

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 550**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05812984 .2**
96 Fecha de presentación: **14.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1900735**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **Derivados de piridazinilamina, el uso de los mismos en la preparación de inhibidores de picornavirus**

30 Prioridad:
30.06.2005 CN 200510081813

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.08.2012

73 Titular/es:
**INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND
TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL
SCIENCES P.L.A. CHINA
27, TAIPING ROAD, HAIDIAN DISTRICT
BEIJING 100850, CN**

72 Inventor/es:
**LI, Song;
MI, Chunlai;
ZHENG, Zhibing;
ZHAO, Guoming;
ZHOU, Xinbo y
GONG, Zehui**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 386 550 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Derivados de piridazinilamina, el uso de los mismos en la preparación de inhibidores de picornavirus

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de piridazinilamida substituidos o sales o hidratos aceptables farmacéu-
ticamente de los mismos, su procedimiento de preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y
usos de los mismos como inhibidores de picornavirus en la fabricación de medicamentos para la prevención y/o
tratamiento de enfermedades causadas por picornavirus.

Antecedentes de la técnica

10 Los picornavirus son los virus de ARN animal conocidos más pequeños, tienen 7 géneros, es decir, género rinovirus,
género enterovirus, género aftovirus, género cardiovirus, género hepatovirus y género echovirus dual, y otros picor-
navirus no clasificados. Los picornavirus pueden causar muchas enfermedades tales como enfermedades respirato-
rias, enfermedades tipo glosopeda, meningitis/encefalitis, poliomielitis, enfermedades cardiovasculares, conjuntivitis
hemorrágica, hepatitis, etc.

15 Se ha producido una gran progresión en virología en el último periodo de los 1980s. Algunos importantes sucesos en
el ciclo de la vida vírica han sido bien descritos, y se han confirmado muchos objetivos moleculares. Además, algu-
nos nuevos fármacos antivíricos aparecidos durante los recientes años promueven el rápido desarrollo de la virolo-
gía. Los inhibidores de picornavirus están exactamente en fase de investigación creciente. El objetivo de acción de
estos inhibidores es la proteína vírica 1 (VP1), la cual tiene una estructura cápsida relativamente conservadora y
20 media en el procedimiento de adhesión/eliminación del recubrimiento del virus. La VP1 procedente de diferentes
serotipos de virus son altamente conservadoras en su estructura, pero son muy importantes para la replicación de
virus. De acuerdo con ello, los inhibidores que actúan sobre este objetivo es muy posible que sean fármacos contra
los picornavirus.

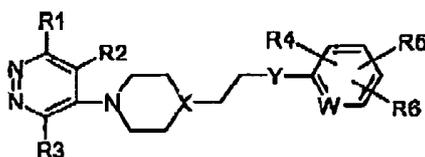
El Documento EP-B-0 435 381 divulga piridazinaminas antipicornavíricas, en tanto que el Documento EP-A-0 398
426 se refiere a (tio)morfolinil y piperazinil alquilfenol éteres antirinovíricos.

Sumario de la invención

25 El objeto de la presente invención es encontrar nuevos compuestos moleculares pequeños que actúen sobre la VP1,
los cuales puedan prevenir la adhesión/eliminación del recubrimiento de virus, lográndose, de esta forma, el objetivo
de prevención y/o tratamiento de enfermedades causadas por picornavirus.

30 Después de investigaciones, los autores de la presente invención han encontrado que los compuestos de la fórmula
I siguiente pueden actuar sobre la proteína vírica 1, bloqueando, de esta forma, la adhesión y la eliminación del
recubrimiento de virus, de manera tal que pueden usarse para la prevención y/o tratamiento de enfermedades cau-
sadas por picornavirus.

De acuerdo con ello, el primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, o una sal o
hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo,



I

35

en la que:

X es C o N;

Y es O o S;

W es C o N;

40

R₁, R₂, R₃ es independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;

R₄, R₅, R₆ es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C₁-C₈, alcoxi
recto o ramificado de C₁-C₈, nitro, ciano, -COOR₇, -CH₂-O-R₈, -CH₂COOR₇ o -COR₇;

cada R_7 es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C_1-C_8 ;

R_8 es hidrógeno o ciano.

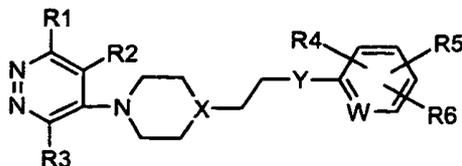
El segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I, o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo.

5 El tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I, o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo, y uno o más vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente.

10 El cuarto aspecto de la presente invención se refiere al uso de del compuesto de la fórmula I, o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con infecciones por picornavirus.

El quinto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con infecciones por picornavirus, en el que dicho procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz preventivamente y/o terapéuticamente de al menos un compuesto de la fórmula I, o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo a un paciente que lo necesite.

15 En una realización de la presente invención, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo:



I

en la que:

X es C o N;

20 Y es O o S;

W es C o N;

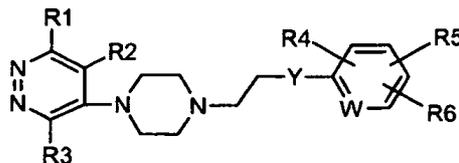
R_1, R_2, R_3 es independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;

R_4, R_5, R_6 es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C_1-C_8 , alcoxi recto o ramificado de C_1-C_8 , nitro, ciano, $-COOR_7$, $-CH_2-O-R_8$, $-CH_2COOR_7$ o $-COR_7$;

25 cada R_7 es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C_1-C_8 ;

R_8 es hidrógeno o ciano.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula I es un compuesto de la fórmula II, o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo:



II

en la que:

Y es O o S;

W es C o N;

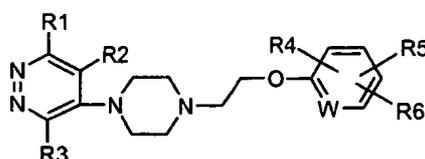
R₁, R₂, R₃ es independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;

5 R₄, R₅, R₆ es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C₁-C₈, alcoxi recto o ramificado de C₁-C₈, nitro, ciano, -COOR₇, -CH₂-O-R₈, -CH₂COOR₇ o -COR₇;

cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C₁-C₈;

R₈ es hidrógeno o ciano.

10 De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, la presente invención, el compuesto de fórmula I es un compuesto de la fórmula III, o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo:



III

en la que:

W es C o N;

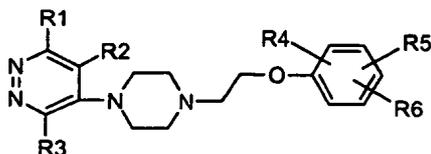
R₁, R₂, R₃ es independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;

15 R₄, R₅, R₆ es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C₁-C₈, alcoxi recto o ramificado de C₁-C₈, nitro, ciano, -COOR₇, -CH₂-O-R₈, -CH₂COOR₇ o -COR₇;

cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C₁-C₈;

R₈ es hidrógeno o ciano.

20 De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula I es un compuesto de la fórmula IV, o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo:



IV

en la que:

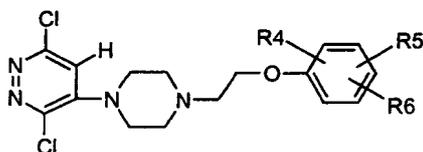
R₁, R₂, R₃ es independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;

25 R₄, R₅, R₆ es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C₁-C₈, alcoxi recto o ramificado de C₁-C₈, nitro, ciano, -COOR₇, -CH₂-O-R₈, -CH₂COOR₇ o -COR₇;

cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C₁-C₈;

R₈ es hidrógeno o ciano.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula I es un compuesto de la fórmula V, o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo:



V

en la que:

