



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 293 112 A5

5(51) C 07 D 237/02 A 61 K 31:50
C 07 D 285/34 A 61 K 31:54
C 07 D 253/06 A 61 K 31:53
C 07 D 271/113 A 61 K 31:535
C 07 D 237/32

DEUTSCHES PATENTAMT

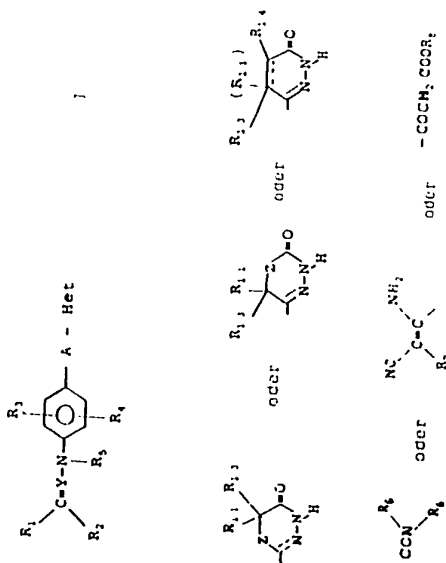
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 337 728 1 (22) 09.02.90 (44) 22.08.91
(31) 8903130.6 (32) 11.02.89 (33) GB

(71) siehe (73)
(72) Haikala, Heimo O.; Honkanen, Erkki J.; Lönnberg, Kari K.; Nore, Pentti T.; Pystynen, Jarmo J.; Luiro, Anne M.; Pippuri, Aino K., FI
(73) Orion-yhtymä Oy, 02101 Espoo, FI
(74) Patentanwälte Vossius, Tauchner, Heunemann u. a., Siebertstraße 4, W - 8000 München 80, DE

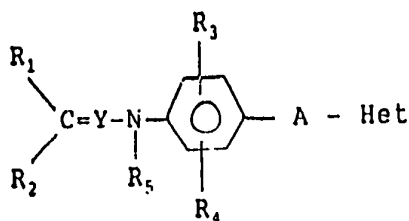
(54) Heterocyclische Verbindungen

(55) heterocyclisch; Verbindung; Behandlung;
Stauungsherzinfarkt; Kardiotonikum; Antihypertensivum;
Vasodilatator; Zwischenverbindungen; Atemnot;
Abgeschlagenheit; Ödem
(57) Neue heterocyclische Verbindung der Formel I, in der
Het für eine der folgenden Gruppen steht, in denen R₁₁, R₁₃
und R₁₄ unabhängig voneinander Wasserstoff,
Hydroxymethyl oder niedere Alkylgruppe bedeuten; Z, S, O
oder NH bezeichnet; A Valenzbindung, eine -CH=CH-
oder CH₂CH₂-Gruppe bedeutet; R₁ und R₂ unabhängig
voneinander Nitro, Cyano, Halogen, Amino, Carboxamido,
Aryl, Aroyl, Pyridyl, Alkoxy-carbonyl, Acyl oder eine der
folgenden Gruppen bedeuten, in denen R₆ Wasserstoff
oder eine niedere Alkylgruppe, R₈ niederes Alkyl, R₇ Cyano
oder COOR₁₀ bedeutet, wobei R₁₀ Wasserstoff oder
niederes Alkyl bedeutet, oder R₁ und R₂ gemeinsam einen
substituierten oder nichtsubstituierten 5- oder 6gliedrigen
Ring bilden, der 1 oder 2 Heteroatom(e) N enthalten kann;
R₃, R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine
Hydroxy- oder niedere Alkylgruppe bedeuten; Y, N oder CH
bedeutet. Die Verbindungen können zur Behandlung von
Stauungsherzinsuffizienz eingesetzt werden. Formel I,
Formeln

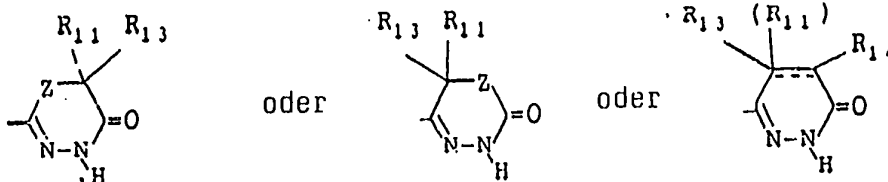


Patentansprüche:

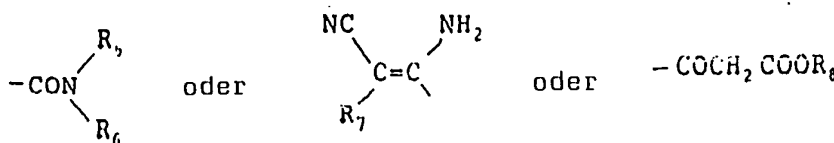
1. Verfahren zur Herstellung neuer heterocyclischer Verbindungen der Formel I,



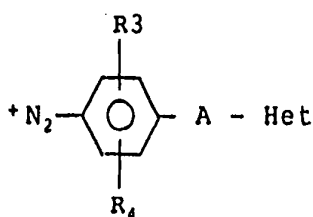
in der Het für eine der folgenden Gruppen steht,



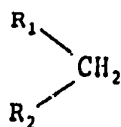
in denen R_{11} , R_{13} und R_{14} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten; Z für S, O oder NH steht; A Valenzbindung, eine $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe bedeutet; R_1 und R_2 unabhängig voneinander Nitro, Cyano, Halogen, Amino, Carboxamido, Aryl, Aroyl, Pyridil, Alkoxy-carbonyl, Acyl oder eine der folgenden Gruppen bedeuten



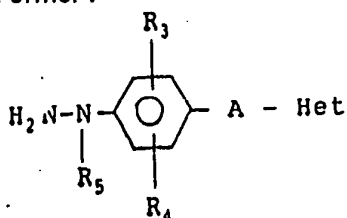
in denen R_6 Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, R_8 niederes Alkyl, R_7 Cyano oder COOR_{10} bedeuten, wobei R_{10} Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, oder R_1 und R_2 gemeinsam einen substituierten oder nichtsubstituierten 5- oder 6gliedrigen Ring bilden, der 1 oder 2 Heteroatom(e) N enthalten kann; R_3 , R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, eine Hydroxy- oder niedere Alkylgruppe stehen; Y N oder CH bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III



in der R_3 , R_4 , A und Het der obigen Definition entsprechen, mit einer Verbindung mit einer aktivierten Methylengruppe gemäß Formel IV



in der R_1 und R_2 der obigen Definition entsprechen, unter sauren Bedingungen bei verminderter Temperatur umgesetzt wird, um Verbindungen gemäß Formel I zu erhalten, oder eine Verbindung der Formel V



in der R_3 , R_4 , R_5 , A und Het der obigen Definition entsprechen, mit einer Verbindung der Formel VI



in der R_1 und R_2 der obigen Definition entsprechen, in einem reaktionslosen Lösungsmittel bei normaler oder erhöhter Temperatur kondensiert wird, um Verbindungen gemäß Formel I zu erhalten, oder eine Verbindung der Formel II



