a	Br	H	H
b	Br	F	H
c	Br	H	F

1

Ce mémoire décrit la synthèse des (amino-2 oxo-6 dihydro-3,6 pyrimidinyl-4)-6 naphtalènediones-1,4 **13** et **14** (Schéma 2), ainsi que celle de leurs dérivés *o*-méthylés **16** et **17**.

Chimie

Les quinones **13** et **16** sont obtenues par oxydation des naphtalènamines **10** et **9** par le nitrosodisulfonate de potassium (réactif de Frémy) [17]. Avec le composé **9** en présence d'un large excès de dihydrogénophosphate de potassium, on obtient la quinonimine **15** identifiée par RMN, mais non isolée à l'état pur. Avec un faible excès de tampon, l'oxydation aboutit à un mélange de quinone **16** et de quinonimine **15**, hydrolysée par chauffage en milieu acide.

Les deux amines **9** et **10** sont préparées à partir de la cétone commerciale **2** (Schéma 1). Sa nitration par l'acide nitrique dans un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique selon Gray [18], fournit la cétone mononitrée **4** attendue. Le dérivé dinitré **3**, obtenu en faible quantité lorsque la réaction est effectuée à une température inférieure à 6—7°C, devient majoritaire dans le cas contraire.

Le sulfure de carbone réagit avec la cétone **4**, en présence de *t*-butylate de potassium [19], pour engendrer un dithiolate **5**, qui est alkylé *in situ* par l'iodure de méthyle en α-céto-céténedithioacétal **6**. Cette technique, qui évite l'isolement du dithiolate, a été proposée par Jensen [20] avec un autre substrat.

La condensation, selon Chauhan [21], du chlorhydrate de guanidine sur le composé **6**, en présence de méthylate de sodium, fournit la pyrimidinamine-2 **7** méthoxylée en C_4. La réactivité en milieu alcalin du méthoxy situé en *ortho* du groupement nitro des composés **4**, **6** et **7** explique vraisemblablement les rendements médiocres des réactions A et B (respectivement 27% et 49%).

Une première tentative pour créer la fonction lactame de la quinone **13** a été l'hydrolyse acide spécifique de l'éther méthylique en C_4 du composé **7**. Cette méthode, qui coupe facilement ce type d'éther [22], laisse intact le méthoxy naphtalènique. En effet, par son effet électro-attracteur, le groupement nitro réduit la basicité de l'éther situé en *ortho*: il en résulte une faible protonation de l'oxygène, ce qui diminue la vitesse de l'attaque nucléophile [23]. Malheureusement, l'insolubilité du chlorhydrate de la 1H-pyrimidinone-4 **8** ainsi obtenu a fait échouer toutes les tentatives de réduction du groupement nitro qui aurait permis d'accéder à la naphtalènamine **10**.