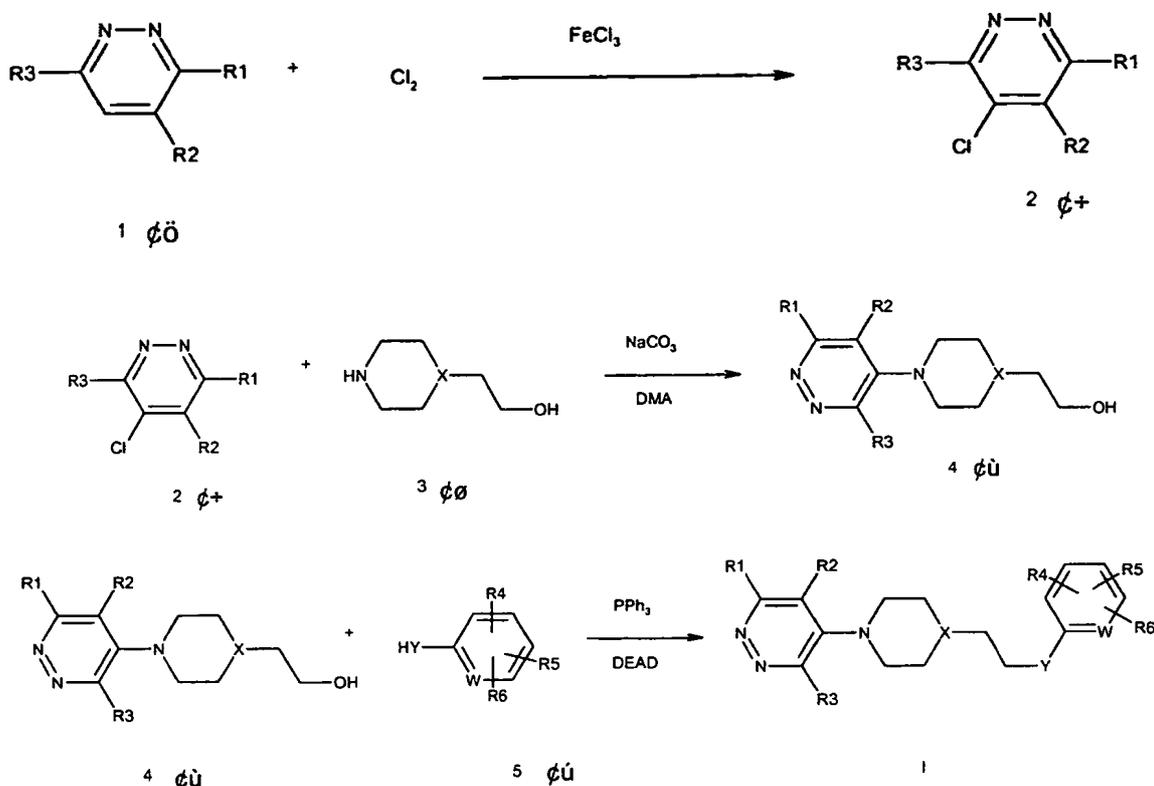
- 5 R₄, R₅, R₆ es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C₁-C₈, alcoxi recto o ramificado de C₁-C₈, nitro, ciano, -COOR₇, -CH₂-O-R₈, -CH₂COOR₇ o -COR₇;
- cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C₁-C₈;
- R₈ es hidrógeno o ciano.

10 De acuerdo con la presente invención, el compuesto de la fórmula I de la presente invención está seleccionado entre los compuestos siguientes, o unas sales o hidratos aceptables farmacéuticamente:

- 4-{4-[2-(butilfenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina
éster etílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenilacético
3,6-dicloro-4-{4-[2-(2,6-dimetilfenoxietil)]piperazin-1-il}piridazina
éster metílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenilacético
- 15 1-(4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)butan-1-ona
éster metílico del ácido 4-{2-(4-(3,6-dicloropiridazin-4-il-piperazin-1-il)etoxi}benzoico
1-(4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)heptan-1-ona
éster propílico del ácido 4-{2-(4-(3,6-dicloropiridazin-4-il-piperazin-1-il)etoxi}benzoico
4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il-piperazin-1-il)etoxi}fenilacetónitrilo
- 20 4-{4-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina
3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]piperazin-1-il}piridazina
3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]piperazin-1-il}piridazina
éster isopropílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il-piperazin-1-il)etoxi}benzoico
4-{4-[2-(4-butoxifenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina
- 25 3,6-dicloro-4-{4-[2-(2-nitrofenoxi)etil]piperazin-1-il}piridazina
3,6-dicloro-4-{4-[2-(p-metilfenoxietil)]piperazin-1-il}piridazina
3,6-dicloro-4-{4-[2-(o-metilfenoxietil)]piperazin-1-il}piridazina
1-(4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)etanona
3,6-dicloro-4-{4-[2-(2,4-dinitrofenil)etil]piperazin-1-il}piridazina
- 30 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}benzónitrilo
éster metílico del ácido 3-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}benzoico
4-{4-[2-(4-terc-butilfenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina
4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}benzaldehído

- 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperidin-1-il]etoxi}benzotrilo
- 1-(4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}fenil)etanona
- 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperidin-1-il}piridazina
- éster metílico del ácido 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperidin-4-il]etoxi}benzoico
- éster etílico del ácido 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperidin-4-il]etoxi}benzoico
- 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]piperidin-1-il}piridazina
- éster etílico del ácido 6-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}nicotínico; y
- éster metílico del ácido 6-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}nicotínico.

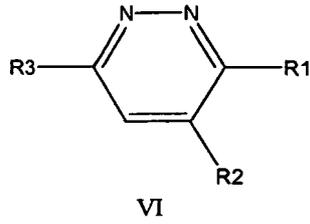
De acuerdo con la presente invención, el compuesto de la presente invención se prepara de acuerdo con el esquema de reacción siguiente.



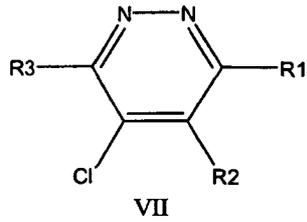
Un compuesto de la fórmula VI reacciona con gas cloro a 100-140°C en la presencia de tricloruro férrico como catalizador para formar un compuesto de la fórmula VII, el compuesto de la fórmula VII reacciona con un compuesto de la fórmula VIII en la presencia de carbonato sódico a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 170°C en cloroformo, acetona, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida (preferiblemente N,N-dimetilacetamida) como disolvente para formar un compuesto de la fórmula IX y, a continuación, el compuesto de la fórmula IX reacciona con un compuesto de la fórmula X a través de una reacción de condensación a una temperatura que varía desde 0°C hasta la temperatura ambiente en un disolvente orgánico tal como cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, etc. (preferiblemente tetrahidrofurano) para obtener un compuesto de la fórmula I.

De acuerdo con ello, el procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I de la presente invención comprende las etapas siguientes:

- (i) reacción de un compuesto de fórmula VI con gas cloro en la presencia de tricloruro férrico como catalizador para formar un compuesto de fórmula VII,

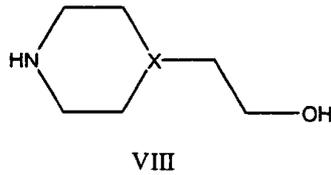


en la que R₁, R₂, R₃ tienen las mismas definiciones que en la anterior fórmula I;

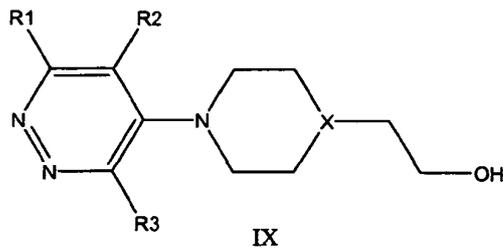


en la que R₁, R₂, R₃ tienen las mismas definiciones que en la anterior fórmula I;

- 5 (ii) reacción del compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII para obtener un compuesto de la fórmula IX,

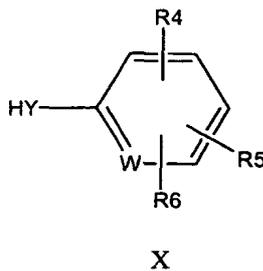


en la que X tiene la misma definición que en la anterior fórmula I;

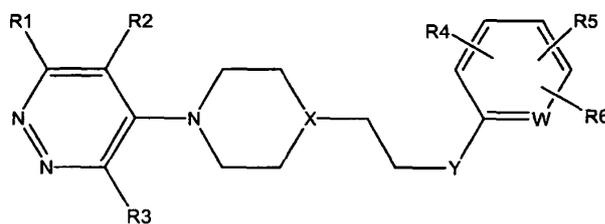


- 10 en la que R₁, R₂, R₃ y X tienen las mismas definiciones que en la anterior fórmula I;

(iii) reacción del compuesto de la fórmula IX con diclorosulfóxido y, a continuación, un compuesto fenol sustituido de la fórmula X a través de una reacción de condensación,



en la que R₄, R₅, R₆, W e Y tienen las mismas definiciones que en la anterior fórmula I, para obtener un compuesto de fórmula I,



I

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X, W e Y tienen las mismas definiciones que en la anterior fórmula I;

- 5 (iv) opcionalmente, el compuesto fórmula I se convierte en una sal aceptable farmacéuticamente mediante tratamiento con un ácido o base aceptable farmacéuticamente adecuado.

De acuerdo con la presente invención, el término "sal aceptable farmacéuticamente" usado en la presente invención incluye sales de ácido formadas entre el compuesto de la presente invención con un ácido inorgánico o ácido orgánico aceptable farmacéuticamente, o sales alcalinas formadas entre el compuesto de la presente invención con una base aceptable farmacéuticamente, en el que las sales de ácido comprenden, pero sin limitarse a ellas, hipocloratos, hipobromatos, hipoyodato, nitratos, sulfatos, bisulfatos, fosfatos, bifosfatos, acetatos, propionatos, butiratos, oxalatos, trimetilacetatos, adipatos, alginatos, lactatos, citratos, tartratos, succinatos, maleatos, fumaratos, picratos, aspartatos, gluconatos, benzoatos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-metilbencenosulfonatos, y pamoatos; y las sales alcalinas comprenden, pero sin limitarse a ellas, sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales orgánicas tales como sales dicitohexilamina y N-metil-D-glucosamina, así como sales de aminoácidos tales como sales de arginina y lisina.