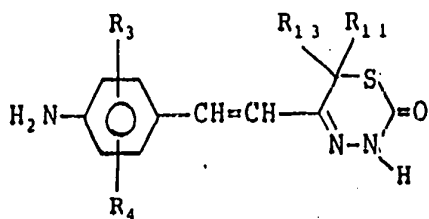
in der R_3 , R_4 , A und Het der obigen Definition entsprechen, mit einer Verbindung mit der Formel VII



in der R_1 und R_2 der obigen Definition entsprechen und R_{15} eine niedere Alkylgruppe ist, umgesetzt wird, um Verbindungen gemäß Formel I zu bilden, worin Y Ch ist, oder Verbindungen der Formel I, worin R_5 Wasserstoff bedeutet und A, Het, R_1 , R_2 , R_3 und R_4 der obigen Definition entsprechen, mit Alkylhalogenid in einem reaktionslosen Lösungsmittel und in Anwesenheit einer anorganischen oder organischen Base umgesetzt werden, um Verbindungen gemäß Formel I zu bilden, worin R_5 eine niedere Alkylgruppe ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-pyridazin-3(2H)on oder dessen pharmazeutisch zulässiger Säureadditionssalze.
3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on oder dessen pharmazeutisch zulässiger Säureadditionssalze.
4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von (E)-6-[2-(4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl)ethenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on oder dessen pharmazeutisch zulässiger Säureadditionssalze.
5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 5-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-5,6-dihydro-6-methyl-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on oder dessen pharmazeutisch zulässiger Säureadditionssalze.
6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 5-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on oder dessen pharmazeutisch zulässiger Säureadditionssalze.
7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6-[4-(1,1-Diacetylmethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on oder dessen pharmazeutisch zulässiger Säureadditionssalze.
8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 5-[2-(4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on oder dessen pharmazeutisch zulässiger Säureadditionssalze.
9. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-1,2,4-triazin-3(2H)on oder dessen pharmazeutisch zulässiger Säureadditionssalze.
10. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)on oder dessen pharmazeutisch zulässiger Säureadditionssalze.

11. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-pyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Cyano-1-ethoxycarbonylmethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)-2-hydroxyphenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Cyano-1-(N,N-diethylaminocarbonyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Ethoxycarbonyl-1-nitromethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Acetyl-1-(N,N-diethylaminocarbonyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Ethoxycarbonyl-1-(4-pyridyl)methylidenhydrazino)-phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1,1-Bis(ethoxycarbonyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Acetyl-1-ethoxycarbonyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(2,5-Dioxo-1-cyclohexylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(3,5-Dimethyl(4-pyrazoliden)hydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Acetyl-1-phenylmethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Chlor-1-ethoxycarbonyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Aminocarbonyl-1-cyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Acetyl-1-benzoylmethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Cyano-1-(2-pyridyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1,1-Diacetylmethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Amino-1-aminocarbonylmethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(2,2-Bis(ethoxycarbonylvinyl)aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(2,2-Dicyanovinyl)aminophenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(2,2-Diacetylvinyl)aminophenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Ethoxycarbonyl-1-ethoxycarbonyl(acetyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1,1-Dicyanomethyliden-N''-methyl(hydrazino))phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(2-Amino-1,1,3-tricyanopropenyliden)hydrazinophenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1,1-Dicyanomethyliden-N''-methyl(hydrazino))phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(2-Amino-1,3-dicyano-3-methoxycarbonylpropenyliden)-hydrazinophenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-4-methylpyridazin-3(2H)on,
 2-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-5(4H)on,
 (E)-6-[2-(4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl)ethenyl]-5-methylpyridazin-3(2H)on,
 6-[2-(4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl)ethyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,
 6-[2,5-Dimethyl-4-(1,1-dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-5-methylpyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1,1-Dicyanomethyliden-N-methylhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,
 6-[4-(1-Cyano-1-Carbamidomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on,
 4-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]phtalazin-1-(2H)on,
 2-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-triazin-5(4H)on,
 6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-1,2,4-triazin-3(2H)on oder
 6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-(2H)on
 oder deren pharmazeutisch zulässiger Säureadditionssalze.
12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IIb



IIb,

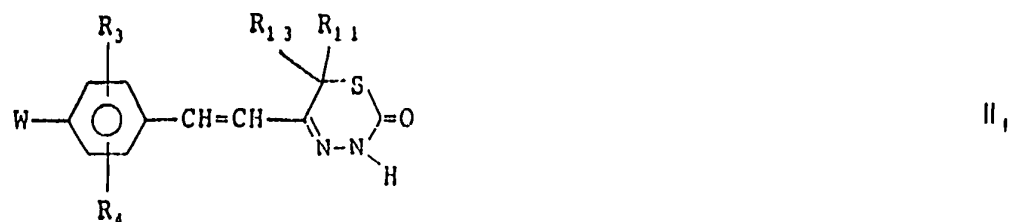
in der R₃, R₄, R₁₁ und R₁₃ der Definition in Anspruch 1 entsprechen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung mit der Formel IIc



in der R₃, R₄, R₁₁, R₁₃ der obigen Definition entsprechen, W eine Nitro- oder Acetamidogruppe und X ein Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel II d

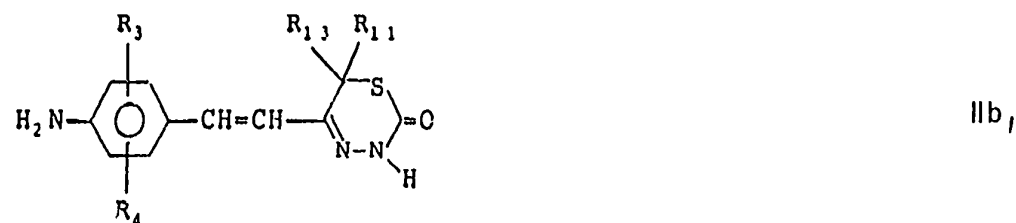


in einem reaktionslosen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur umgesetzt wird, um Verbindungen gemäß Formel IIe zu erhalten

