



**HAL**  
open science

## Synthèse et fonctionnalisation de 4-(trifluorométhyl)pyrimido[1,2-b]pyridazin-2-ones

Julien Petrignet, Emilie Thiery, Intissar El Chal, Salima Miloudi, Mohamed Abarbri

► **To cite this version:**

Julien Petrignet, Emilie Thiery, Intissar El Chal, Salima Miloudi, Mohamed Abarbri. Synthèse et fonctionnalisation de 4-(trifluorométhyl)pyrimido[1,2-b]pyridazin-2-ones. Journées de la section régionale Centre-Ouest Société Chimique de France, Dec 2012, Poitiers, France. hal-01822843

**HAL Id: hal-01822843**

**<https://hal.science/hal-01822843>**

Submitted on 25 Jun 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

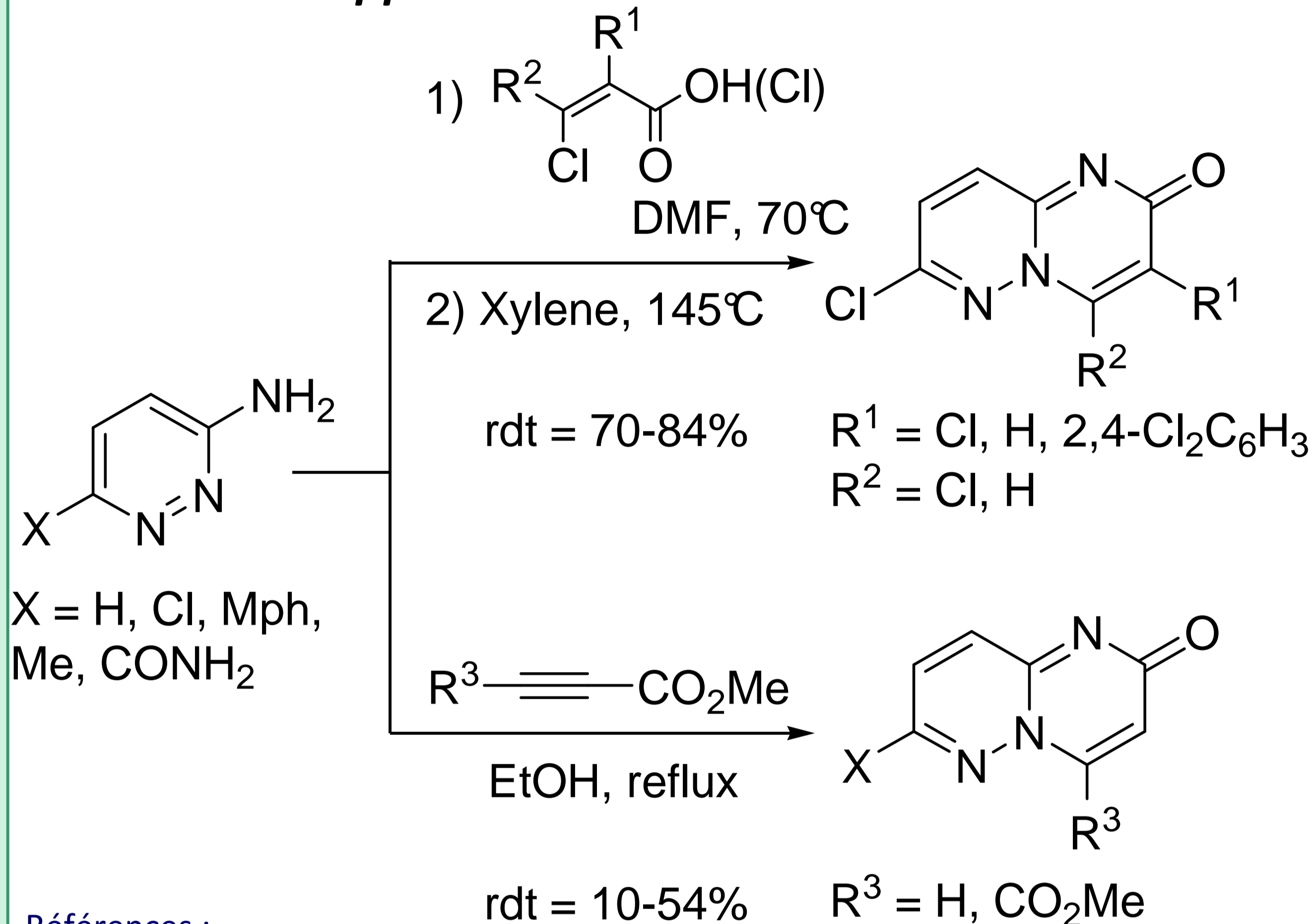
Julien Petrignet, **Emilie Thierry**, Intissar El Chal, Salima Miloudi, Mohamed Abarbri

