

**DEVELOPMENT OF NEW ACCESS ROADS  
TO THE IMIDAZO[1,2-*b*]PYRIDAZINES  
DI- AND TRISUBSTITUTED<sup>♦</sup>**

**DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES  
VOIES D'ACCES AUX IMIDAZO[1,2-*b*]PYRIDAZINES  
DI- ET TRISUBSTITUEES**

**Ahmed El Akkaoui<sup>1,2</sup>, Jamal Koubachi<sup>1,2</sup>, Sabine Berteina-Raboin<sup>1\*</sup>,  
Abderrahim Mouaddib<sup>2</sup>, Gérald Guillaumet<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Institut de Chimie Organique et Analytique, UMR CNRS 6005,  
Université d'Orléans, BP 6759, 45067 Orléans Cedex 2, France*

<sup>2</sup>*Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal,  
Université Soultan Moulay Sliman BP 523, 23000 Béni-Mellal, Maroc*

\*Corresponding author: [sabine.berteina-raboin@univ-orleans.fr](mailto:sabine.berteina-raboin@univ-orleans.fr)

Received: 27/05/2008

Accepted after revision: 27/06/2008

**Abstract:** In this paper we propose a new efficient and fast strategy for the synthesis of di- and tri-substituted derivatives of imidazo[1,2-*b*]pyridazines via palladium-catalyzed couplings of Sonogashira, Heck and Stille type on the 6-chloro-3-iodo-imidazo[1,2-*b*]pyridazines.

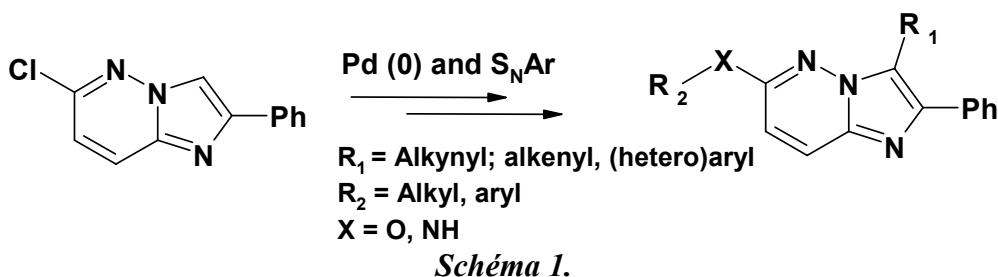
**Keywords:** *pallado-catalyzed coupling, imidazo[1,2-*b*]pyridazines, synthesis*

---

<sup>♦</sup> Paper presented at the fifth edition of: "Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée – COFrRoCA 2008", 25 – 29 June 2008, Bacău, Romania.

## INTRODUCTION

Les imidazo[1,2-*b*]pyridazines sont des bioisosters de l'indole et ont un très vaste spectre d'activité biologique et thérapeutique [1], notamment en tant qu'antihistaminiques, antiasthmatiques, antibactériens, inhibiteurs de la PIM-1kinase. Pourtant, leur réactivité vis-à-vis des couplages pallado-catalysés est très peu étudiée. Ainsi, à l'exception du couplage de Suzuki [2], les réactions de Sonogashira, Heck, Stille et Buchwald n'ont jamais été décrites sur ce système hétérocyclique. Suite à nos travaux réalisés sur les dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridiniques et pyrimidiniques en solution et sur support polymère [3 – 8], nous présentons ici, les résultats obtenus lors de la fonctionnalisation régiosélective d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines au niveau des positions 3 et 6 par des couplages de Sonogashira, Heck ou de Stille suivit d'une amination ou d'une éthérisation [9] (Schéma 1).



## FONCTIONNALISATION REGIOSELECTIVE DES IMIDAZO[1,2-*b*]PYRIDAZINES EN POSITION 3

Dans ce travail nous décrivons les résultats obtenus lors de la fonctionnalisation en position 3 d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines *via* des couplages de type Sonogashira, Heck ou Stille et ce, à partir du dérivé 6-chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine.

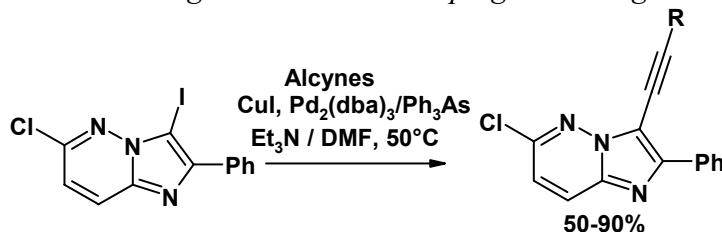
### Réaction de Sonogashira

Concernant la régiosélectivité de cette réaction plusieurs conditions ont été testées, il s'avère que les meilleurs résultats requièrent l'utilisation du trisdibenzylidèneacétone di-palladium Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en présence de triphénylarsine Ph<sub>3</sub>As comme co-ligand (Tableau 1).