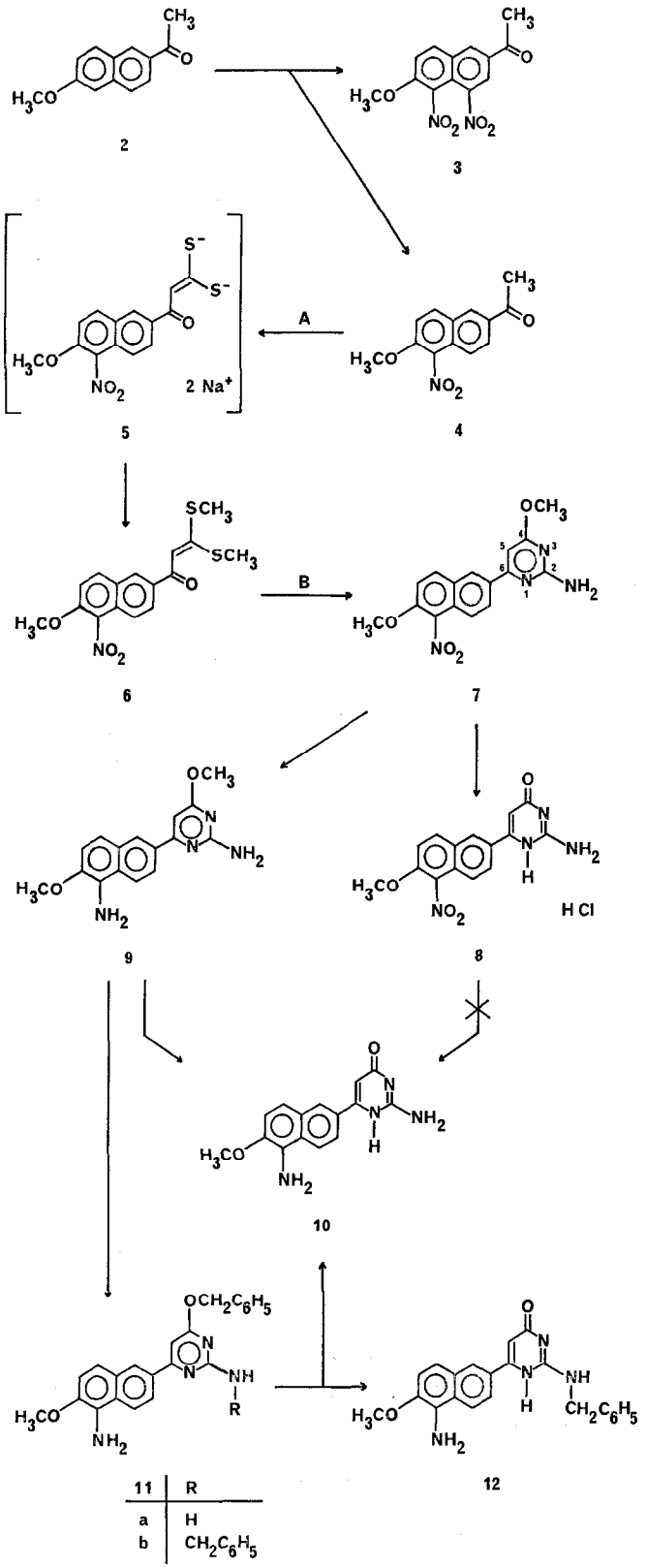


Schéma 1

Les deux autres voies de synthèse de cette naphtalènamine **10** débutent par l'hydrogénation catalytique (nickel de Raney) du composé **7** en naphtalènamine **9**.

Une première tentative de clivage spécifique du méthoxy en C_4 du dérivé **9** a consisté à le transéthérifier par l'anion benzylate pour conduire à un éther benzylique normalement sensible à l'hydrogénolyse. Yamanaka [24] et Gitis [25] ont décrit de telles transéthérifications par des anions alcoolates. Le chauffage à 95°C du composé **9** dans une solution normale de benzylate de sodium dans l'alcool benzylique fournit un mélange de l'éther benzylique attendu **11a** et de son dérivé *N*-benzylé **11b**. Leur proportion molaire (environ 3) reste constante tandis que le temps de réaction (26, 19 et 6 h) varie avec l'excès de benzylate utilisé (respectivement 1,5, 2,5 et 10 fois la quantité théorique). Notons qu'à une température inférieure, la réaction échoue. La présence du composé **11b** est surprenante: selon Sprinzak [26], la *N*-benzylation s'effectue à une température de 250°C environ. Même sous une pression de 30 bars, très supérieure à celle habituellement nécessaire [27], l'hydrogénolyse du mélange des dérivés **11a** et **11b** reste incomplète et fournit un mélange de la naphtalènamine **10** et de son dérivé *N*-benzylé **12**.

La seconde tentative de déméthylation sélective du méthoxy en C_4 de la naphtalènamine **9** dérive des travaux de Feutrill [28] qui utilise l'éthanethiolate de sodium dans le diméthylformamide (DMF). Cette réaction est du type SN_2 [23]: on pouvait alors penser que la vitesse de clivage de l'éther naphtalénique *ortho*-substitué par le groupement électro-donneur serait assez faible pour autoriser la sélectivité désirée. En utilisant le benzénethiolate de sodium, la naphtalènamine **10** est obtenue avec un rendement de 73%. Le Tableau I montre l'influence des conditions opératoires sur la durée de la réaction.

Tableau I. Déméthylation de la naphtalènamine **9** par le benzènethiolate de sodium.

Temp. (C°)	B/N[a]	Durée de la réaction (h)	Rdt brut (%)
160	2	1	—
125	2	24	—
	5	1	73
95	10	23	29

[a] Rapport des quantités molaires de l'anion benzènethiolate *B* et de la naphtalènamine **9** *N*.

L'aziridine procure des propriétés bioalkylantes à diverses quinones anti-tumorales dont l'AZQ (NSC 182 986) et la triaziquone utilisés en thérapeutique. Le méthoxy en *ortho* d'une quinone est mobile vis-à-vis des réactifs nucléophiles [29]: nous avons substitué celui des quinones **13** et **16** par cette amine et obtenu respectivement les dérivés **14** et **17a**. L'analyse centésimale et le spectre de RMN de ce dernier montrent qu'un seul des deux groupements méthoxy du composé **16** est substitué dans les conditions utilisées. Sur le spectre de masse de la quinone **17a**, l'absence de l'ion M—CH_3, *m/e* 307, caractéristique des quinones *o*-méthoxylées [30, 31], justifie la position attribuée au groupement aziridinyl.

La bromation en *ortho* de la fonction quinone augmente notablement la cytotoxicité des méthoxy-2 acridinediones-1,4 [2]. Cette substitution électrophile, facilitée par le groupement méthoxy, est effectuée sur la quinone **16** et fournit le dérivé **17b**.