Laboratoire d'Infectiologie et Santé Publique-UMR Université/INRA 1282, Equipe « Recherche et Innovation en Chimie Médicinale »  
Université François Rabelais, Faculté des Sciences et Techniques, Parc de Grandmont 37200 Tours.

Les dérivés pyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-ones sont des hétérocycles azotés utilisés dans des nombreuses applications pharmacologiques tels que le traitement de diabète de type 2<sup>1</sup> ou comme agent anti-cancéreux.<sup>2</sup> D'autre part, il a été montré à plusieurs reprises que l'incorporation d'atomes de fluor aux molécules organiques peut jouer un rôle important dans la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs. Le motif 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle, précédemment utilisé par notre équipe dans diverses réactions,<sup>3</sup> est ici employé en tant qu'agent d'incorporation du groupement CF<sub>3</sub> pour la synthèse de pyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-ones trifluorométhylées diversement fonctionnalisées.

(1) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 4579. (2) *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 1261. (3) (a) *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 3151. (b) *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 949. (c) *Synlett* 2012, **23**, 755. (d) *Helv. Chim. Acta*, 2003, **86**, 726 (e) *J. Fluorine Chem.*, 2002, **117**, 35.

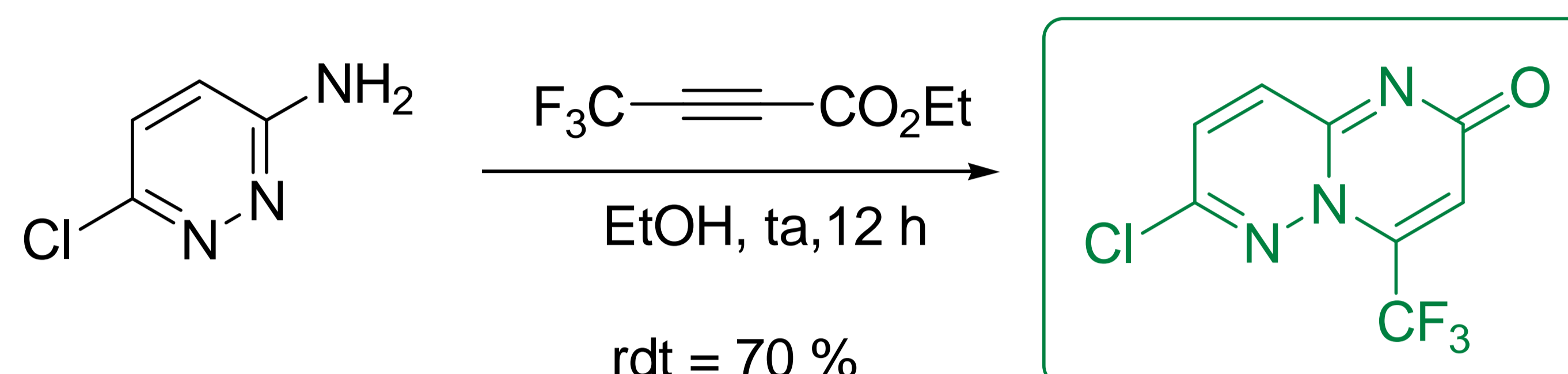
## Synthèses de pyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-ones rapportées dans la littérature