### Réactions de Stille et Heck

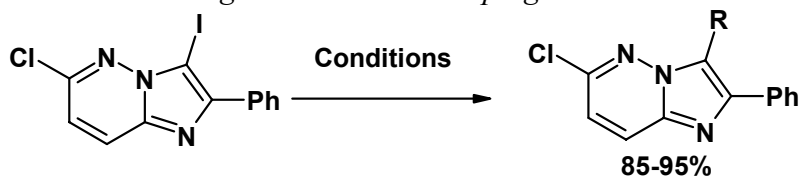
La régiosélectivité des couplages de Stille et Heck a aussi été examinée, les résultats et les diverses conditions optimisées sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 1. Régiosélectivité du couplage de Sonogashira



| Essais | R                                   | Temps (h) | Rendement total (%) |
|--------|-------------------------------------|-----------|---------------------|
| 1      | -CCH <sub>2</sub> OMe               | 12        | 84                  |
| 2      | -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH | 12        | 89                  |
| 3      |                                     | 12        | 90                  |
| 4      | -CCH <sub>2</sub> OH                | 24        | 60                  |
| 5      |                                     | 24        | 50                  |

Tableau 2. Régiosélectivité du couplage de Stille et Heck



| Essais | R | Conditions | Rendement total (%) |
|--------|---|------------|---------------------|
| 1      |   | A          | 95                  |
| 2      |   | A          | 89                  |
| 3      |   | A          | 90                  |
| 4      |   | B          | 85                  |
| 5      |   | A<br>C     | 45<br>85            |
| 3      |   | D          | 51                  |
| 4      |   | D          | 40                  |
| 4      |   | D          | 60                  |

**Conditions:**

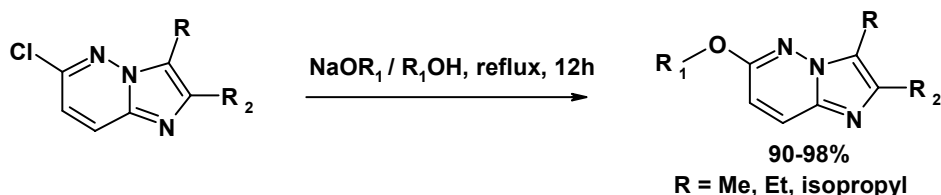
- A : RSnBu<sub>3</sub> (1.2 équiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.1 équiv)/ Ph<sub>3</sub>As (0.2 équiv), dioxane à 50 °C 12 h.  
 B : RSnBu<sub>3</sub> (1.2 équiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.1 équiv)/ Ph<sub>3</sub>As (0.2 équiv), dioxane à 50 °C, après hydrolyse acide avec HCl 10%.  
 C : RSnBu<sub>3</sub> (2.4 équiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.1 équiv)/Ph<sub>3</sub>As (0.2 équiv), dioxane à 50 °C.  
 D : Olefines (4 équiv), TBAI (2 équiv), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 équiv), dioxane/DIEA (2/1, v/v) à 50° C.

## FONCTIONNALISATION DE LA POSITION 6 D'IMIDAZO[1,2-*b*]PYRIDAZINES PAR DES ALCOOLATES ET DES AMINES

Afin de synthétiser des dérivés imidazo[1,2-*b*]pyridazines tri-substitués, les produits précédemment élaborés possédant un chlore en position 6 sont substitués par des alcoolates pour former des éthers, ou bien sont engagés dans une réaction de type Buchwald pour former des amines.

### Substitutions nucléophiles par des alcoolates

Les réactions de substitution nucléophile du chlore en position 6 par des alcoolates ont permis d'obtenir diverses 6-alcooxyimidazopyridazines avec de très bons rendements (Schéma 2).

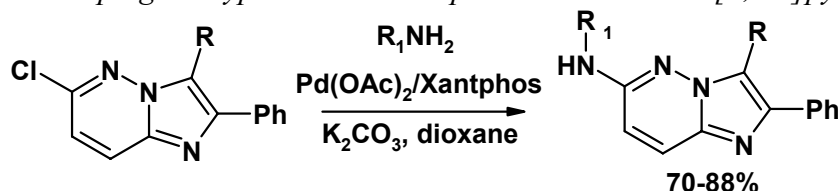


*Schéma 2.*

### Couplage de type Buchwald

Dans le but de générer une liaison C-N nous nous sommes intéressés à la réactivité du chlore en position 6 vis à vis de diverses amines (Tableau 3).

*Tableau 3. Couplage de type Buchwald en position 6 d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines*



| Essais | R                               | R <sub>1</sub> | Temps (h) | Rendement total (%) |
|--------|---------------------------------|----------------|-----------|---------------------|
| 1      |                                 |                | 4         | 86                  |
| 2      | H                               |                | 3         | 87                  |
| 3      | $\equiv\text{CH}_2\text{OCH}_3$ |                | 3         | 88                  |
| 4      | $\equiv\text{CH}_2\text{OCH}_3$ |                | 12        | 70                  |

## CONCLUSION

En conclusion, nous avons développé une méthode pallado-catalysée simple et efficace (réaction de Sonogashira, Stille, Heck) pour fonctionnaliser sélectivement la position 3 d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines. Par la suite, des réactions de N-Arylation ou des attaques nucléophiles par des alcools en position 6 permettent d'accéder facilement à des imidazopyridazines di- et trisubstituées. La même approche est en cours de développement sur d'autres systèmes hétérocycliques.

## REFERENCES

1. Almansa, C., De Arriba, A.F., Cavalcanti, F.L., Gomez, L.A., Miralles, A., Merlos, M., Garcia- Rafanell, J., Forn, J.: *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 350;
2. Enguehard, C., Hervet, M., Allouchi, H., Debouzy, J.-C., Leger, J.-M., Gueiffier, A.: *Synthesis*, **2001**, 4, 595–600;
3. El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 44, 6265;
4. El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 45, 3193;
5. Guillaumet, G., Berteina-Raboin, S., El Kazzouli, S., Delagrange, P., Caignard, D.-H.: PCT, Int. Appl. WO 027474, 2006, *Chem. Abstr.*, **2006**, 144, 254132;
6. El Kazzouli, S., Berthault, A., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *Lett. Org. Chem.*, **2005**, 2, 184;
7. Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *Synlett.*, **2006**, 3237;
8. Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7650;
9. El Akkaoui, A., Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G.: *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 2472.