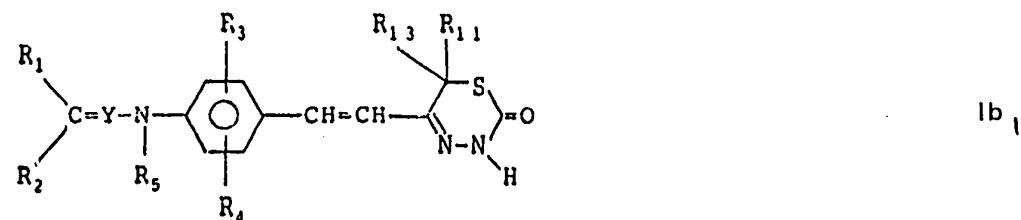


in der R₃, R₄, R₁₁, R₁₃ und W der obigen Definition entsprechen, wonach die Nitrogruppe reduziert oder die Acetamidogruppe hydrolysiert wird, um Verbindungen gemäß Formel II b zu erhalten, in der R₃, R₄, R₁₁ und R₁₃ der obigen Definition entsprechen.

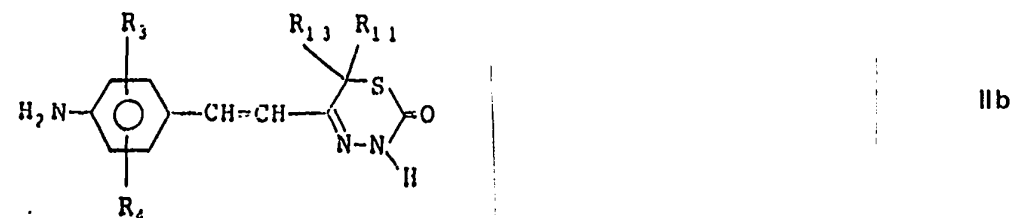
13. Verfahren nach Anspruch 12 zur Herstellung von 5-[2-(4-Aminophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on.
14. Verwendung einer Verbindung der Formel II b,



in der R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxy- oder niedere Alkylgruppe bedeuten, und R₁₁ und R₁₃ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten, zur Herstellung einer Verbindung der Formel I b



- in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₁, R₁₃ und Y der Definition in Anspruch 1 entsprechen.
15. Neue heterocyclische Verbindungen der Formel II b,



dadurch gekennzeichnet, daß R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxy- oder niedere Alkylgruppe bedeuten, und R_{11} und R_{13} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten.

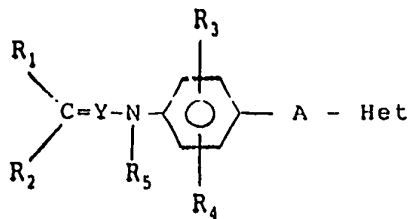
16. Verbindung nach Anspruch 15, bei der es sich um 5-[2-(4-Aminophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(4H)on handelt.

Heterocyclische Verbindungen

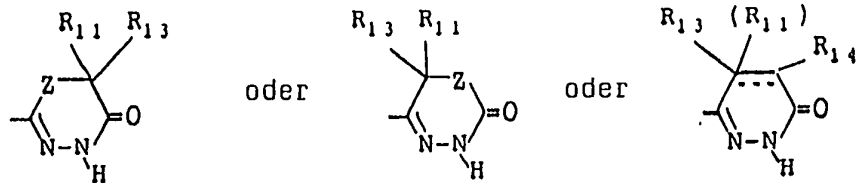
Die Erfindung betrifft neue heterocyclische Verbindungen und deren Salze sowie neue Zwischenverbindungen. Die Erfindung betrifft ebenfalls Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie ein Verfahren zur ihrer Herstellung.

Die Verbindungen finden als Kardiotonika, Antihypertensiva und Vasodilatoren zur Behandlung von Stauungsherzinsuffizienz Verwendung. Die Verbindungen sind neuartig.

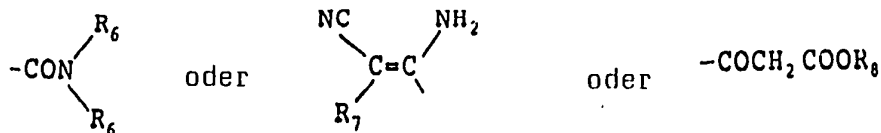
Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen sind heterocyclische Verbindungen der Formel I



in der Het für eine der folgenden Gruppen steht



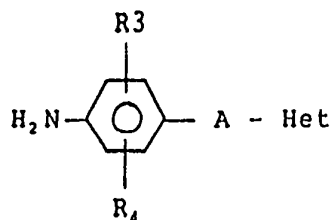
in denen R_{11} , R_{13} und R_{14} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten, Z für S, O oder NH steht; A Valenzbindung, eine $-CH=CH-$ oder $-CH_2-CH_2-$ Gruppe bedeutet; R_1 und R_2 unabhängig voneinander Nitro, Cyano, Halogen, Amino, Carbamido, Aryl, Aroyl, Pyridyl, Alkoxy-carbonyl, Acyl oder eine der folgenden Gruppen bedeuten



in denen R_8 Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, R_9 niederes Alkyl, R_7 Cyano oder $COOR_{10}$ bedeuten, wobei R_{10} Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, oder R_1 und R_2 gemeinsam einen substituierten oder nichtsubstituierten 5- oder 6gliedrigen Ring bilden, der 1 oder 2 Heteroatom(e) N enthalten kann; R_3 , R_4 und R_6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, eine Hydroxy- oder niedere Alkylgruppe stehen; Y N oder CH bedeutet.

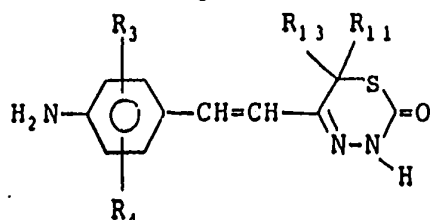
Die Verbindungen gemäß Formel I können entsprechend den folgenden Reaktionsabläufen hergestellt werden.