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo, y uno o más vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente adecuados. Los vehículos aceptables farmacéuticamente usables en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteína de suero tal como proteína de suero humano, sustancia tampón tal como fosfato, glicerol, ácido sórbico, sorbato potásico, una mezcla de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido potásico, cloruro sódico, sal de cinc, dióxido de silicio coloidal, trisilicato magnésico, polivinilpirrolidona, sustancias celulósicas, polietilenglicol, carboximetil celulosa sódica, poliácido, cera de abejas, copolímero de bloque de polietileno-co-polióxipropileno, y lanolina.

Las compuestos de la presente invención son un grupo de inhibidores del picornavirus fuerte, caracterizados porque no solamente pueden prevenir sino también tratar enfermedades causadas por picornavirus. Dichos picornavirus son rinovirus y enterovirus. Las enfermedades causadas por picornavirus en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellas, enfermedades respiratorias, enfermedades tipo glosopeda, meningitis/encefalitis, poliomielitis, enfermedades cardiovasculares, conjuntivitis hemorrágica, hepatitis, etc.

Las mencionadas enfermedades respiratorias incluyen, pero sin limitarse a ellas, resfriados comunes (resfriado de verano), faringitis, tonsilitis, y difteria laríngea. Estas enfermedades están causadas usualmente por rinovirus en familias de picornavirus.

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención puede usarse para administración en cualquiera de las maneras siguientes: administración oral, inhalación por atomización, administración rectal, administración nasal, administración bucal, administración vaginal, administración tópica, administración parenteral tal como inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, e intracraneal, o administración mediante reservorio explantado, preferiblemente administración oral, administración intraperitoneal o intravenosa. Además, con el fin de tratar de manera eficaz trastornos del sistema nervioso central con el compuesto de la presente invención, la administración intraventricular es la preferida para evitar posible baja transmisión de la barrera hematoencefálica.

Durante la administración oral, el compuesto de la presente invención puede ser procesado para formar cualquier forma de dosificación adecuada para administración oral, la cual incluye pero sin limitarse a ella, comprimidos, cápsulas, soluciones acuosas, o suspensión acuosa; en la que los vehículos usados para comprimidos usualmente incluyen lactosa y almidón de maíz, adicionalmente lubricantes tales como estearato magnésico; los diluyentes usados para cápsulas usualmente incluyen lactosa y almidón de maíz seco; y para la suspensión acuosa, los compo-

nentes activos usualmente se mezclan con agentes emulsificantes y agentes de suspensión adecuados. Si es necesario, las formas de dosificación oral anteriores pueden comprender, además, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes o agentes colorantes.

5 Durante la administración rectal, el compuesto de la presente invención puede procesarse para formar supositorio, el cual se obtiene mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, en el que el excipiente está en forma sólida a temperatura ambiente, y funde a la temperatura rectal, con el fin de liberar el fármaco. Este excipiente incluye manteca de cacao, cera de abejas, y polietileno glicol.

10 Durante la administración tópica, especialmente para el tratamiento de enfermedades de superficies u órganos afligidos tales como ojos, pieles o enfermedades neurogénicas del tracto intestinal inferior, las cuales pueden ser fácilmente alcanzadas mediante administración tópica, el compuesto de la presente invención puede formularse en formas de dosificación diferentes, según sea necesario, para las diferentes superficies u órganos afligidos, las cuales se describen en detalle a continuación.

15 Durante la administración tópica a los ojos, el compuesto de la presente invención puede formularse para formar una suspensión o solución micronizada, en la que el vehículo usado es solución salina estéril isotónica con un cierto pH, y puede agregarse o no un conservante tal como clorobencil alcóxido. Además, para aplicación oftálmica, el compuesto puede formar un ungüento tal como ungüento de vaselina.

20 Durante la administración tópica sobre la piel, el compuesto de la presente invención puede procesarse para formar ungüentos, lociones o cremas apropiadas, en las que el componente activo está suspendido o disuelto en uno o más vehículos. En la presente invención, los vehículos usados para ungüentos incluyen, pero sin limitarse a ellos, aceite mineral, parafina líquida, vaselina blanca, propileno glicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsificada y agua; los vehículos usados para lociones o cremas incluyen, pero sin limitarse a ellos, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, Tween 60, ésteres cetílicos de cera, hexadecanol, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, y agua.

25 Durante la administración tópica en el tracto intestinal inferior, el compuesto de la presente invención puede procesarse para formar el supositorio rectal anteriormente indicado o enemas adecuados, y adicionalmente, pueden igualmente usarse parches transdérmicos locales tópicos.

30 El compuesto de la presente invención puede igualmente usarse para administración en la forma de inyecciones estériles, comprendiendo inyecciones acuosas o líquidos en suspensión en aceite estériles, o soluciones para inyección estériles, en las que los vehículos y disolventes usados incluyen agua, solución de Ringer, y cloruro sódico isotónico. Además, puede igualmente usarse aceite no volátil esterilizado como disolvente o medios de suspensión, tales como monoglicéridos o diglicéridos.

Además, es de resaltar que la dosificación y uso específicos para diferentes pacientes depende de muchos factores, tales como edad, peso corporal, género, estado de salud natural, estatus nutricional, intensidad activa del compuesto, tiempo de administración, velocidad metabólica, severidad de la enfermedad, y juicio subjetivo del doctor durante la diagnosis y tratamiento. La dosificación preferida está entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

35 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 y la Figura 2 muestran por separado la actividad del compuesto de la presente invención contra picornavirus en modelos *in vitro* bajo condiciones de administración preventiva y terapéutica.

La Figura 3 muestra los resultados de la proporción de anti-rinovirus *ex vivo* del compuesto del Ejemplo 31 de la presente invención.

40 **Modelos específicos de llevar a cabo la invención**

Los ejemplos siguientes son realizaciones preferidas para la demostración de la presente invención.

45 Los puntos de fusión de los compuestos se midieron usando el detector del punto de fusión tipo RY-1, en el que la temperatura está sin corregir. La RMN-¹H se midió usando el analizador de resonancia magnética nuclear JNM-ECA-400 (Japan Electronic, Inc.). Los espectros de masa se midieron mediante el uso del analizador de MS VG-ZabSpec. Todos los disolventes usados en las reacciones se trataron previamente de acuerdo con procedimientos normalizados, salvo que se establezca lo contrario.

Las materias primas usadas en las reacciones, excepto para la 3,6-dicloropiridazina, la cual se adquirió de Nanjing Tianzunzhezong Chemical Agents Company, fueron productos comunes y se adquirieron de suministradores comunes de productos químicos.

50 **Ejemplo 1: Ester metílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)]piperazin-1-il]etoxi}fenilacético**

1.1. 3,4,6-tricloropiridazina

A un matraz de tres bocas seco equipado con un condensador de reflujo y un conducto de ventilación (conectado con un matraz de seguridad), se agregaron 3,6-dicloropiridazina (adquirida de Nanjingtanzunzezhong Chemical Agents Company) y tricloruro de aluminio anhidro, se calentó usando una fuente de calor externa a 120°C para fundir los reactivos, se suministró Cl₂ gas a esta temperatura durante 3 horas y, a continuación, la reacción se interrumpió, se enfrió a temperatura ambiente, se agregó triclorometano para disolver el producto, la solución de triclorometano se lavó con solución acuosa de cloruro sódico saturado dos veces, la fase acuosa se extrajo con triclorometano dos veces, se combinaron conjuntamente todas las soluciones de triclorometano y se secaron sobre sulfato sódico anhidro; después de eliminar el triclorometano por evaporación bajo vacío, se usó una destilación a presión reducida para recoger la fracción de 110-114°C/8 mm de Hg o 128-9°C/18 mm de Hg, coagulándose un sólido de color blanco en un matraz receptor. Rendimiento: 55%, p.fus. 57-58°C.

1.2. 2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etanol

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se agregaron 9,18 g (0,05 mol) de 3,4,6-tricloropiridazina, 5,30 g (0,05 mol) de carbonato sódico anhidro y 20 ml de N,N-dimetilacetamida (DMA), se agitó a temperatura ambiente y, a continuación, se agregaron gota a gota lentamente 6,54 g (0,05 mol) de 2-(piperazin-1-il)etanol (disuelto en 10 ml de DM), se agitó durante una noche y se filtró al día siguiente. Se agregaron 100 ml de agua destilada dentro de la torta del filtro y se agitó y, a continuación, se filtró nuevamente para obtener 10,20 g de un sólido de color blanco, rendimiento: 73,6%, p.fus. 139-141°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,57 (br, 1H), 2,66~2,68 (t, 2H, J= 5,12 Hz), 2,73~2,76 (t, 4H, J= 4,76 Hz), 3,36~3,38 (t, 4H, J= 4,52 Hz), 3,68~3,71 (t, 2H, J= 5,04 Hz), 6,88 (s, 1H). RMN-¹³C (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 155,14, 149,43, 148,70, 116,64, 60,00, 58,49, 52,44, 48,90.