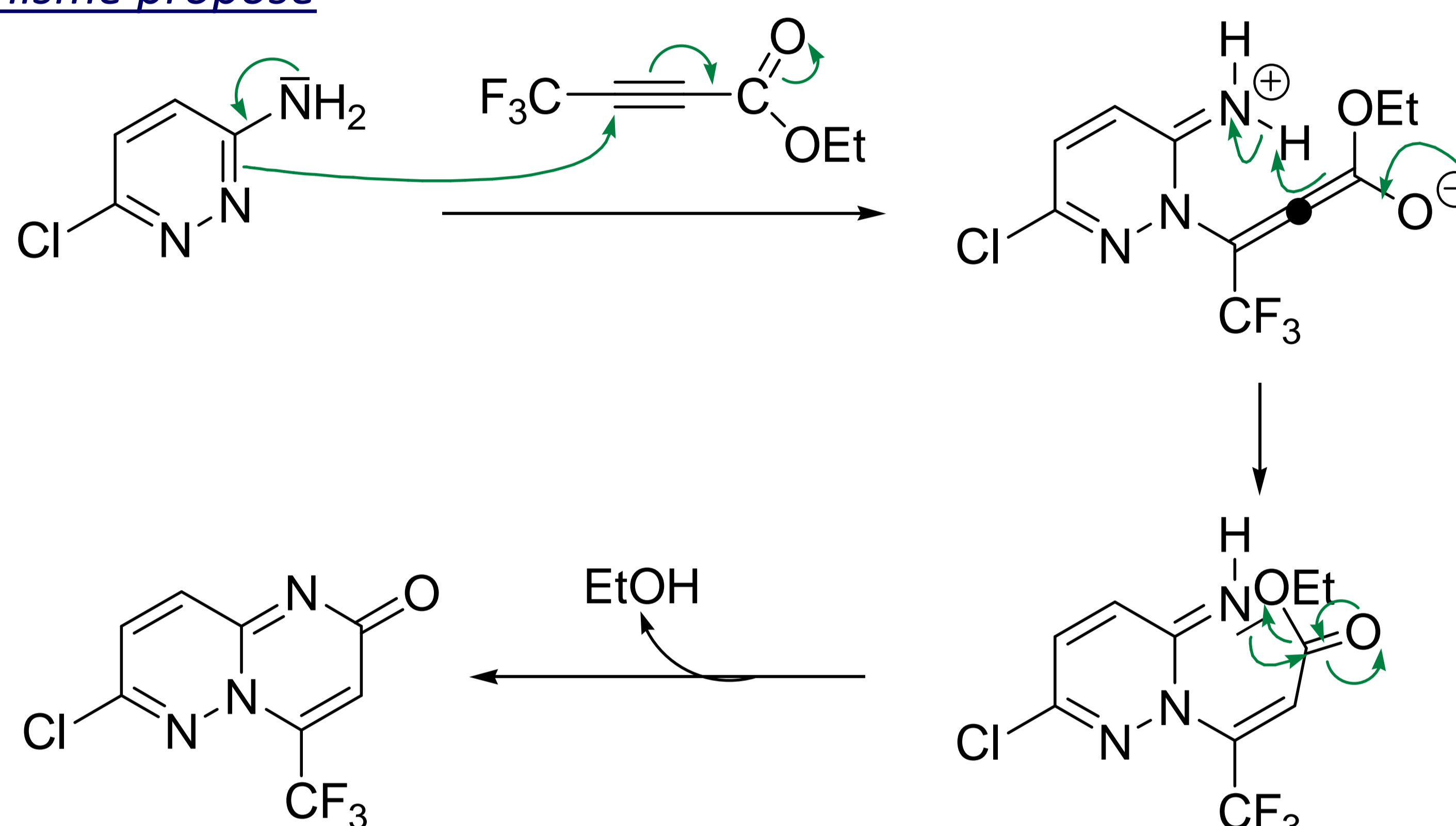
### Références :

\* *J. Org. Chem.* 1971, **36**, 3506.  
\* *Heterocycles*, 1983, **20**, 2225.  
\* *J. Heterocyclic Chem.*, 1988, **25**, 1535.  
\* *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 2457. Pollak *et al.* reported also an access to pyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-ones, but the structures were revised latter to be pyrimido[1,2-*b*]pyridazin-4-ones.