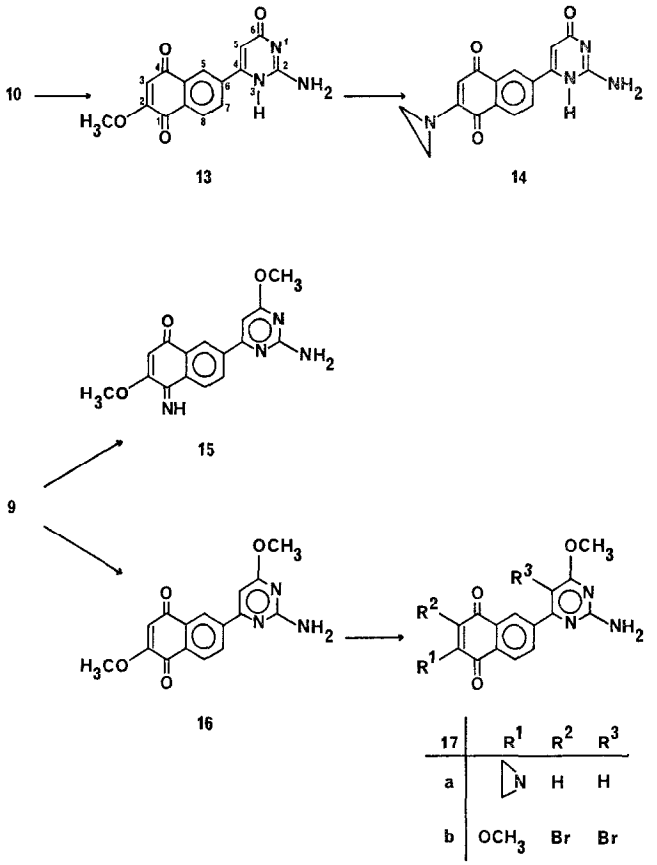


Schéma 2

Cytotoxicité

La détermination de la cytotoxicité sur les cellules leucémiques L1210 est une méthode utilisée dans le laboratoire [2] pour sélectionner des molécules potentiellement anti-tumorales.

La comparaison (Tableau II) de la cytotoxicité des amines **9** et **10** à celle des quinones correspondantes **16** et **13** montre l'importance de la fonction quinone.

Le composé **13** est moins toxique que son dérivé *o*-méthylé **16** alors que le composé **14** présente une cytotoxicité identique à celle de son dérivé *o*-méthylé **17a**. Ce résultat nous a dissuadé de bromer le composé **13**, bien que les 1H-pyrimidinones-4 **1** les plus actives soient substituées en C_5 par un brome. De surcroît, la bromation du composé **16** pour conduire au dérivé **17b** n'améliore pas sensiblement la cytotoxicité.

Comme on pouvait s'y attendre d'après les résultats antérieurs, la substitution du méthoxy des quinones **13** et **16** par un groupement aziridinyl, dérivés **14** et **17a**, augmente la cytotoxicité. Toutefois, même dans le cas du couple **13**—**14**, cette variation est modérée.

Prenant en considération que les DI_{50} sont dans tous les cas supérieures à 1 μM, même lorsqu'il s'agit de molécules possédant des fonctions aziridinyl, nous n'avons pas jugé utile de les tester sur des tumeurs expérimentales *in vivo*.

Tableau II. Cytotoxicité des (pyrimidinyl-4)-6 naphtalènediones-1,4 et des naphtalènamines **9** et **10** vis-à-vis des cellules leucémiques L1210.

N°	DI_{50}[a]			
	24 h		48 h	
	ng/ml	10^{-6} M	ng/ml	10^{-6} M
9	> 10 000	> 33,80	> 10 000	> 33,80
10	> 10 000	> 34,90	> 10 000	> 34,90
13	3 366	11,20	2 696	8,94
14	692	2,21	352	1,13
16	1 089	3,50	891	2,86
17a	681	2,11	360	1,12
17b	1 426	3,04	1 073	2,29

[a] Concentration de produit qui inhibe 50% la croissance des cellules L1210 après 24 et 48 h de culture.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les points de fusion (Maquenne) ne sont pas corrigés. Les rendements bruts sont calculés avant cristallisation. Les déterminations spectrales ont été effectuées avec les appareils suivants: IR: Perkin—Elmer 157G, KBr, cm^{-1}; RMN: Brucker 270 MHz, DMSO-d_6, ppm (HMDS=0), J(Hz); SM: Nermag R 10-10C, 70 eV (sauf indication contraire). Les résultats des microanalyses (C, H, N) correspondent aux valeurs théoriques $\pm$ 0,4%. La fin des réactions et la pureté des échantillons sont contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM) de silice Merck 60 F254. La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est réalisée avec un appareil Waters Prep LC/System 500 équipé de colonnes de silice PrepPAK-500; les chromatographies sur colonne sont effectuées avec la silice Merck 60 (230—400 Mesh ASTM).