EI-MS m/e: 276,1[M⁺, 100], 280{[M+4]⁺, 100}, 245,0, 207,1, 175,1, 100,1, 70,1.

1.3. Ester metílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenilacético

A un matraz de tres bocas seco de 50 ml, con 1,1085 g (0,004 mol) del 2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etanol anteriormente preparado, 0,54 g (0,003 mol) de éster etílico del ácido p-hidroxibenzoico, y 1,224 g de trifenilfosfina, se vertieron 15 ml de tetrahidrofurano anhidro dentro del matraz bajo condiciones de hielo seco y protección con gas nitrógeno y, a continuación, se agregaron gota a gota dentro del matraz 0,7 ml de azodiformiato de dietilo (DEAD) disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de la adición gota a gota, la temperatura se elevó a la temperatura ambiente, y la agitación se mantuvo durante una noche. Al día siguiente, se eliminó el disolvente usando un evaporador rotatorio, el residuo se vertió dentro de 100 ml de agua, se extrajo tres veces usando 150 ml de diclorometano, las soluciones del extracto se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se condensaron, y se separaron usando cromatografía de columna (eluyente, éter de petróleo:acetato de etilo:metanol = 10:1:0,5), para obtener 0,56 g de éster metílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenilacético en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 32,9%, p.fus. 84~86°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,64~2,67 (m, 4H), 2,75~2,78 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,32~3,34 (m, 4H), 3,60 (s, 5H), 4,08~4,11 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 6,89~6,91 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,16~7,18 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,40 (s, 1H).

EI-MS m/e: 424[M⁺], 259, 245, 202, 175, 70,0.

De acuerdo con el mismo procedimiento que en 1.3, se prepararon los compuestos siguientes usando diferentes reactivos, es decir, diversos compuestos fenol substituidos, para reemplazar al éster etílico del ácido p-hidroxibenzoico en 1.3.

Ejemplo 2: 4-{4-[2-(4-butilfenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-butilfenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 35%, p.fus. 83~84°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90~0,94 (t, 3H, J= 7,3 Hz), 1,33~1,37 (m, 2H), 1,53~1,58 (m, 2H), 2,53~2,57 (t, 2H, J= 7,8 Hz), 2,78~2,80 (t, 4H, J= 4,5 Hz), 2,88~2,91 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 3,35~3,37 (t, 4H, J= 4,5 Hz), 4,11~4,14 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,82~6,84 (dd, 2H, J= 8,4 Hz), 7,09~7,11 (dd, 2H, J= 8,7 Hz).

EI-MS m/e: 408,0[M⁺], 259,0, 245,0, 201,9, 175,0, 70,0.

Ejemplo 3: Ester etílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenilacético

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó éster etílico del ácido 4-hidroxibenzoico en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 32%, p.fus. 128~130°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,29~1,32 (t, 3H, J= 7 Hz), 2,65~2,68 (t, 4H, J= 4,8 Hz), 2,79~2,82 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,32~3,34 (t, 4H, J= 5 Hz), 4,19~4,22 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 4,25~4,30 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 7,06~7,08 (dd, 2H, J= 8,7 Hz), 7,89~7,92 (dd, 2H, J= 8,7 Hz).

EI-MS m/e: 424[M⁺], 259,0, 245,0, 201,9, 175,0, 70,0.

Ejemplo 4: 3,6-dicloro-4-{4-[2-(2,6-dimetilfenoxietil)]piperazin-1-il}piridazina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 2,6-dimetilfenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 38,5%, p.fus. 94~96°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,29 (s, 6H), 2,83 (s ancho, 4H), 2,90 (s ancho, 2H), 3,41 (s ancho, 4H, J= 4,5 Hz), 2,88~2,91 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 3,35~3,37 (t, 4H), 3,94 (s ancho, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,91~6,95 (m, 4H), 7,01~7,03 (d, 2H, J= 7,3 Hz).

EI-MS m/e: 380[M⁺], 258,9, 247,0, 201,9, 175,0, 91,0, 70,0.

Ejemplo 5: Compuesto mc1040720 1-(4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)butan-1-ona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 1-(4-hidroxifenil)butan-1-ona en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 41,5%, p.fus. 140~141°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,988~1,02 (t, 3H, J= 7,4 Hz), 1,71~1,79 (m, 2H), 2,80~2,81 (m, 4H), 2,88~2,94 (m, 4H), 3,36~3,38 (m, 4H), 4,20~4,22 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,93~6,96 (dd, 2H, J= 8,7 Hz), 7,93~7,96 (dd, 2H, J= 8,7 Hz).

EI-MS m/e: 422,0[M⁺], 258,9, 244,9, 201,9, 175,0, 121,0, 70,0.

Ejemplo 6: Ester metílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}benzoico

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 45%, p.fus. 138~140°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,29~1,32 (t, 3H, J= 7 Hz), 2,65~2,68 (t, 4H, J= 4,8 Hz), 2,79~2,82 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,32~3,34 (t, 4H, J= 5 Hz), 4,19~4,22 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 4,25~4,30 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 7,06~7,08 (dd, 2H, J= 9 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,90~7,92 (dd, 2H, J= 9 Hz).

EI-MS m/e: 410[M⁺], 379, 259,0, 247,0, 175,0, 202,0, 92,0, 70,1.

Ejemplo 7: 1-(4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)heptan-1-ona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 1-(4-hidroxifenil)heptan-1-ona en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 43,5%, p.fus. 113~115°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,87~0,91 (t, 3H, J= 6,7 Hz), 1,29~1,40 (m, 6H), 1,68~1,76 (m, 2H), 2,89~2,93 (m, 8H), 3,36~3,38 (m, 4H), 4,20~4,22 (t, 2H, J= 5,32 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,94~6,96 (dd, 2H, J= 9 Hz), 7,93~7,96 (dd, 2H, J= 9 Hz).

EI-MS m/e: 464,0[M⁺], 258,9, 244,9, 201,8, 175,0, 70,0.

Ejemplo 8: Ester propílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}benzoico

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó éster propílico del ácido 4-hidroxibenzoico en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 47%, p.fus. 139~141°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,94~0,98 (t, 3H, J= 7,3 Hz), 1,68~1,73 (m, 2H), 2,65~2,68 (t, 4H, J= 4,8 Hz), 2,79~2,82 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,33~3,35 (t, 4H, J= 5 Hz), 4,17~4,22 (m, 4H), 7,06~7,08 (dd, 2H, J= 9 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,90~7,92 (dd, 2H, J= 9 Hz).

EI-MS m/e: 438,1[M⁺], 379, 259,0, 245,0, 175,1, 202,0, 70,1.

Ejemplo 9: 4-12-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi]fenilacetnitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-hidroxifenilacetnitrilo en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 45,5%, p.fus. 137~138°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,78~2,81 (t, 4H, J= 4,5 Hz), 2,89~2,92 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 3,36~3,38 (t, 4H, J= 4,8 Hz), 3,70 (s, 2H), 4,13~4,16 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,911~6,93 (m, 2H), 7,24~7,26 (m, 2H).

EI-MS m/e: 391,0[M⁺], 259,0, 247,0, 201,9, 175,1, 77,0, 70,0.

Ejemplo 10: 4-{4-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-bromofenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 43%, p.fus. 124~126°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,80 (s ancho, 2H), 2,91 (s ancho, 2H), 3,37 (s ancho, 4H), 4,12 (s ancho, 2H), 6,78~6,82 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,37~7,41 (m, 2H).

EI-MS m/e: 431,9[M⁺], 259,0, 245,0, 201,9, 175,0, 91,0, 70,1.

Ejemplo 11: 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]piperazin-1-il}piridazina

- 5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-nitrofenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 41%, p.fus. 128~129°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,66~2,68 (m, 4H), 2,81~2,83 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,33~3,35 (m, 4H), 4,27~4,30 (t, 4H, J= 5,6 Hz), 7,17~7,20 (d, 2H, J= 9 Hz), 7,40 (s, 1H), 8,20~8,22 (d, 2H, J= 9 Hz).

EI-MS m/e: 397,0[M⁺], 259,0, 245,0, 201,9, 175,0, 70,0.

Ejemplo 12: 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]piperazin-1-il}piridazina

- 10 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-metoxifenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 42,5%, p.fus. 138~140°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,79 (s ancho, 4H), 2,87~2,90 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 3,36~3,38 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,09~4,11 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 6,83~6,89 (m, 5H).

EI-MS m/e: 382,1[M⁺], 259,0, 245,0, 202,0, 175,1, 70,1.

- 15 **Ejemplo 13: Ester isopropílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il-piperazin-1-il)etoxi]benzoico**

- 20 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó éster isopropílico del ácido 4-hidroxibenzoico en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 52%, p.fus. 135~137°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,29~1,31 (d, 6H, J= 6,2 Hz), 2,65~2,68 (m, 4H), 2,79~2,81 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,33~3,34 (m, 4H), 4,18~4,21 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 5,05~5,13 (m, 1H), 7,05~7,07 (dd, 2H, J= 9 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,90~7,92 (dd, 2H, J= 9 Hz).