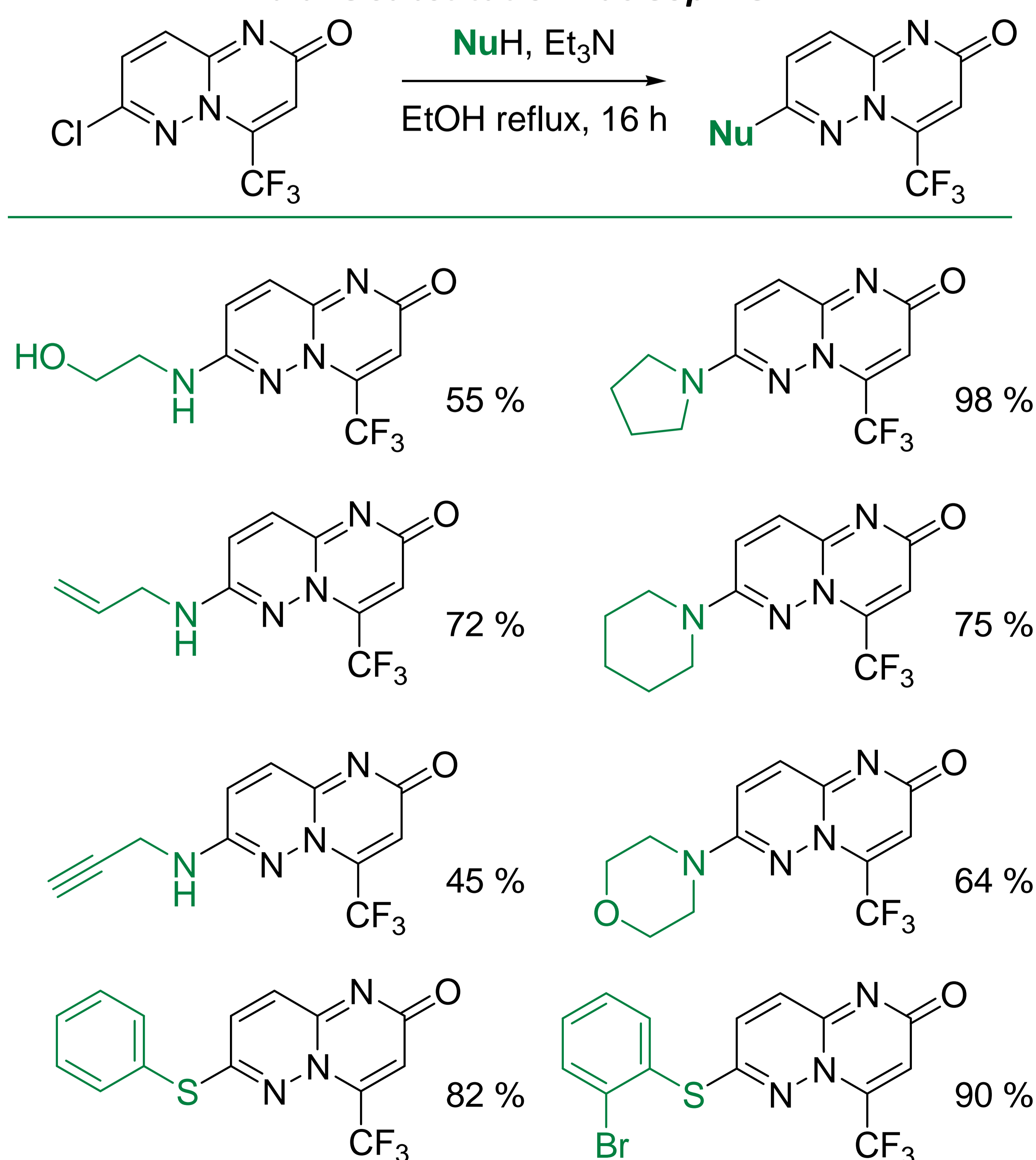
## Synthèse de la 7-chloro-4-(trifluorométhyl)pyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-one