(Méthoxy-6 dinitro-4,5 naphtyl-2)-1 éthanone 3 et (méthoxy-6 nitro-5 naphtyl-2)-1 éthanone 4

A une solution de 30 g (150 mmol) de (méthoxy-6 naphtyl-2)-1 éthanone **2** dans 228 ml d'un mélange (1:1) d'acide acétique cristallisé et d'anhydride acétique, on ajoute à 0°C en 30 min environ, 31,4 ml (747 mmol) d'acide nitrique (d = 1,51) dilué dans 220 ml d'acide acétique crist. Après 2 h d'agitation à 0°C, on verse la suspension sur de la glace. On essore le précipité et le lave à l'eau jusqu'à neutralité. Par CCM (acétate d'éthyle—toluène; 0,5:9,5), on constate la présence du produit majoritaire **4** (R_f: 0,23) et du produit minoritaire **3** (R_f: 0,05). On sépare les deux produits par CLHP (solvant: voir CCM).

Composé **3**: $C_{13}H_{10}N_2O_6$ (C, H, N). F = 214°C (éthanol). Rdt brut = 5% (2,2 g). RMN: $CH_3C{=}O$ 2,66(s); CH_3O 4,09(s); H_7 ou H_8 7,9(d) et 8,53(d), $J_{7-8} \cong 9$; H_3 8,49(d), $J_{1-3} \cong 1,5$; H_1 8,95(d). IR: CH_3O 1020; νNO_2 1280 et 1540; $\nu C{=}O$ 1685.

Composé **4**: $C_{13}H_{11}NO_4$ (C, H, N). F = 158°C (éthanol). Rdt brut = 75% (27,6 g). RMN: $CH_3C{=}O$ 2,62(s); CH_3O 4(s); H_4 ou H_7 ou H_8 7,5(d), 7,67(d) et 8,3(d), $J_{7-8} \cong 9$; H_3 8(dd), $J_{3-4} \cong 9$; H_1 8,64(d), $J_{1-3} \cong 1,5$. IR: CH_3O 1010; νNO_2 1290 et 1535; $\nu C{=}O$ 1680.

Bis(méthylthio)-3,3 (méthoxy-6 nitro-5 naphtyl-2)-1 propène-2 one-1 6

Sous azote et sans dépasser la température de 10°C, on ajoute en 75 min une solution de 19,6 g (80 mmol) de la cétone **4** et de 4,82 ml (80 mmol) de sulfure de carbone dans 395 ml de THF à une solution de 21,95 g (190 mmol) de t-butylate de potassium dans 100 ml de tétrahydrofuranne (THF). On laisse la température atteindre 20°C. Au bout de 3,5 h, on ajoute 11,5 ml (184 mmol) d'iodure de méthyle. Après 40 h, on essore le précipité et le lave à l'eau jusqu'à neutralité. Par CCM (toluène—dichlorométhane, 1:1), on constate la présence d'un produit principal (R_f: 0,15) avec de nombreuses impuretés. On chromatographie sur colonne (solvant: voir CCM). $C_{16}H_{15}NO_4S_2$ (C, H, N). F = 218°C (benzène—cyclohexane, 9:1). Rdt brut = 27% (7,5 g). RMN: CH_3S 2,67(s) (6H); CH_3O 4,03(s); H vinylique 6,97(s); H_4 ou H_7 ou H_8 7,58(d), 7,73(d) et 8,36(d), $J_{7-8} \cong 9$; H_3 8,12(d), $J_{3-4} \cong 9$; H_1 8,69(s). IR: CH_3O 1010; νNO_2 1280 et 1520; CH_3S 1480; $\nu C{=}O$ 1630.

Méthoxy-4 (méthoxy-6 nitro-5 naphtyl-2)-6 pyrimidinamine-2 7

On ajoute sous azote sec 16,7 g (48 mmol) du composé **6**, 4,7 g (50 mmol) de chlorure de guanidinium et 6,48 g (120 mmol) de méthylate de sodium dans 236 ml d'un mélange (1:1) de benzène et de méthanol anhydre. On chauffe à 60°C durant 8 h. Après refroidissement à 0°C, on essore le précipité et le lave à l'eau jusqu'à neutralité. On purifie sur colonne (acétate d'éthyle—dichlorométhane, 1:9). $C_{16}H_{14}N_4O_4$ (C, H, N). F = 229°C (éthanol absolu). Rdt brut = 49% (7,6 g). RMN: CH_3O (pyrim.) 3,82(s); CH_3O (napht.) 4(s); H (pyrim.) 6,64(s); NH_2 6,66(s); H_3 ou H_4 ou H_7 ou H_8 7,57(s), 7,66(d) et 8,24(d) (2H), $J_{3-4} = J_{7-8} \cong 9$; H_1 8,68(s). IR: CH_3O 1010; νNO_2 1280 et 1515; νNH_2 3210, 3320 et 3480.