EI-MS m/e: 381[M⁺], 346,0, 258,0, 229,9, 175,9, 124,0, 109,0.

Ejemplo 14: 4-{4-[2-(4-butoxifenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina

- 25 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-butoxifenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 40,5%, p.fus. 135~136°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,94~0,99 (t, 3H, J= 7,7 Hz), 1,47~1,51 (m, 2H), 1,73~1,76 (m, 2H), 2,83 (s ancho, 4H), 2,90 (s ancho, 2H), 3,39 (s ancho, 1H), 3,90~3,93 (t, 2H, J= 6,4 Hz), 4,11~4,12 (t, 2H, J= 5 Hz), 6,84~6,85 (m, 4H), 6,86 (s, 1H).

EI-MS m/e: 424,1[M⁺], 259,0, 245,0, 201,9, 175,1, 110,0, 70,1.

Ejemplo 15: 3,6-dicloro-4-{4-[2-(2-nitrofenoxi)etil]piperazin-1-il}piridazina

- 30 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 2-nitrofenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 46,5%, p.fus. 125~126°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,78~2,81 (t, 4H, J= 4,5 Hz), 2,89~2,92 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 3,36~3,38 (t, 4H, J= 4,8 Hz), 3,70 (s, 2H), 4,13~4,16 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,91~6,93 (m, 2H), 7,24~7,26 (m, 2H).

EI-MS m/e: 391,0[M⁺], 259,0, 247,0, 201,9, 175,1, 77,0, 70,0.

- 35 **Ejemplo 16: 3,6-dicloro-4-[4-(2-p-metilfenoxietil)piperazin-1-il]piridazina**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-metilfenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 42%, p.fus. 95~96°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,23 (s, 3H), 2,64~2,66 (m, 4H), 2,74~2,77 (t, 2H, J= 5,7 Hz), 3,32~3,34 (m, 4H), 4,05~4,08 (t, 2H, J= 5,7 Hz), 6,83~6,85 (dd, 2H, J= 8,4 Hz), 7,09~7,11 (dd, 2H, J= 8,4 Hz), 7,40 (s, 1H).

- 40 EI-MS m/e: 438,2[M⁺], 379,1, 259,1, 245,1, 175,1, 70,1.

Ejemplo 17: 3,6-dicloro-4-[4-(2-o-metilfenoxietil)piperazin-1-il]piridazina

- 45 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 2-metilfenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 48,5%, p.fus. 106~108°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,13 (s, 3H), 2,67~2,69 (t, 4H, J= 4,5 Hz), 2,79~2,81 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,31~3,33 (t, 4H, J= 4,5 Hz), 4,07~4,10 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 6,80~6,84 (m, 1H), 6,89~6,91 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,10~7,14 (m, 2H), 7,29 (s, 1H).

EI-MS m/e: 366,1[M⁺], 259,0, 245,0, 202,0, 175,1, 70,0.

Ejemplo 18: 1-(4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)]piperazin-1-il]etoxi}fenil)etanona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 1-(4-hidroxifenil)etanona en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 47,5%, p.fus. 115~117°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,50~2,52 (t, 3H, J= 5,6 Hz), 2,65~2,68 (m, 4H), 2,79~2,82 (t, 2H, J= 5,9 Hz), 3,33~3,35 (m, 4H), 4,20~4,23 (t, 2H, J= 5,9 Hz), 7,06~7,08 (dd, 2H, J= 9 Hz), 7,4 (s, 1H), 7,92~7,94 (dd, 2H, J= 8,7 Hz).

EI-MS m/e: 394,0[M⁺], 259,0, 247,0, 201,9, 175,0, 70,0.

Ejemplo 19: 3,6-dicloro-4-(4-{2-(2,4-dinitrofenil)etil]piperazin-1-il]piridazina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 2,4-dinitrofenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 41,5%, p.fus. 145~146°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,84 (s ancho, 4H), 3,01 (s ancho, 4H), 4,40 (s ancho, 4H), 6,87 (s, 1H), 7,23~7,25 (d, 1H, J= 9,2 Hz), 8,44~8,47 (dd, 2H, J₁= 9,2 Hz, J₂= 2,8 Hz), 8,77~8,78 (d, 1H, J= 2,5 Hz).

EI-MS m/e: 443,1[M⁺], 427,1, 338,3, 245,1, 177,1, 95,1, 83,1, 68,1.

Ejemplo 20: 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)]piperazin-1-il]etoxi}benzonitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-hidroxibenzonitrilo en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 43,5%, p.fus. 175~177°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,64~2,67 (m, 4H), 2,78~2,81 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,32~3,35 (m, 4H), 4,20~4,23 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 7,13~7,15 (dd, 2H, J= 9 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,76~7,79 (dd, 2H, J= 9 Hz).

EI-MS m/e: 377[M⁺], 245, 230, 201,9, 175,1, 119,0, 70,0.

Ejemplo 21: Ester metílico del ácido 3-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)]piperazin-1-il]etoxi}benzoico

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó éster metílico del ácido 3-hidroxibenzoico en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 52,5%, p.fus. 105~107°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,13 (s, 2H), 2,80~2,82 (t, 4H, J= 4,5 Hz), 2,911~2,94 (t, 2H, J= 5,3 Hz), 3,36~3,38 (t, 4H, J= 4,5 Hz), 3,92 (s, 3H), 4,18~4,21 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 6,86 (s, 1H), 7,11~7,14 (m, 1H), 7,34~7,38 (t, 1H, J= 7,9 Hz), 7,58~7,59 (m, 1H), 7,64~7,66 (d, 1H, J= 7,8 Hz).

EI-MS m/e: 409,9[M⁺], 378,9, 244,9, 201,9, 175,0, 120,9, 77,0, 70,0.

Ejemplo 22: 4-{4-[2-(4-terc-butilfenoxi)etil]piperazin-1-il]-3,6-dicloropiridazina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-terc-butilfenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 49%, p.fus. 97~99°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,30 (s, 9H), 2,78~2,80 (m, 4H), 2,88~2,91 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,35~3,37 (m, 4H), 4,12~4,15 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 6,85~6,87 (dd, 2H, J= 9 Hz), 6,86 (s, 1H), 7,30~7,32 (dd, 2H, J= 9 Hz).

EI-MS m/e: 408,0[M⁺], 244,9, 259,0, 175,0, 91,0, 70,0.

Ejemplo 23: 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]piperazin-1-il]piridazina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-etoxifenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 54,5%, p.fus. 93~95°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38~1,42 (t, 3H, J= 7 Hz), 3,07 (s ancho, 4H), 3,96~4,01 (t, 2H, J= 7 Hz), 6,85~6,92 (m, 5H).

EI-MS m/e: 396,1[M⁺], 259,0, 245,0, 202,0, 175,1, 109,0, 70,1.

Ejemplo 24: 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)]piperazin-1-il]etoxi}benzaldehído

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 1.3, en el que se usó 4-hidroxibenzaldehído en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 52,5%, p.fus. 110~112°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,81 (s ancho, 2H), 2,95 (s ancho, 2H), 3,38 (s ancho, 4H), 4,24 (s ancho, 2H), 7,02~7,04 (dd, 2H, J= 8,7 Hz), 7,85~7,87 (dd, 2H, J= 8,7 Hz), 9,9 (s, 1H).

EI-MS m/e: 380,0[M⁺], 245,0, 229,9, 201,9, 175,0, 70,0.

Ejemplo 25: 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)]piperidin-4-il]etoxi}benzonitrilo

25.1: 2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)]piperidin-4-il]etanol

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, se agregaron 9,18 g (0,05 mol) de 3,4,6-tricloropiridazina, 5,30 g (0,05 mol) de carbonato sódico anhidro y 20 ml de N,N-dimetilacetamida (DMA), se agitó a temperatura ambiente y, a continuación, se agregaron gota a gota lentamente 6,54 g (0,05 mol) de 2-(piperidin-2-il)etanol (disuelto en 10 ml de DMA), después de la adición gota a gota, la agitación se mantuvo durante una noche, al día siguiente el líquido de la reacción se vertió en 100 ml de agua destilada, se extrajo tres veces usando un total de 200 ml de diclorometano, las soluciones del extracto se combinaron conjuntamente, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se separaron usando cromatografía de columna (eluyente, éter de petróleo:acetona = 10:3), para obtener 6 g de 2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperidin-4-il]etanol, rendimiento: 43,6%.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,21~1,31 (m, 2H), 1,39~1,43 (m, 2H), 1,59~1,67 (m, 1H), 1,76~1,79 (s doble ancho, 2H), 2,82~2,88 (dt, 2H, J= 11 Hz), 3,45~3,49 (m, 2H), 3,70~3,73 (s doble ancho, 2H), 4,40~4,42 (t, 1H, J= 5 Hz), 7,35 (s, 1H).