Die Zwischenverbindungen gemäß der Formel II

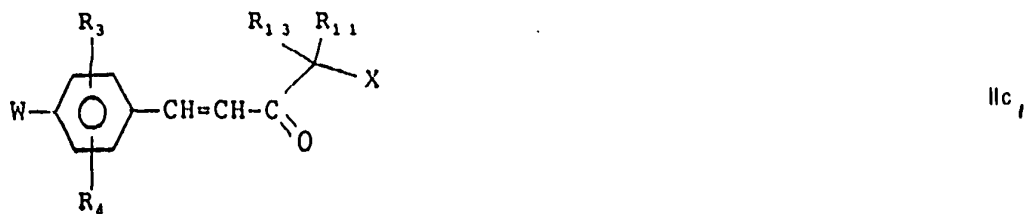


in der R_3 , R_4 , A und Het den obengenannten Definitionen entsprechen, können gemäß den in der Literatur, z. B. in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 52442, in US-Patent Nr. 4,656,170 sowie in J. Med. Chem. 17, 273-281 (1974), beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die neuen Zwischenverbindungen der Formel IIb



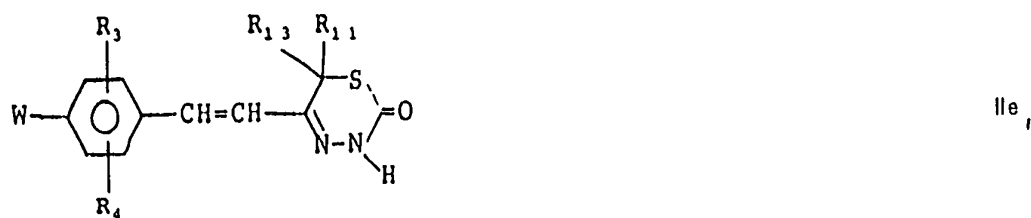
in der R_3 , R_4 , R_{11} und R_{13} den obengenannten Definitionen entsprechen, können hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel IIc (J. Org. Chem., 28, 2445-2447, 1963, Hudson, R. u. a.)



in der R_3 , R_4 , R_{11} , R_{13} den obengenannten Definitionen entsprechen, W eine Nitro- oder Acetamidogruppe und X ein Halogen ist, mit der Verbindung der Formel II d (J. Liebigs Ann. Chem. 791-799, Ege, G. u. a.)

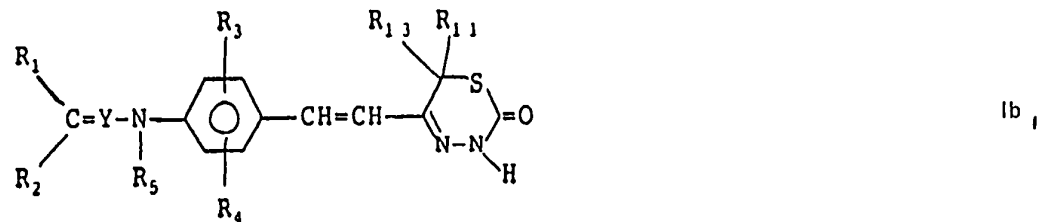


in einem reaktionslosen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur umgesetzt wird, um Verbindungen gemäß Formel IIe zu bilden



in der R_3 , R_4 , R_{11} , R_{13} und W den obengenannten Definitionen entsprechen, wonach die Nitrogruppe reduziert oder die Acetamidogruppe hydrolysiert wird, um Verbindungen der Formel II b zu bilden, in der R_3 , R_4 , R_{11} und R_{13} den obengenannten Definitionen entsprechen.

Verbindungen der Formel II b können bei der Herstellung von Verbindungen gemäß Formel I, die die Struktur I b aufweisen



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{13} und Y den obengenannten Definitionen entsprechen, zum Einsatz kommen. Eine Verbindung der Formel II wird zwecks Bildung der Diazoniumverbindung der Formel III

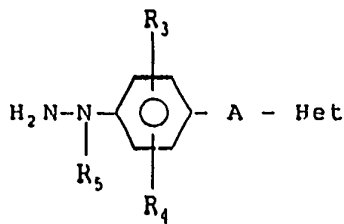


in der R_3 , R_4 , A und Het den obengenannten Definitionen entsprechen, mit salpetriger Säure behandelt. Danach läßt man die Diazoniumverbindung III mit einer Verbindung mit einer aktivierten Methylengruppe gemäß Formel IV



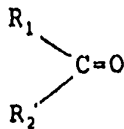
in der R_1 und R_2 den obengenannten Definitionen entsprechen, bei verminderter Temperatur unter sauren Bedingungen reagieren, um erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I zu erhalten.

Als Alternative können die erfindungsgemäßen Verbindungen I hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel V



V,

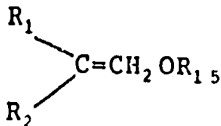
in der R_3 , R_4 , R_5 , A und Het den obengenannten Definitionen entsprechen, mit einer Verbindung der Formel VI



VI,

in der R_1 und R_2 den obengenannten Definitionen entsprechen, in einem reaktionslosen Lösungsmittel bei normaler oder erhöhter Temperatur kondensiert wird, wodurch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I entstehen.

Verbindung V kann gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (FI Patentanmeldung 863564 oder Europäische Patentanmeldung Nr. 223937) aus Verbindung III hergestellt werden. Als Alternative können erfindungsgemäße Verbindungen I, bei denen Y für CH steht, dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen II mit einer Verbindung der Formel VII



VII,

in der R_1 und R_2 der obengenannten Definitionen entsprechen und R_{15} eine niedere Alkylgruppe ist, in einem reaktionslosen Lösungsmittel bei normaler oder erhöhter Temperatur reagieren läßt, um die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zu erhalten.

Die Verbindungen IV und VI sind entweder handelsübliche Produkte oder können entsprechend den in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in der R_6 eine niedere Alkylgruppe ist, können auch durch Alkylieren der Verbindungen I, in denen R_6 Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkylhalogenid in einem reaktionslosen Lösungsmittel und in Anwesenheit einer anorganischen oder organischen Base hergestellt werden. Der hier allein oder als Teil einer anderen Gruppe verwendete Terminus „Alkyl“ schließt sowohl gerad- als auch verzweigt-kettige Radikale mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, am besten 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ein. Der hier allein oder als Teil einer anderen Gruppe verwendete Terminus „niederes Alkyl“ schließt sowohl gerad- als auch verzweigt-kettige Radikale mit 1 bis 7, vorzugsweise 1 bis 4, am besten 1 oder 2 Kohlenstoffatomen ein. Spezifische Beispiele für die Alkyl- bzw. niederen Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Decyl und Dodecyl einschließlich ihrer verschiedenen verzweigt-kettigen Isomere. Der hier allein oder als Teil einer anderen Gruppe verwendete Terminus „AcyI“ bezieht sich auf eine Alkylcarbonyl- oder Alkenylcarbonylgruppe, deren Alkyl- und Alkenylgruppen oben definiert wurden.