Chlorhydrate d'amino-2(méthoxy-6 nitro-5 naphtyl-2)-6 1H-pyrimidinone-4 8

On chauffe à 75°C durant 20 h une suspension de 293 mg (0,9 mmol) du composé **7** dans 46,9 ml d'acétone contenant 11,7 ml d'acide chlorhydrique (d = 1,19). Après élimination de l'acétone sous pression réduite, on essore le précipité, le lave plusieurs fois à l'eau acidifiée à pH $\cong$ 4 (des impuretés précipitent à pH $\cong$ 7), le sèche puis le lave plusieurs fois avec du toluène. Rdt brut = 76% (213 mg). La remarquable insolubilité du produit nous a empêché de le purifier. L'analyse centésimale n'est pas satisfaisante. Anal.: $C_{15}H_{12}N_4O_4$, HCl; calc.: C: 51,65; H: 3,73; N: 16,07; tr.: C: 50,83; H: 3,67; N: 14,89. RMN: CH_3O 4,03(s); H (pyrim.) 6,34(s); NH_2 7,67(s); H_3 ou H_4 ou H_7 ou H_8 7,61(d), 7,72(d), 8,09(d) et 8,25(d), $J_{3-4} = J_{7-8} \cong 9$; H_1 8,63(s); NH 11,8(s). IR: CH_3O 1020; νNO_2 1290 et 1520; $\nu C{=}O$ 1700; bandes larges 2950, 3150, 3250 et 3300 (NH_2, $\overset{+}{N}H$). SM: M^+ 312.

(Amino-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-6 méthoxy-4 pyrimidinamine-2 9

On hydrogène pendant 7 h à 20°C et sous pression atmosphérique en présence de 5 g de nickel de Raney, une solution, préalablement charbonnée et filtrée, de 4,89 g (15 mmol) du composé **7** dans 550 ml de THF et 50 ml de méthanol. On filtre le nickel sous azote, le lave avec du THF et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur colonne (acétate d'éthyle—dichlorométhane; 3:7). $C_{16}H_{16}N_4O_2$, 0,125 H_2O (C, H, N). F = 241°C (acétonitrile). Rdt brut = 92% (4,1 g). RMN: CH_3O (pyrim.) 3,82(s); CH_3O (napht.) 3,84(s); NH_2 (napht.) 5,24(s); NH_2 (pyrim.) 6,6(s); H (pyrim.) 6,62(s); H_3 ou H_4 ou H_7 ou H_8 7,2(d), 7,26(d), 7,88(d) et 8,02(d), $J_{3-4} = J_{7-8} \cong 9$; H_1 8,4(s). IR: CH_3O 1030; νNH_2 3210, 3340, 3380, 3460.

Amino-2 (amino-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-6 1H-pyrimidinone-4 10

A une solution de 1 g (3,4 mmol) d'amine **9** dans 18 ml de DMF anhydre, on ajoute sous azote sec 918 mg (17 mmol) de méthylate de sodium et 1,75 ml (17 mmol) de benzènethiol anhydre. Après 1 h d'agitation à 125°C, on refroidit à 20°C et on précipite le produit par addition 300 ml de dichlorométhane. On essore le précipité et le lave au dichlorométhane puis à l'eau acidifiée à pH $\cong$ 4 pour éliminer toute trace de basicité, enfin à l'eau distillée jusqu'à neutralité. $C_{15}H_{14}N_4O_2$, 0,25 H_2O (C, H, N). F = 343°C (n-butanol—DMF, 7,5—2,5). Rdt brut = 73% (0,695 g). RMN: CH_3O 3,84(s); NH_2 (napht.) 5,2(s); H (pyrim.) 6,15(s); NH_2 (pyrim.) 6,52(s); H_3 ou H_4 ou H_7 ou H_8 7,2(d), 7,27(d), 7,79(d), 8(d), $J_{3-4} = J_{7-8} \cong 9$; H_1 8,33(s); NH 10,71(s). IR: CH_3O 1035; $\nu C{=}O$ 1640; νNH 2900—3050; νNH_2 3330, 3410.

(Amino-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-6 benzyloxy-4 pyrimidinamine-2 ***11a*** *et (amino-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-6 benzylamino-2 benzyloxy-4 pyrimidine* ***11b***

On chauffe à 95°C durant 19 h 207 mg (0,7 mmol) d'amine **9** dissoute dans 1,75 ml d'alcool benzylique contenant 40,2 mg (1,75 mmol) de sodium. Après refroidissement, on précipite le produit par addition de 40 ml d'eau. On centrifuge et lave plusieurs fois le précipité avec de l'eau jusqu'à neutralité. On sépare le produit majoritaire **11a** (R_f: 0,06) du produit minoritaire **11b** (R_f: 0,43) par chromatographie préparative (acétate d'éthyle—dichlorométhane, 1,5:8,5). Ces produits ont été obtenus en trop faible quantité pour les purifier et obtenir une analyse satisfaisante.