25.2: 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperidin-4-il]etoxi}benzonitrilo

A un matraz de tres bocas seco de 50 ml, se agregaron 0,554 g (0,002 mol) del 2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperidin-4-il]etanol anteriormente preparado, 0,20 g (0,002 mol) de p-hidroxibenzonitrilo, 0,612 g de trifetilfosfina y, a continuación, se agregaron 155 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo condiciones de baño de hielo y protección con gas nitrógeno y, a continuación, se agregaron gota a gota dentro del matraz 0,35 ml de azodiformiato de dietilo (DEAD) disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de la adición gota a gota, la temperatura se elevó a la temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante una noche. Al día siguiente, se eliminó el disolvente por evaporación usando un evaporador rotatorio, el residuo se vertió dentro de 100 ml de agua, se extrajo tres veces usando 150 ml en total de diclorometano, las soluciones del extracto se combinaron conjuntamente, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron, y se separaron mediante cromatografía de columna (eluyente, éter de petróleo:acetato de etilo:metanol = 10:3:0,1), para obtener 0,26 g de 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperidin-4-il]etoxi}benzonitrilo, en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 34,0%, p.fus. 138-139°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,49~1,55 (m, 2H), 1,83~1,86 (m, 3H), 1,91~1,94 (s ancho doble, 2H), 2,82~2,87 (dt, 2H, J= 11,4 Hz), 3,76~3,79 (s doble ancho, 2H), 4,08~4,11 (t, 2H, J=5,8 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,94~6,96 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,58~7,61 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,40 (s, 1H).

EI-MS m/e: 376[M⁺], 258, 244, 228, 176, 119, 112.

Ejemplo 26: 1-(4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperidin-4-il]etoxi}fenil)etanona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 25.2, en el que se usó 1-(4-hidroxifenil)etanona en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 42,5%, p.fus.99~100°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,49~1,52 (m, 3H), 1,84~1,86 (m, 3H), 1,92~1,95 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,81~2,88 (m, 2H), 3,76~3,79 (m, 2H), 4,11~4,14 (t, 2H, J= 5,9 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,92~6,95 (m, 2H), 7,93~7,96 (m, 2H).

EI-MS m/e: 393,0[M⁺], 378,0, 358,0, 258,0, 227,9, 201,9, 175,9, 121,0, 77,0.

Ejemplo 27: Compuesto 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperidin-1-il]piridazina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 25.2, en el que se usó 4-nitrofenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 30,5%, p.fus.162~164°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47~1,56 (m, 2H), 1,82~1,94 (m, 5H), 2,81~2,87 (m, 2H), 3,76~3,79 (m, 2H), 4,11~4,14 (t, 2H, J= 5,9 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,93~6,97 (m, 2H), 8,18~8,22 (m, 2H).

EI-MS m/e: 396[M⁺], 258, 228, 244, 176, 109, 67.

Ejemplo 28: Ester metílico del ácido 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperidin-4-il]etoxi}benzoico

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 25.2, en el que se usó éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 36,5%, p.fus. 115~117°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32~1,40 (m, 2H), 1,75 (s ancho, 3H), 1,83~1,86 (d, 2H, J= 12,3 Hz), 2,85~2,91 (m, 2H), 3,72~3,75 (d, 2H, J= 12,3 Hz), 4,12~4,15 (t, 2H, J= 6,2 Hz), 7,05~7,07 (dd, 2H, J= 8,7 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,90~7,92 (dd, 2H, J= 8,7 Hz).

EI-MS m/e: 409,0[M⁺], 374,1, 258,0, 228,0, 175,9, 121,0.

Ejemplo 29: Ester etílico del ácido 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperidin-4-il]etoxi}benzoico

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 25.2, en el que se usó éster etílico del ácido 4-hidroxibenzoico en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 26,5%, p.fus. 153~155°C. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,16~1,19 (t, 3H, J= 7 Hz), 1,23~1,40 (m, 3H), 1,75~1,76 (s ancho, 2H), 1,83~1,86 (d, 2H, J= 12,3 Hz), 2,85~2,91 (dt, 2H, J= 12,3 Hz), 3,72~3,76 (d, 2H,

J= 12,3 Hz), 4,12~4,15 (t, 2H, J= 6,2 Hz), 4,24~4,30 (q, 2H, J= 7 Hz), 7,05~7,07 (dd, 2H, J= 9 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,90~7,92 (dd, 2H, J= 9 Hz).

EI-MS m/e: 423[M⁺], 379,0, 351,0, 257,9, 227,9, 175,9, 120,9.

5 **Ejemplo 30: 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]piperidin-1-il}piridazina**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 25.2, en el que se usó 4-metoxifenol en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 37,5%, p.fus.119~120°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44~1,53 (m, 2H), 1,77~1,82 (m, 3H), 1,91~1,94 (d, 2H, J= 12,3 Hz), 2,81~2,87 (m, 2H), 3,75~3,77 (d, 2H, J= 9,8 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,98~4,01 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 6,83~6,85 (m, 5H).

EI-MS m/e: 381[M⁺], 346, 258, 229,9, 201,9, 175,9, 124,0, 109,0.

Ejemplo 31: Compuesto mc10407096, éster etílico del ácido 6-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}nicotínico

31.1 Ester etílico del ácido 6-hidroxinicotínico

15 A un matraz de tres bocas de 100 ml, se agregaron 0,84 g (0,006 mol) de ácido 6-hidroxinicotínico y 30 ml de etanol y, a continuación, se agregaron 3 ml de ácido sulfúrico concentrado gota a gota lentamente, se mantuvo a reflujo durante una noche, se evaporó bajo vacío para eliminar el etanol en exceso, el residuo se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfatos sódico anhidro, y se concentró, para obtener 0,8 g de éster etílico del ácido 6-hidroxinicotínico. Rendimiento: 80%

20 31.2 Ester etílico del ácido 6-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}nicotínico

A un matraz de tres bocas seco de 50 ml, se agregaron 0,554 g (0,002 mol) de 2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperidin-4-il]etanol anteriormente preparado, 0,28 g (0,002 mol) de éster etílico del ácido 6-hidroxinicotínico, 0,612 g de trifetilfosfina y, a continuación, se vertieron dentro del matraz 15 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo condiciones de baño de hielo y protección con gas nitrógeno y, a continuación, se agregaron gota a gota dentro del matraz 25 0,35 ml de azodiformiato de dietilo (DEAD) disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, después de la adición gota a gota, la temperatura se elevó a la temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante una noche. Al día siguiente, se eliminó el disolvente por evaporación usando un evaporador rotatorio, el residuo se vertió dentro de 100 ml de agua, se extrajo tres veces usando 150 ml en total de diclorometano, las soluciones del extracto se combinaron conjuntamente, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron, y se separaron mediante cromatografía de columna (eluyente, éter de petróleo:acetato de etilo:metanol = 10:5:0,15), para obtener 0,32 g de éster metílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}fenilacético, en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 42,3%, p.fus. 140-141°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,377~1,41 (t, 3H, J= 7,3 Hz), 2,79 (s ancho, 4H), 2,91 (s ancho, 2H), 3,36 (s ancho, 4H), 4,35~4,40 (q, 2H, J= 7,3 Hz), 4,57 (s ancho, 2H), 6,78~6,80 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 6,86 (s, 1H), 8,16~8,18 (dd, 1H, J₁= 8,7 Hz, J₂= 2,2 Hz).

35 EI-MS m/e: 425[M⁺], 258, 244,9, 223, 194,0, 175,0, 82,0, 70,0.

Ejemplo 32: Ester metílico del ácido 6-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}nicotínico

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 31.2, en el que se usó éster metílico del ácido 6-hidroxinicotínico en lugar del fenol usado. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 36,5%, p.fus.145~146°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,65~2,66 (m, 4H), 2,77~2,80 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,33~3,34 (m, 4H), 4,48~4,51 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 6,94~6,96 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,38 (s, 1H), 8,15~8,18 (m, 1H), 8,74~8,75 (d, 1H, J= 2,2 Hz).

EI-MS m/e: 411,1[M⁺], 376,1, 258,1, 245,1, 223,1, 202,1, 180,1, 82,1, 70,1.

Ejemplo 33: Actividad contra picornavirus del compuesto de la presente invención en modelos *in vitro*

Materiales experimentales:

45 Células HeLa (auto-preservadas en el laboratorio)

Rinovirus-3 (HRV-3) (ATCC: VR-1113)

Conejos de largas orejas (suministrados por el Center of Laboratory Animals of the Military Medical Science Academy of the PLA)

Administración preventiva:

Principio: El fármaco y el virus se pre-mezclaron e incubaron para bloquear el procedimiento de eliminación del recubrimiento e invasión dentro de células.

5 Procedimientos: El fármaco a una concentración de 100 ng/ml se depositó dentro de una placa de 12 pocillos y, a continuación, se agregó una dosis vírica a un valor TCID₅₀ de aproximadamente 100, después de 0,5 horas, se agregaron 500.000 células dentro de cada pocillo, y se incubaron a 33°C. Después de tres días, cuando el grupo de control presentaba un efecto citopático (CPE) del 100%, se observaron los efectos del fármaco para la prevención de las células de ser fagocitadas, y se expresó como proporción (%) de protección de células. Los resultados de la administración preventiva indicaron que los diferentes compuestos proporcionaron diversos grados de efecto de protección para las células a ser fagocitadas; en ellos, los compuestos de los Ejemplos 4, 13, 31 y 32 mostraron mejores resultados (véase Figura 1).