### Mécanisme proposé

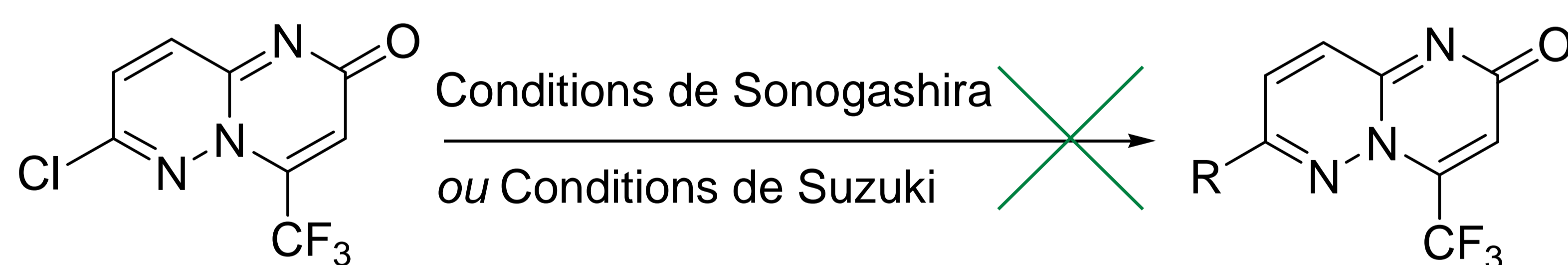


## Fonctionnalisation de la 7-chloro-4-(trifluorométhyl)pyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-one Via une substitution nucléophile