Composé **11a**: $C_{22}H_{20}N_4O_2$. Rdt brut = 51% (132,7 mg). RMN: CH_3O 3,86(s); NH_2 (napht.) 5,23(s); CH_2O 5,34(s); NH_2 (pyrim.) 6,58(s); H (pyrim.) 6,67(s); 7H aromatiques 7,19—7,5(m); H_3 7,92(dd), $J_{3-4} \cong 9$; 1H (napht.) 8,05(d), $J \cong 9$; H_1 8,41(s), $J_{1-3} \cong 1,5$. SM: MH^+ 373.

Composé **11b**: $C_{29}H_{26}N_4O_2$. Rdt brut = 17% (54,9 mg). RMN: CH_3O 3,85(s); CH_2N 4,51(s); NH_2 5,19(s); CH_2O 5,32(s); H (pyrim.) 6,66(s); 12H aromatiques 7,01—7,48(m); NH 7,66(s); H_3 7,89(dd), $J_{3-4} \cong 9$; 1H (napht.) 7,94(d), $J \cong 9$; H_1 8,39(s), $J_{1-3} \cong 1,5$. SM: MH^+ 463.

Amino-2 (amino-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-6 1H-pyrimidinone-4 ***10*** *et (amino-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-6 benzylamino-2 1H-pyrimidinone-4* ***12***

On hydrogénolyse à 20°C en présence de 50 mg de palladium à 10% sur charbon, sous 30 bars et pendant 3 h, 50 mg (0,11 mmol) du mélange d'amines **11a** et **11b** en solution dans un mélange de 2,4 ml de THF et de 3,6 ml de méthanol. On filtre le charbon palladié sous azote, le lave avec du THF et évapore le solvant sous pression réduite. On sépare le produit majoritaire **10** (R_f: 0,19) du produit minoritaire **12** (R_f: 0,44) par chromatographie préparative (acétate d'éthyle—méthanol, 9:1). La faible quantité de produit n'a pas permis de compléter les analyses.

Composé **10**: RMN: voir ci-dessus.

Composé **12**: $C_{22}H_{20}N_4O_2$. RMN: CH_3O 3,84(s); CH_2N 4,59(s); NH_2 5,26(s); H (pyrim.) 6,2(s); NH 6,98(s); 7H aromatiques 7,2—7,39(m); 2H (napht.) 7,81(d) et 7,99(d); $J \cong 9$; H_1 8,34(s); NHC=O 10,75(s).

Procédé général de synthèse des composés ***13, 15 et 16***

A une solution ou une suspension de *a* mg (1 mmol) d'amine dans *b* ml de DMF ou d'acétone, on ajoute *c* ml d'acide acétique ou *d* mg de dihydrogénophosphate de potassium dans *e* ml d'eau puis, en 20 min, 1,2 g (4,4 mmol) de réactif de Frémy. On agite 3 h à 20°C.

(Amino-2 oxo-6 dihydro-3,6 pyrimidinyl-4)-6 méthoxy-2 naphtalènedione-1,4 ***13***

Amine **10**: $a = 282$; $b = 14$ DMF; $c = 0,3$; $e = 7$.

On ajoute 65 ml d'eau. On essore le précipité et le lave à l'eau. On le reprend par 85 ml de *n*-butanol à l'ébullition, élimine par filtration un important insoluble et évapore le solvant sous pression réduite. $C_{15}H_{11}N_3O_4$, 0,25 H_2O (C, H, N). F = 366°C (*n*-butanol). Rdt brut = 48% (142,6 mg). RMN: CH_3O 3,82(s); H (pyrim.) 6,21(s); H_3 6,32(s); NH_2 (pyrim.) 6,71(s); H_8 8(d); H_7 8,29(dd), $J_{7-8} \cong 9$; H_5 8,51(s), $J_{5-7} \cong 1,5$; NH 10,91(s). IR: CH_3O 1030; νC=O 1660; bandes larges 2900, 2160 et 2300 (NH_2, NH). SM (IC/NH_3): MH^+ 298.

(Amino-2 méthoxy-6 pyrimidinyl-4)-7 imino-4 méthoxy-3 4H-naphtalènone-1 ***15***

Amine **9**: $a = 296$; $b = 49$ acétone; $d = 1733$; $e = 49$.