Administración terapéutica:

Objetivo: Rastreo adicional de los fármacos que mostraron mejores efectos en la administración preventiva.

15 Procedimiento: Se agregaron 500.000 células dentro de cada pocillo, se incubaron a 33°C durante una noche para adherencia y, a continuación, se agregó dosis vírica a un valor TCID₅₀ de aproximadamente 100, el medio de cultivo se eliminó mediante absorción después de 0,5 horas, se agregó el fármaco dentro de una placa de 12 pocillos a una concentración de 100 ng/ml, hasta que el volumen del sistema de reacción fue de 2 ml. Después de tres días, cuando el grupo de control de virus presentaba una citofagocitosis (CPE) del 100%, se observaron los efectos del fármaco para la prevención de las células a ser fagocitadas. Los resultados mostraron que los diferentes compuestos proporcionaron diferentes grados de protección para las células a ser fagocitadas; de ellos, los compuestos del Ejemplo 31 mostraron mejores efectos (véase Figura 2).

Resultados preliminares de la proporción *ex vivo* del rastreo del fármaco antirinovirus

Preparación de anillo traqueal: Se ejecutaron conejos mediante inyección intravenosa por sobredosis de pentobarbital sódico, a continuación, se abrieron las tráqueas, se retiraron los tejidos y células epiteliales ligadas a las tráqueas y, a continuación, las tráqueas se seccionaron en anillos con una anchura de 6-8 mm.

25 Procedimiento para el tratamiento con fármaco: Los anillos traqueales se colocaron en un medio nutritivo 1640+FCS al 2%, al mismo tiempo, se agregaron el fármaco (concentración final: 100 µg/ml) y el rinovirus (concentración final: 10⁶), se hicieron reaccionar a 33°C durante 90 minutos y, a continuación, se hicieron reaccionar a 23°C durante 24 horas. La concentración de 10 µg/ml no mostró efectos terapéuticos significativos.

30 Medición de la resistencia a la constricción y dilatación: Los anillos traqueales se suspendieron sobre un soporte triangular, alcanzando el equilibrio en 20 ml de un baño de órganos Harvard a 37°C, se expusieron a ACh 10⁻⁷~10⁻³ M, y se registró la fuerza de constricción máxima o de dilatación máxima bajo cada concentración; en la Tabla 1 y la Figura 3 se muestran los resultados.

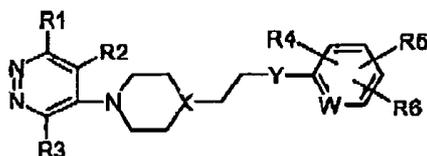
Tabla 1. Datos experimentales de proporción *ex vivo* (1) del compuesto del Ejemplo 31

Tensión (g)	Concentración Ach (log M)									
	-7	-6	-5,7	-5,3	-5	-4,7	-4,3	-4	-3,7	-3
Promedio Fármaco 31	0,00	0,11	0,35	0,73	1,00	1,30	1,54	1,72	1,86	1,95
Promedio vírico	0,00	0,11	0,53	1,06	1,66	1,92	2,32	2,62	2,87	3,05
Promedio control	0,00	0,13	0,40	0,61	0,86	1,29	1,50	1,79	2,07	2,34
SD (Compuesto del Ejemplo 31)	0,00	0,09	0,31	0,43	0,45	0,48	0,52	0,58	0,59	0,56
SD (Virus)	0,12	0,23	0,48	0,56	0,84	0,92	0,91	0,96	1,05	1,12
SD (Control)	0,06	0,21	0,37	0,54	0,63	0,57	0,63	0,56	0,56	0,65

35 Tal como se muestra en la Figura 3, Ach podría causar el incremento de la tensión muscular lisa de una manera dependiente de la dosis, el rinovirus podría potenciar la amplitud de incremento de la tensión muscular lisa traqueal inducida por Ach, en tanto que el compuesto del Ejemplo 31 podría obviamente inhibir el incremento excesivo de la tensión muscular lisa traqueal inducida por Ach causada por rinovirus.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I o una sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo:

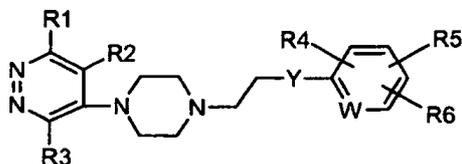


I

en la que:

- 5 X es C o N;
 Y es O o S;
 W es C o N;
 R₁, R₂, R₃ es independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;
 R₄, R₅, R₆ es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C₁-C₈, alcoxi recto o ramificado de C₁-C₈, nitro, ciano, -COOR₇, -CH₂-O-R₈, -CH₂COOR₇ o -COR₇;
 10 cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C₁-C₈;
 R₈ es hidrógeno o ciano.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:

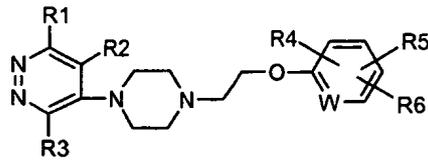


II

15 en la que:

- Y es O o S;
 W es C o N;
 R₁, R₂, R₃ es independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;
 R₄, R₅, R₆ es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C₁-C₈, alcoxi recto o ramificado de C₁-C₈, nitro, ciano, -COOR₇, -CH₂-O-R₈, -CH₂COOR₇ o -COR₇;
 20 cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C₁-C₈;
 R₈ es hidrógeno o ciano.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula III:



III

en la que:

W es C o N;

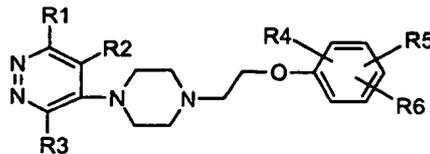
R₁, R₂, R₃ es independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;

5 R₄, R₅, R₆ es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C₁-C₈, alcoxi recto o ramificado de C₁-C₈, nitro, ciano, -COOR₇, -CH₂-O-R₈, -CH₂COOR₇ o -COR₇;

cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C₁-C₈;

R₈ es hidrógeno o ciano.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene la fórmula IV:



10

IV

en la que:

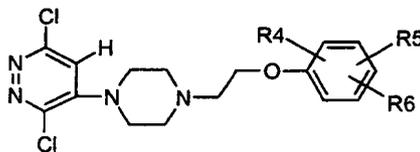
R₁, R₂, R₃ es independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;

15 R₄, R₅, R₆ es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C₁-C₈, alcoxi recto o ramificado de C₁-C₈, nitro, ciano, -COOR₇, -CH₂-O-R₈, -CH₂COOR₇ o -COR₇;

cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C₁-C₈;

R₈ es hidrógeno o ciano.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene la fórmula V:



20

Fórmula V

en la que:

R₄, R₅, R₆ es independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo recto o ramificado de C₁-C₈, alcoxi recto o ramificado de C₁-C₈, nitro, ciano, -COOR₇, -CH₂-O-R₈, -CH₂COOR₇ o -COR₇;

cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo recto o ramificado de C₁-C₈;

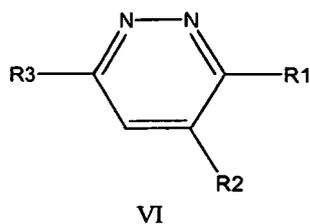
R₈ es hidrógeno o ciano.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual está seleccionado entre:

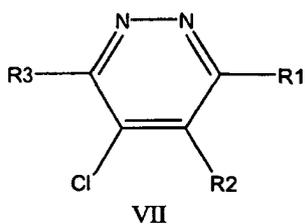
- 4-{4-[2-(butilfenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina
 éster etílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenilacético
 5 3,6-dicloro-4-{4-[2-(2,6-dimetilfenoxietil)]piperazin-1-il}piridazina
 éster metílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenilacético
 1-(4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)butan-1-ona
 éster metílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il-piperazin-1-il)etoxi]benzoico
 1-(4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)heptan-1-ona
 10 éster propílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il-piperazin-1-il)etoxi]benzoico
 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il-piperazin-1-il)etoxi]fenilacetónitrilo
 4-{4-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina
 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]piperazin-1-il}piridazina
 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]piperazin-1-il}piridazina
 15 éster isopropílico del ácido 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il-piperazin-1-il)etoxi]benzoico
 4-{4-[2-(4-butoxifenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina
 3,6-dicloro-4-{4-[2-(2-nitrofenoxi)etil]piperazin-1-il}piridazina
 3,6-dicloro-4-[4-(2-p-metilfenoxietil)piperazin-1-il]piridazina
 3,6-dicloro-4-[4-(2-o-metilfenoxietil)piperazin-1-il]piridazina
 20 1-(4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)etanona
 3,6-dicloro-4-(4-[2-(2,4-dinitrofenil)etil]piperazin-1-il)piridazina
 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}benzónitrilo
 éster metílico del ácido 3-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}benzoico
 4-{4-[2-(4-terc-butilfenoxi)etil]piperazin-1-il}-3,6-dicloropiridazina
 25 4-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}benzaldehído
 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperidin-1-il]etoxi}benzónitrilo
 1-(4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)etanona
 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-nitrofenil)etil]piperidin-1-il}piridazina
 éster metílico del ácido 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperidin-4-il]etoxi}benzoico
 30 éster etílico del ácido 4-{2-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperidin-4-il]etoxi}benzoico
 3,6-dicloro-4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]piperidin-1-il}piridazina
 éster etílico del ácido 6-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}nicotínico; y
 éster metílico del ácido 6-{2-[4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-piperazin-1-il]etoxi}nicotínico.