Der hier allein oder als Teil einer anderen Gruppe verwendete Terminus „AryI“ bezieht sich auf eine monocyclische oder bicyclische Gruppe, die im Ringteil 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält. Spezifische Beispiele für Arylgruppen sind Phenyl, Naphtyl und ähnliche Gruppen. „AroyI“ steht dementsprechend für eine Arylcarbonylgruppe.

Der hier allein oder als Teil einer anderen Gruppe verwendete Terminus „Alkoxy“ schließt eine wie oben definierte Alkylgruppe ein, die an ein Sauerstoffatom gebunden ist.

Der hier im Zusammenhang mit verschiedenen Resten verwendete Terminus „substituiert“ bezieht sich auf Halogensubstituenten wie Fluor, Chlor, Brom, Iod oder die Trifluormethylgruppe, Amino-, Alkyl-, Alkoxy-, Aryl-, Alkyl-aryl-, Halogen-aryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Hydroxy-, Alkyl-amino-, Alkanoylamino-, Arylcarbonylamino-, Nitro-, Cyano-, Thiol- oder Alkylthiosubstituenten. Die „substituierten“ Gruppen können 1 bis 3, vorzugsweise 1 oder 2, am besten 1 der obengenannten Substituenten enthalten. Wenn es angebracht ist, können Salze der Verbindungen nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Physiologisch zulässige Salze werden als wirksame Medikamente eingesetzt. Es werden jedoch die Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden entsprechend den Grundsätzen, die einer überdurchschnittliche Kenntnisse auf dem Fachgebiet verfügenden Person bekannt sind, zu Dosierungsformen zubereitet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden dem Patienten entweder in reiner Form oder in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Zäpfchen, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen verabreicht, bei denen der Anteil der wirksamen Verbindung in der Zubereitung etwa 1 bis 100 Ma.-% beträgt. Für Personen, die über auf dem Fachgebiet übliche Fertigkeiten verfügen, ist die Auswahl geeigneter Bestandteile für die Zubereitung eine Routineangelegenheit. Es liegt auf der Hand, daß geeignete Trägersubstanzen, Lösungsmittel, gelbildende Bestandteile, dispersionsbildende Bestandteile, Antioxydationsmittel, Farbstoffe, Süßstoffe, Benetzungsmittel sowie andere normalerweise auf diesem technischen Gebiet eingesetzte Bestandteile ebenfalls verwendet werden können.

Die Zusammensetzungen werden enteral oder parenteral verabreicht, wobei die orale Verabreichung am einfachsten ist und bevorzugt wird.

Die Zusammensetzungen werden je nach dem Verwendungszweck des Medikaments zubereitet, wobei normale Tabletten ohne Überzug durchaus angemessen sind. Gelegentlich ist es ratsam, Tabletten mit einem Überzug, d. h. sogenannte Enterotabletten, zu verwenden, um zu gewährleisten, daß das Medikament den gewünschten Teil des Magen-Darm-Kanals erreicht. Dragées und Kapseln können ebenfalls verwendet werden.

Es ist auf konventionelle Weise möglich, Zubereitungen anzufertigen, die den Wirkstoff allmählich während eines längeren Zeitraumes abgeben.

Es ist ebenfalls möglich, die gewünschte Dosis des Medikaments als Zäpfchen zu verabreichen. Zäpfchen werden auch zur Erzielung der gewünschten Systemwirkung bei Patienten, die unter Übelkeit und ähnlichen Symptomen leiden, eingesetzt. Die hier vorgestellten Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten verabreicht werden. Die Stauungsherzinsuffizienz wird durch die Verminderung des Herzminutenvolumens und die Erhöhung des Fülldruckes in der rechten und linken Herzkammer gekennzeichnet. Diese hämodynamischen Zustände rufen Symptome wie Atemnot, Abgeschlagenheit und Ödem hervor.

Die Behandlung der Stauungsherzinsuffizienz konzentriert sich gewöhnlich auf die drei die Herzleistung bestimmenden Hauptfaktoren: Vordehnung, Impedanz (peripherer Widerstand) und Kontraktilität. Eine Gefäßerweiterung kann die Herzfunktion durch die Verringerung der Vordehnung und/oder des peripheren Widerstands verbessern. Das Herzminutenvolumen kann durch die Steigerung der Kontraktilität unmittelbar erhöht werden.

Gewöhnlich werden der Schweregrad der Stauungsherzinsuffizienz anhand der von der New York Heart Association festgelegten Kategorien bestimmt, d. h. Klasse I, II, III oder IV. Der therapeutische Nutzen der Verringerung von Vordehnung und peripherem Widerstand oder der Steigerung der Kontraktilität kann sowohl innerhalb der Klassen als auch von Patient zu Patient unterschiedlich sein. Aus diesem Grunde kann es vorteilhaft sein, über Verbindungen zu verfügen, die die Gefäße in unterschiedlichem Maße erweitern und die Kontraktilität in unterschiedlichem Maße erhöhen.

Gegenwärtig wird eine Reihe von Verbindungen, deren Wirkungsmechanismus auf der Hemmung von Phosphodiesteraseisozym III (PDE_{III}) beruht, auf ihre Eignung zur Behandlung der Stauungsherzinsuffizienz klinisch geprüft. Diese Verbindungen erhöhen die Kontraktilität des Herzmuskels und erweitern die Gefäße. Die Langzeitanwendung dieser Verbindungen kann jedoch eine erhöhte Calciumbelastung des Herzmuskels bewirken, die Herzrhythmusstörungen auslösen könnte. Die auf der PDE_{III}-Hemmung beruhende Gefäßerweiterung ist vorteilhaft, und folglich bestand der Wunsch, daß die hier beschriebenen Verbindungen PDE_{III}-Inhibitoren sind. Dennoch sollte der Hauptmechanismus zur Erhöhung der Kontraktilität des Herzens so gewählt werden, daß er keine überhöhte Calciumbelastung bewirkt. Die Steigerung des Umsatzes des vom Muskelfasergewebe abgegebenen intrazellulären Calciums und die Erhöhung der Calciumsensitivität der kontraktilen Proteine sind Mechanismen, die keine überhöhte Calciumbelastung bewirken.