On élimine l'acétone sous pression réduite. On essore le précipité, le lave à l'eau et le purifie par plusieurs lavages successifs avec du dichlorométhane. La faible quantité de produit ne nous a pas permis de compléter les analyses. $C_{16}H_{14}N_4O_3$. RMN: CH_3O 3,8(s) et 3,85(s); H (pyrim.) 6,57(s); H_2 6,66(s); NH_2 6,66(s); H_5 8,24(d); H_6 8,28(dd), $J_{5-6} \cong 9$; H_8 8,55(d), $J_{6-8} \cong 1,5$; NH 11,62(s).

(Amino-2 méthoxy-6 pyrimidinyl-4)-6 méthoxy-2 naphtalènedione-1,4 ***16***

Amine **9**: $a = 296$; $b = 49$ acétone; $d = 680$; $e = 49$.

On acidifie la suspension avec 19 ml d'acide chlorhydrique ($d \cong 1,16$) et on chauffe à l'ébullition jusqu'à l'obtention d'une solution. On neutralise avec de l'hydrogénocarbonate de sodium puis élimine l'acétone sous pression réduite. On essore le précipité, le lave à l'eau et le cristallise dans l'acétonitrile. $C_{16}H_{13}N_3O_4$ (C, H, N) F = 273°C (acétonitrile). Rdt brut = 37% (115 mg). RMN: CH_3O 3,8(s) (6H); H_3 6,31(s); H (pyrim.) 6,63(s); NH_2 6,76(s); H_8 7,98(d); H_7 8,33(dd), $J_{7-8} \cong 9$; H_5 8,56(d), $J_{5-7} \cong 1,5$. IR: CH_3O 1030; νC=O 1610 et 1690; νNH_2 3210, 3320 et 3460.

(Amino-2 oxo-6 dihydro-3,6 pyrimidinyl-4)-6 (aziridinyl-1)-2 naphtalènedione-1,4 ***14***

A une suspension de 148 mg (0,5 mmol) de quinone **13** dans 7,75 ml de méthanol anhydre, on ajoute à 0°C sous azote 9 ml (174 mmol) d'aziridine. Après 39 h d'agitation à cette température, on essore le précipité et le lave à l'eau glacée. $C_{16}H_{12}N_4O_3$, 1,75 H_2O (C, H, N). F = 276°C (*n*-butanol). Rdt brut = 83% (127,4 mg). RMN: N⊃ 2,28(s); H (pyrim.) 6,2(s); H_3 6,31(s); NH_2 6,7(s); H_8 7,98(d); H_7 8,27(dd), $J_{7-8} \cong 9$; H_5 8,49(s), $J_{5-7} \cong 1,5$; NH 10,87(s). IR: CH_3O 1010; νC=O 1650; bandes larges 3140 et 3350 (NH_2, NH).

(Amino-2 méthoxy-6 pyrimidinyl-4)-6 (aziridinyl-1)-2 naphtalènedione-1,4 ***17a***

On la prépare à partir de la quinone **16** selon le mode opératoire utilisé pour synthétiser le composé **14**. $C_{17}H_{14}N_4O_3$ (C, H, N). F = 270°C (toluène). Rdt brut = 82% (425 mg). RMN: N⊃2,24(s); CH_3O 3,83(s); H_3 6,32(s); H (pyrim.) 6,64(s); NH_2 6,77(s); H_8 8,03(d); H_7 8,37(dd), $J_{7-8} \cong 9$; H_5 8,58(s), $J_{5-7} \cong 1,5$. IR: CH_3O 1010; νC=O 1605 et 1680; νNH_2 3210, 3340 et 3480. SM: M^+ 322.

(Amino-2 bromo-5 méthoxy-6 pyrimidinyl-4)-6 bromo-3 méthoxy-2 naphtalènedione-1,4 ***17b***

A 311 mg (1 mmol) de quinone **16**, on ajoute sous azote une solution de 0,37 ml (7,2 mmol) de brome et 327 mg (4 mmol) d'acétate de sodium anhydre dans 60 ml d'acide acétique. Après 110 h d'agitation à 20°C, on essore le précipité, le lave avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à neutralité. Par CCM (acétate d'éthyle—dichlorométhane, 3:7), on constate que le précipité contient encore une faible quantité de quinone **16** (R_f: 0,35). On purifie le dérivé bromé par chromatographie sur colonne (acétate d'éthyle—dichlorométhane, 1:9). $C_{16}H_{11}N_3O_4Br_2$ (C, H, N). F = 248°C. Rdt brut = 24% (112 mg). RMN: CH_3O 3,91(s) et 4,21(s); NH_2 6,98(s); H_7 8,04(dd), $J_{7-8} \cong 9$; H_8 8,08(d); H_5 8,2(s), $J_{5-7} \cong 1,5$. IR: CH_3O 1040; νC=O 1590 et 1675; νNH_2 3215, 3325, 3480.