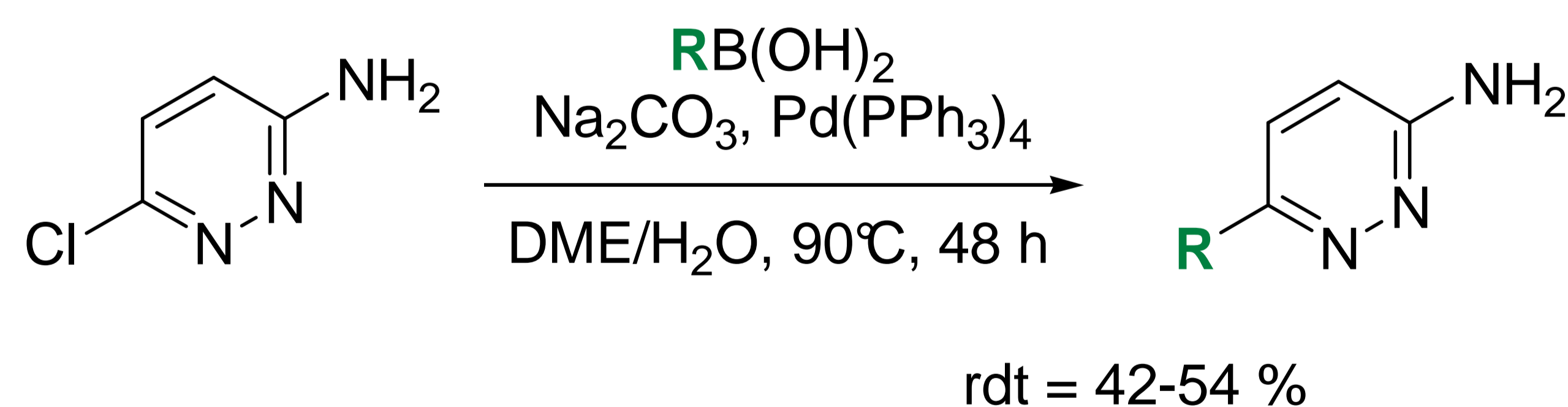


## Synthèse de

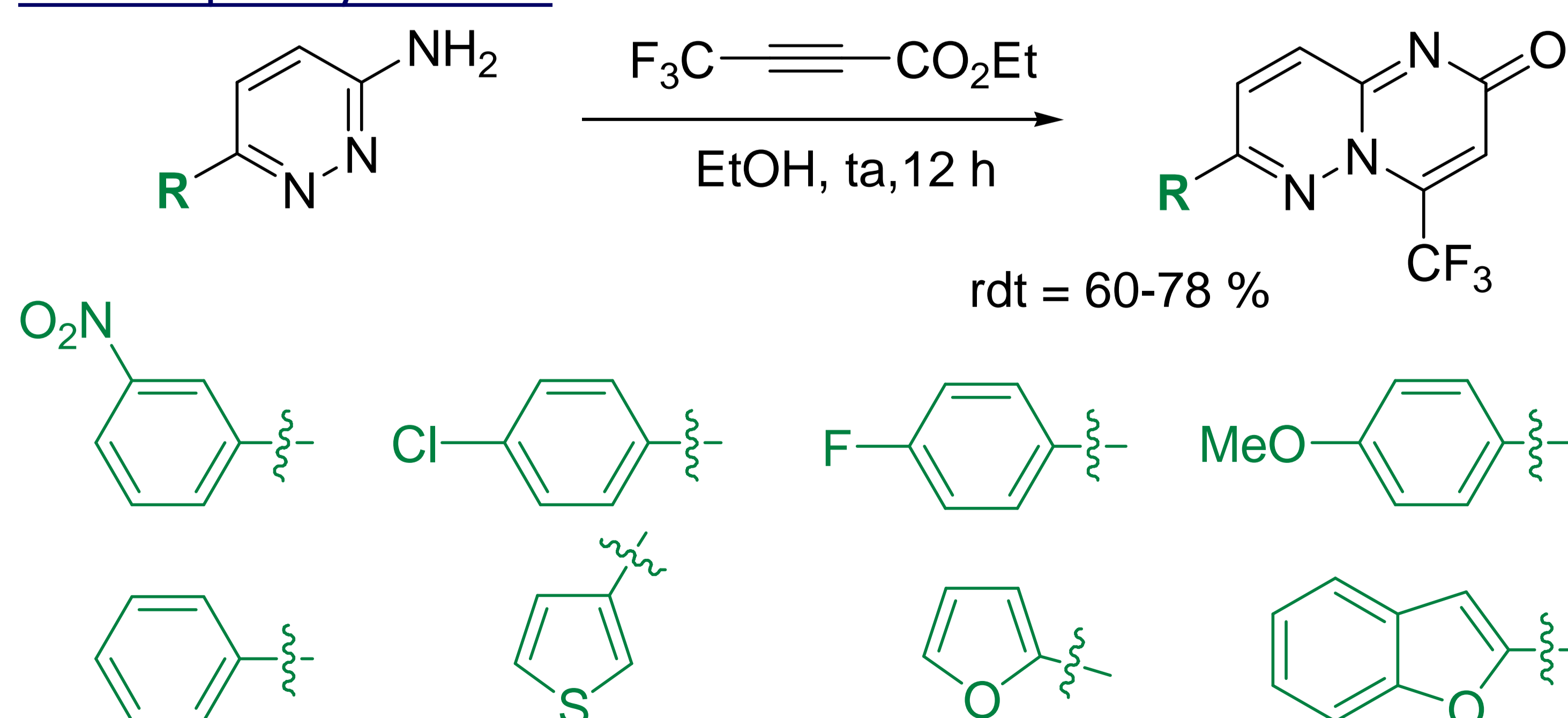
### 7-aryl-4-(trifluorométhyl)pyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-ones



### 1<sup>ère</sup> étape : Couplage de Suzuki



### 2<sup>ème</sup> étape : Cyclisation



Nous avons mis au point une synthèse douce et facile d'accès de 4-(trifluorométhyl)pyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-ones diversement fonctionnalisées en position 7. Ces composés ont été testés en tant qu'anti-parasitaires (*Eimeria tenella*) en collaboration avec le laboratoire de Pathologie et Coccidiose Aviaire de l'INRA de Tours. Des résultats préliminaires obtenus sont encourageants et laissent envisager une pharmacomodulation sur les noyaux 4-(trifluorométhyl)pyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-ones.