Die Kontraktion des Herzmuskels und der glatten Muskulatur der Gefäße wird durch die Bindung von Calcium an Troponin bzw. Calmodulin ausgelöst. Um nun die Herzmuskelkontraktion zu erhöhen und eine Gefäßverengung zu vermeiden wurde Troponin als Empfänger der hier beschriebenen Verbindungen ausgewählt. Aus diesem Grunde war die Messung der Retentionszeiten der Verbindung in einer Troponin-Hochleistungs-Bioaffinitäts-Flüssigkeitschromatographiesäule (HPLAC) unter Verwendung einer mobilen Phase ohne Calcium (EDTA-Lösung in Tabelle 1) oder mit 30 mM Calcium (Ca²⁺-Lösung in Tabelle 1) zur Ermittlung der calciumabhängigen Bindung an Troponin die wichtigste Testmethode. Handelsübliche Troponin wurde an die Matrix der SelectiSpher-10TM-Aktivtresylsilika-HPLAC-Säule (Größe 10 cm x 5 mm) gekoppelt. Die Verbindungen passierten die Säule mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 1 ml/min und wurden mittels UV-Spektrometrie nachgewiesen.

Die PDE_{III}-Hemmung wurde unter Verwendung eines Enzympräparats untersucht, das gemäß der von Alajoutsijärvi und Nissinen (Anal. Biochem. 165, 128-132, 1987) beschriebenen Methode aus Hunde- und Meerschweinchenherzen isoliert worden war. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die kardiotonische Wirkung der Verbindung wurde an einem isolierten, elektrisch angetriebenen Papillarmuskel aus der rechten Herzkammer des Meerschweinchens untersucht. Um die auf der PDE_{III}-Hemmung beruhende kardiotonische Wirkung mit der auf anderen Mechanismen beruhenden Wirkung zu vergleichen, wurden die Experimente in normaler Tyrodescher Badelösung (Otani u. a., Japan. J. Pharmacol. 45, 425, 1987) sowie auch in einer carbacholhaltigen Lösung durchgeführt, um die auf die PDE_{III}-Hemmung zurückzuführende kardiotonische Wirkung (Alousi & Johnson, Circulation, 73 [Ergänzungsband III], 10-23, 1986) auszuschließen. Bei einigen Experimenten wurde das extrazelluläre Calcium entfernt, um zu demonstrieren, daß die Wirkungsweise der erfindungsgemäßen Verbindungen nicht in der Veränderung der Calciumaufnahme in der Zelle besteht und der Wirkungsort der Verbindungen sich tatsächlich in der Zelle und nicht auf der Zellmembran befindet (Tabelle 3).

Das wurde durch Verwendung von Verapamil, einem Calciumaufnahmeblocker, in der Badelösung überprüft.

Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen im Vergleich zu den Referenzverbindungen eine signifikante calciumabhängige Bindung an Troponin aufweisen (Tabelle 1). Die Existenz des vom extrazellulären Calcium unabhängigen Mechanismus wurde durch die Untersuchung der Fähigkeit der Verbindungen, im Papillarmuskel des Meerschweinchens in Abwesenheit extrazellulären Calciums eine tonische Kontraktion auszulösen, bestätigt. Um nachzuweisen, daß der intrazelluläre Mechanismus nicht mit der PDE_{III}-Hemmung in Verbindung steht, wurde mittels Carbachol die Verschiebung der dosisabhängigen Wirkungskurven der Verbindungen geprüft. Die erfindungsgemäßen Erfindungen weisen mindestens einen kardiotonischen Wirkungsmechanismus auf, der mit der Hemmung des PDE_{III}-Enzyms nicht in Zusammenhang steht, weil die Dosis-Wirkungs-Kurven einiger Verbindungen in Anwesenheit von Carbachol keine Rechtsverschiebung zeigten (Tabelle 3). Die Fähigkeit der Verbindungen, in Abwesenheit extrazellulären Calciums eine tonische Kontraktion auszulösen (Tabelle 3), beweist, daß es sich bei dem PDE-unabhängigen Mechanismus um die Erhöhung des Umsatzes von aus dem Muskelfasergewebe angegebene Calcium und/oder die Erhöhung der Calciumsensitivität der kontraktilen Proteine handelt. Außerdem sind die erfindungsgemäßen Verbindungen im Hunde- und Meerschweinchenherzmuskel wirksamere PDE_{III}-Inhibitoren als die Bezugsverbindungen (Tabelle 2).

Tabelle 1
Retentionszeiten der Verbindungen in Troponin-HPLAC-Säulen

Verbindung	Ca ²⁺ -Lösung	EDTA-Lösung	Verhältnis von Ca ²⁺ zu EDTA
Beispiel 6	4,8 min	2,7 min	1,78
Beispiel 1	3,5 min	2,2 min	1,59
Beispiel 7	5,4 min	4,2 min	1,29
Beispiel 33	6,6 min	3,9 min	1,69
Beispiel 41	10,5 min	4,8 min	2,19

Beispiel 43	2,4 min	1,2 min	2,00
Beispiel 45	2,1 min	0,9 min	2,33
Beispiel 49	18,4 min	8,0 min	2,30
Milrinon	1,2 min	1,2 min	1,00
Adibendan	14,8 min	15,0 min	0,99
Pimobendan	70,4 min	79,6 min	0,88
MCI-154	6,4 min	12,4 min	0,52

Tabelle 2
Hemmung der Phosphodiesterase III des Herzens

Verbindung	IC ₅₀ -Wert (µM)	
	Hund	Meerschweinchen
Beispiel 6	0,062	
Beispiel 7	0,23	
Beispiel 1	0,27	
Beispiel 33		0,006
Beispiel 41		0,024
Beispiel 43		0,017
Beispiel 49		0,024
Beispiel 44		0,051
MCI-154	0,42	
Milrinon	0,58	0,44
Adibendan	1,00	
Pimobendan	1,75	

Tabelle 3
Kardiotonische Wirkung der Verbindungen auf den Papillar-Muskel des Meerschweinchens

Verbindung	A EC ₅₀ , µM	B EC ₅₀ , µM	Verhältnis B/A	C
Beispiel 6	0,17	0,16	0,94	ja
Beispiel 7	0,74	2,7	3,6	*
Beispiel 1	1,8	3,6	2,0	ja
Beispiel 33	0,30			ja
Beispiel 41	0,12			ja
Beispiel 44	1,1			ja
Beispiel 49	1,1			ja
Milrinon	0,36	5,5	15,3	nein
Pimobendan	3,3			nein

A = Versuche wurden ohne Carbachol durchgeführt

B = Versuche wurden in Anwesenheit von 10 µM Carbachol durchgeführt

C = Fähigkeit, bei Abwesenheit extrazellulären Calciums eine tonische Kontraktion auszulösen, Konzentration des Arzneimittels 100 µM

* bei einer Konzentration von 100 µM kommt es zur Ausfällung

Die Erfindung soll an folgenden Beispielen näher erläutert werden, die aber keine Einschränkung bedeuten:

Beispiel 1

6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on

Zu einer 0,95 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on und 2,5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure in 37,5 ml Wasser enthaltenden Lösung wurde 0,38 g Natriumnitrit in 2,5 ml Wasser unter Rühren und Kühlung (0–5°C) gegeben. Nach 10 min wurde 0,33 g Malonnitril in 2,5 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wurde bei Zimmertemperatur 1,5 Stunden gerührt. Danach wurde der pH-Wert mit Natriumacetatlösung auf 6,0 eingestellt. Das Produkt wurde filtriert und mit Wasser und Ethanol gewaschen. Die Ausbeute betrug 1,25 g, der Schmelzpunkt 283°C.