Cytotoxicité

Le protocole est décrit dans un mémoire précédent [2]. Les cellules L1210 sont soumises à des concentrations croissantes de drogue, dissoute dans du diméthyl sulfoxyde (1% final) et incubées à 37°C sans agitation sous une atmosphère à 5% de CO_2. Les cellules sont dénombrées avec un compteur Coulter ZBI après 24 ou 48 h de culture en présence ou en absence de composé à tester. Les DI_{50} (doses qui diminuent de 50% la croissance des cellules par rapport aux contrôles) sont calculées d'après la méthode des régressions linéaires, en coordonnées log—probit. Ces déterminations servent de base à l'évaluation de la cytotoxicité.

Remerciements

Ce travail a bénéficié des subventions de la Ligue Contre le Cancer et de l'Association pour le Développement de la Recherche sur le Cancer.

Références

1 Begleiter A. & Blair G. W. (1984) *Cancer Res.* 44, 78
2 Renault J., Giorgi-Renault S., Mailliet P., Baron M., Paoletti C. & Cros S. (1981) *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 16, 24
3 Baron M., Giorgi-Renault S., Renault J., Paoletti C. & Cros S. (1983) *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 18, 134
4 Giorgi-Renault S., Renault J., Baron M., Servolles P., Paoletti C. & Cros S. (1985) *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 20, 144

5 Parrot-Lopez H., Delacotte J.-M., Renault J. & Cros S. (1986) *J. Heterocyclic Chem.* 23, 1039
6 Dodd N. J. F. & Mukherjee T. (1984) *Biochem. Pharmacol.* 33, 379
7 McKelvey E. M., Lomedico M., Lu K., Chadwick M. & Li Loo T. (1979) *Clin. Pharmacol. Ther.* 25, 586
8 Bennett L. L., Smithers D., Rose L. M., Adamson D. J. & Thomas H. J. (1979) *Cancer Res.* 39, 4868
9 Dexter D. L., Hesson D. P., Ardecky R. J., Rao G. V., Tippett D. L., Dusak B. A., Paull K. D., Plowman J., De Larco B. M., Narayanan V. L. & Forbes M. (1985) *Cancer Res.* 45, 5563
10 Hodnett E. M., Wongwiechintana C., Dunn W. J. & Marrs P. (1983) *J. Med. Chem.* 26, 570
11 Ashnagar A., Bruce J. M., Dutton P. L. & Prince R. C. (1984) *Biochim. Biophys. Acta* 801, 351
12 Thornalley P. J., d'Arcy Doherty M., Smith M. T., Bannister J. V. & Cohen G. M. (1984) *Chem. Biol. Interact.* 48, 195
13 Milas L., Hersh E. M., Stringfellow D. A. & Hunter N. (1982) *J. Natl. Cancer Inst.* 68, 139
14 Li L. H., Johnson M. A., Moeller R. B. & Wallace T. L. (1984) *Cancer Res.* 44, 2841
15 Loughman B. E., Gibbons A. J., Taggart M. T. & Renis H. E. (1980) *Curr. Chemother. Infect. Dis. Proc. Int. Congr. Chemother. 11th, 1979* 2, 1398
16 Lotzova E., Savary C. A. & Stringfellow D. A. (1983) *J. Immunol.* 130, 965
17 Zimmer H., Lankin D. C. & Horgan S. W. (1971) *Chem. Rev.* 71, 229
18 Gray W. & Jones B. (1955) *J. Chem. Soc.* 236
19 Thuillier A. & Vialle J. (1959) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1398
20 Jensen K. A. & Henriksen L. (1968) *Acta Chem. Scand.* 22, 1107
21 Chauhan S. M. S. & Junjappa H. (1974) *Synthesis* 12, 880
22 Brown D. J. (1962) *in: The Pyrimidines* (Weissberger A., ed.), J. Wiley & Sons, London, p. 169
23 Burwell R. L. (1954) *Chem. Rev.* 54, 628
24 Yamanaka H. (1958) *Chem. Pharm. Bull.* 7, 505
25 Gitis S. S. & Ivanova V. M. (1965) *Zh. Org. Khim.* 1, 1437, *Chem. Abstr.* (1966) 64, 625b
26 Sprinzak Y. (1956) *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 3207
27 Augustine R. L. (1965) *in: Catalytic Hydrogenation*, M. Dekker, New York, pp. 135—139
28 Feutrill G. I. & Mirrington R. N. (1970) *Tetrahedron Lett.* 16, 1327
29 Pratt Y. T. & Drake N. L. (1955) *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 37
30 Becher D., Djerassi C., Moore R. E., Singh H. & Scheuer P. S. (1966) *J. Org. Chem.* 31, 3650
31 Zeller K. P. (1974) *in: The Chemistry of the Quinonoid Compounds* (Patai S., ed.), J. Wiley & Sons, London, p. 241