7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I tal como se reivindica en la reivindicación 1, o sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo, que comprende:

(i) reacción de un compuesto de fórmula VI con gas cloro en la presencia de tricloruro férrico como catalizador para formar un compuesto de fórmula VII,

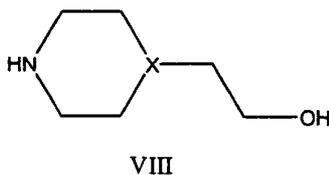


en la que R₁, R₂, R₃ tienen las mismas definiciones que en la reivindicación 1;

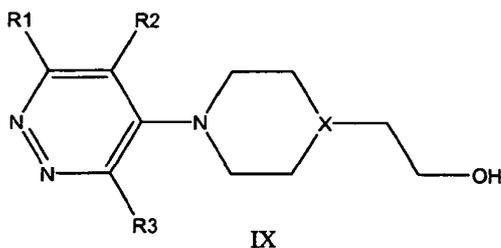


en la que R₁, R₂, R₃ tienen las mismas definiciones que en la reivindicación 1;

- 5 (ii) reacción del compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII para obtener un compuesto de la fórmula IX,

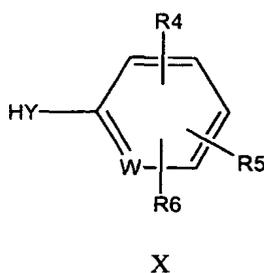


en la que X tiene la misma definición que en la reivindicación 1;

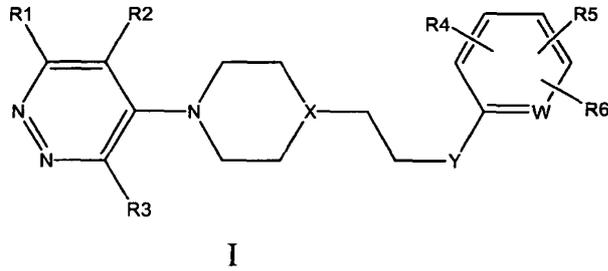


- 10 en la que R₁, R₂, R₃ y X tienen las mismas definiciones que en la reivindicación 1;

(iii) reacción del compuesto de la fórmula IX con diclorosulfóxido y, a continuación, un compuesto fenol sustituido de la fórmula X a través de una reacción de condensación,



en la que R₄, R₅, R₆, W e Y tienen las mismas definiciones que en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la fórmula I,



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X, W e Y tienen las mismas definiciones que en la reivindicación 1;

- 5 (iv) opcionalmente, el compuesto fórmula I se convierte en una sal aceptable farmacéuticamente del mismo mediante tratamiento con un ácido o base aceptable farmacéuticamente adecuado.
8. Una composición farmacéutica, que comprende al menos uno del compuesto de la fórmula I o sal o hidrato aceptable farmacéuticamente del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, así como uno o más vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente.
- 10 9. Un uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades causadas por picornavirus, tales como rinovirus y enterovirus.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, para las enfermedades causadas por el dicho rinovirus que comprende resfriados comunes, faringitis, tonsilitis y difteria laríngea.

15

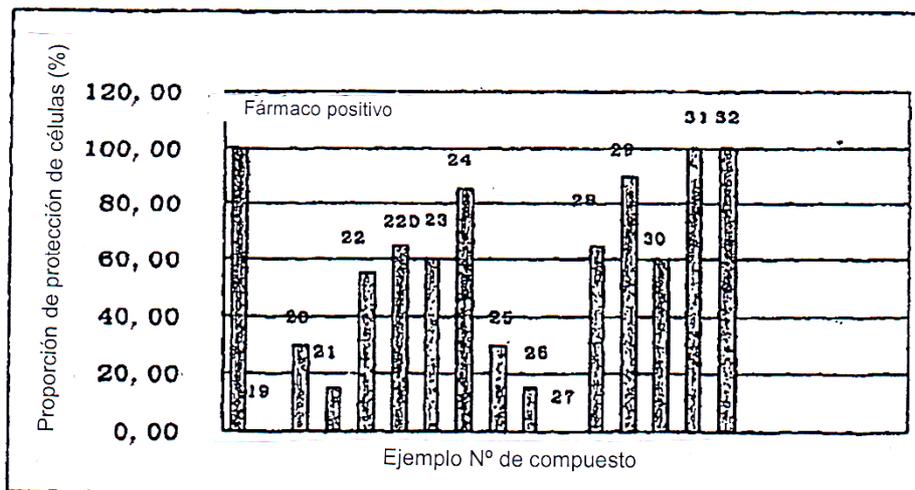
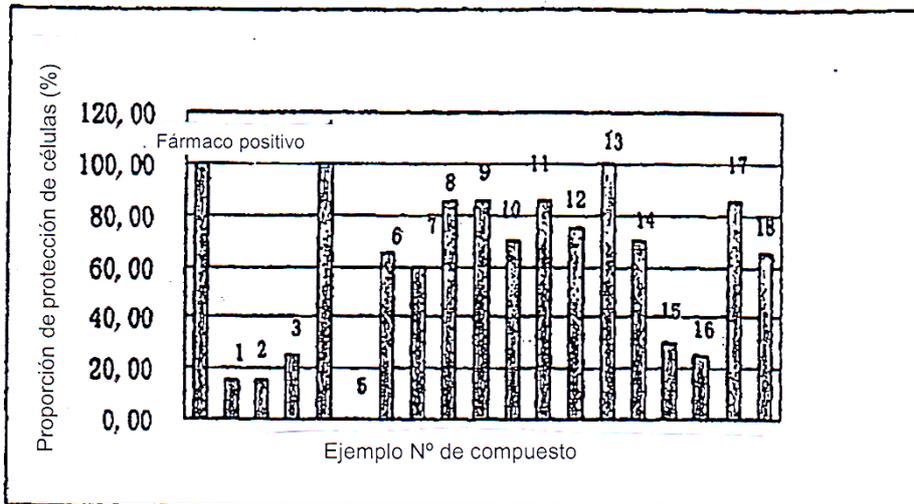


Fig. 1

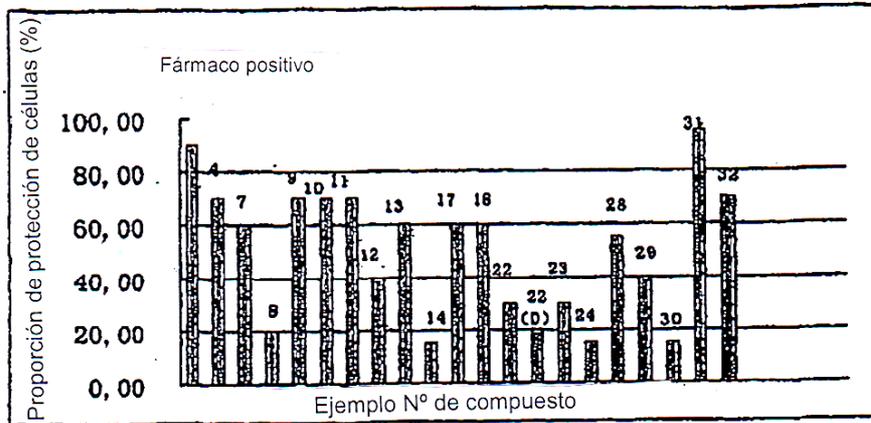


Fig. 2

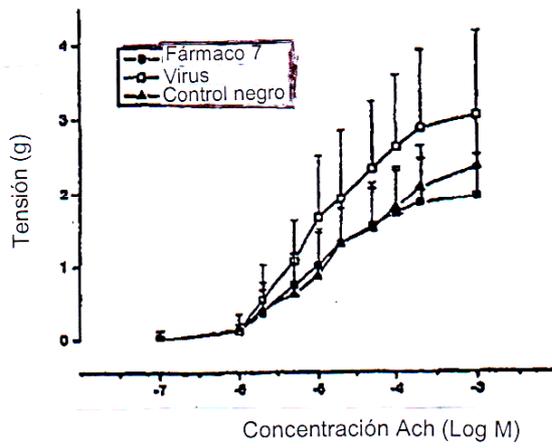


Fig. 3