Beispiel 2

6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]pyridazin-3(2H)on

0,36 g 6-(4-Aminophenyl)pyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 erläutert, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,45 g, der Schmelzpunkt > 300°C.

Beispiel 3

6-[4-(1-Cyano-1-ethoxycarbonylmethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on

0,37 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Ethylcyanoacetat, wie in Beispiel 1 erläutert, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,5 g, der Schmelzpunkt 235–239°C.

Beispiel 4

6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)-2-hydroxyphenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,4g 6-(4-Amino-2-hydroxyphenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,2g, der Schmelzpunkt 168–171°C.

Beispiel 5

6-[4-(1-Cyano-1(N,N-diethylaminocarbonyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,5g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und N,N-Diethylcyanoacetamid behandelt. Die Ausbeute betrug 0,25g, der Schmelzpunkt 200–205°C.

Beispiel 6

6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on
0,2g 6-(4-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,25g, der Schmelzpunkt 259–263°C.

Beispiel 7

6-[4-(1,1-Diacetylmethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,45g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und 2,4-Pentandion, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,7g, der Schmelzpunkt 218–112°C.

Beispiel 8

6-[4-(1-Ethoxycarbonyl-1-nitromethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,57g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Ethylnitroacetat, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,90g, der Schmelzpunkt 237–241°C.

Beispiel 9

6-[4-(1-Acetyl-1-(N,N-diethylaminocarbonyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,5g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und N,N-Diethylacetoacetamid behandelt. Die Ausbeute betrug 0,26g, der Schmelzpunkt 257–262°C.

Beispiel 10

6-[4-(1-Ethoxycarbonyl-1-(4-pyridyl)methylidenhydrazino)-phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,57g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Ethyl-4-pyridylacetat behandelt. Die Ausbeute betrug 0,67g, der Schmelzpunkt 225–230°C.

Beispiel 11

6-[4-(1,1-Bis(ethoxycarbonyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,38g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Diethylmalonat, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,4g, der Schmelzpunkt 175–178°C.

Beispiel 12

6-[4-(1-Acetyl-1-ethoxycarbonyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,5g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Ethylacetoacetat, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,34g, der Schmelzpunkt 110–115°C.

Beispiel 13

6-[4-(2,6-Dioxo-1-cyclohexylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,38g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und 1,3-Cyclohexandion, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,6g, der Schmelzpunkt 253–256°C.

Beispiel 14

6-[4-(3,5-Dimethyl(4-pyrazolidenhydrazino)phenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,38g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und 3,5-Dimethylpyrazol, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,4g, der Schmelzpunkt 315–318°C.

Beispiel 15

6-[4-(1,1-Bis(ethoxycarbonyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
Eine 0,60g 6-(4-Hydrazinophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on-hydrochlorid und 0,45g Diethylketomalonat in 10ml 50%igem Ethanol enthaltende Lösung wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Wasser wurde zugegeben, das Produkt wurde filtriert und mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 0,35g, der Schmelzpunkt 176–178°C.

Beispiel 16

6-[4-(1-Acetyl-1-phenylmethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,5g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und 3-Phenyl-2-butanon, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,12g, der Schmelzpunkt 113–118°C.

Beispiel 17

6-[4-(1-Chlor-1-ethoxycarbonyl)methylidenhydrazino]phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,38 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Ethyl-2-Chloracetoacetat, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,45 g, der Schmelzpunkt 225°C.

Beispiel 18

6-[4-(1-Carboxamido-1-cyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,57 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Cyanoacetamid, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,79 g, der Schmelzpunkt > 350°C.

Beispiel 19

6-[4-(1-Acetyl-1-benzoylmethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,57 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und 4-Phenyl-2,4-butandion behandelt. Die Ausbeute betrug 0,29 g, der Schmelzpunkt 195–198°C.

Beispiel 20

6-[4-(1-Cyano-1-(2-pyridyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,57 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und 4-Pyridylacetonitril behandelt. Die Ausbeute betrug 0,83 g, der Schmelzpunkt 279–283°C.

Beispiel 21

6-[4-(1,1-Diacetyl-methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on
0,4 g 6-(4-Aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und 2,4-Pentandion, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,6 g, der Schmelzpunkt 194–196°C.

Beispiel 22

6-[4-(1-Amino-1-carboxamidomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
Die in Beispiel 17 hergestellte Verbindung wurde in konzentriertem Ammoniak aufgelöst und bei Raumtemperatur 5 Stunden gerührt. Das Produkt wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schmelzpunkt 260–266°C.

Beispiel 23

6-[4-(2,2-Bis(ethoxycarbonyl)vinyl)aminophenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
Eine 0,38 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on und 0,45 g Diethylethoxymethylenmalonat in 5 ml trockenem Ethanol enthaltende Lösung wurde 1,5 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt filtriert und mit Ethanol gewaschen. Die Ausbeute betrug 0,3 g, der Schmelzpunkt 164°C.

Beispiel 24

6-[4-(2,2-Dicyanovinyl)aminophenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
Eine 0,38 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on und 0,3 g Ethoxymethylenmalonitril in 5 ml Ethanol enthaltende Lösung wurde 1 Stunde unter Rückflußkühlung erhitzt. Die Ausbeute betrug 0,25 g, der Schmelzpunkt 290–295°C.

Beispiel 25

6-[4-(2,2-Diacetylvinyl)aminophenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
Eine 0,38 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on und 0,4 g 3-Ethoxymethylen-2,4-pentandion in 5 ml Ethanol enthaltende Lösung wurde 1 Stunde unter Rückflußkühlung erhitzt. Die Ausbeute betrug 0,3 g, der Schmelzpunkt 218–222°C.

Beispiel 26

6-[4-(1-Ethoxycarbonyl-1-ethoxycarbonyl(acetyl)methylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,37 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und 0,43 g Diethyl-3-ketoglutarat, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,75 g, der Schmelzpunkt 174–181°C.

Beispiel 27

6-[4-(1,1-Dicyanomethyliden-N-methyl(hydrazino)phenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
Eine 0,28 g der in Beispiel 1 beschriebenen Verbindung, 0,16 ml Methyljodid sowie 0,2 g Kaliumcarbonat enthaltende Lösung wurde 6 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, es wurde Ethanol und danach Wasser zugegeben. Schmelzpunkt: 247–250°C.

Beispiel 28

6-[4-(2-Amino-1,1,3-tricyanopropenyliden)hydrazinophenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,37 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und 0,28 g 2-Amino-1-propenyl-1,1,3-tricarbonitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 85%, der Schmelzpunkt > 300°C.

Beispiel 29

6-[4-(1,1-Dicyanomethyliden-N"-methyl(hydrazino)phenyl)-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on
Eine 0,28 g der in Beispiel 6 beschriebenen Verbindung, 0,16 ml Methyljodid und 0,2 g Kaliumcarbonat enthaltende Lösung wurde 6 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und es wurden 2 ml Ethanol, danach 5 ml Wasser zugegeben. Das Produkt wurde filtriert und getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,2 g, der Schmelzpunkt 161–165°C.

Beispiel 30

6-[4-(2-Amino-1,3-dicyano-3-methoxycarbonylpropenyliden)-hydrazinophenyl]-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on
0,37 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und 0,35 g Methyl-3-amino-2,4-dicyanocrotonat, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,5 g, der Schmelzpunkt > 300°C.

Beispiel 31

6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-4-methylpyridazin-3(2H)on
0,44 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydro-4-methylpyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,3 g, der Schmelzpunkt 240–245°C.

Beispiel 32

2-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-5(4H)on
0,76 g 2-(4-Aminophenyl)-5,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-5(4H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,65 g, der Schmelzpunkt 350°C (Zersetzung).

Beispiel 33

(E)-6-[2-(4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on
23 g 6-[2-(4-Aminophenyl)ethenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1, beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,3 g, der Schmelzpunkt 195–200°C.

Beispiel 34

(E)-6-[2-(4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl)-ethenyl]-5-methylpyridazin-3(2H)on
0,47 g 6-[2-(4-Aminophenyl)ethenyl]-5-methylpyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,6 g, der Schmelzpunkt 325°C (Zersetzung).

Beispiel 35

6-[2-(4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl)ethyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on
0,45 g 6-[2-(4-Aminophenyl)ethyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,59 g, der Schmelzpunkt 153–157°C.

Beispiel 36

6-[2,5-Dimethyl-4-(1,1-dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on
0,46 g 6-(4-Amino-2,5-dimethylphenyl)-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,6 g, der Schmelzpunkt 197–199°C.

Beispiel 37

6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-5-methylpyridazin-3(2H)on
0,2 g 6-(4-Aminophenyl)-5-methylpyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,2 g, der Schmelzpunkt 265–273°C.

Beispiel 38

6-[4-(1,1-Dicyanomethyliden-N-methylhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on
0,28 g 6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on (Beispiel 6), 0,16 ml Methyljodid und 0,2 g Kaliumcarbonat in 10 ml Aceton wurden 6 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit 50%igem Ethanol-Wasser behandelt. Das Produkt wurde filtriert. Die Ausbeute betrug 0,2 g, der Schmelzpunkt 161–165°C.

Beispiel 39

6-[4-(1-Cyano-1-carbamidomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on
0,48 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydro-5-methylpyridazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Cyanoacetamid, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,66 g, der Schmelzpunkt 261–265°C.

Beispiel 40

4-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-phtalazin-1-(2H)on
0,23 g 4-(4-Aminophenyl)phtalazin-1(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,25 g, der Schmelzpunkt 350°C (Zersetzung).

Beispiel 41

5-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-5,6-dihydro-6-methyl-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on
0,25 g 5-(4-Aminophenyl)-5,6-dihydro-6-methyl-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,29 g, der Schmelzpunkt 225–229°C.

Beispiel 42

2-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-triazin-5(4H)on
0,19 g 2-(4-Aminophenyl)-5,6-dihydro-1,3,4-triazin-5(4H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,24 g, der Schmelzpunkt > 350°C.

Beispiel 43

6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-1,2,4-triazin-3(2H)on
1,5 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-1,2,4-triazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,9 g, der Schmelzpunkt > 350°C (Zersetzung).

Beispiel 44

5-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on
0,28 g 5-(4-Aminophenyl)-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,21 g, der Schmelzpunkt 210–215°C.

Beispiel 45

6-[4-(1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)on
0,3 g 6-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)on wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,41 g, der Schmelzpunkt 350°C (Zersetzung).

Beispiel 46

5-[2-(4-Nitrophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on
Eine 11,2 g 1-Chlor-4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-3-buten (J. Org. Chem. 28, 2446, 1963) und 6,8 g Hydrazincarbothiosäure-0-methylester in 200 ml Acetonitril enthaltende Lösung wurde 3 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Die Kristalle wurden filtriert und mit Acetonitril und Ether gewaschen. Die Ausbeute betrug 7,7 g (59%), der Schmelzpunkt 231–240°C.

Beispiel 47

5-[2-(4-Aminophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on
Einer 7,5 g 5-[2-(4-Nitrophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on (Beispiel 46) in 300 ml Pyridin enthaltende Lösung wurden 18,0 g Natriumdithionit in 150 ml Wasser allmählich zugegeben. Das Gemisch wurde 5 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser behandelt und das Produkt filtriert. Die Ausbeute betrug 4,0 g (60%), der Schmelzpunkt 188–196°C.

Beispiel 48

5-[2-(4-Acetamidophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on
Ein Gemisch von 4,0 g 1-Chlor-4-(4-acetamidophenyl)-2-oxo-3-buten (J. Org. Chem. 28, 2446, 1963) und 2,3 g Hydrazincarbothiosäure-0-methylester in 150 ml Toluol wurde 3 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Die Kristalle wurden filtriert und mit Toluol gewaschen. Die Ausbeute betrug 3,0 g (65%), der Schmelzpunkt 235–240°C.

Beispiel 49

5-[2-(4-1,1-Dicyanomethylidenhydrazino)phenyl]ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on
0,4 g 5-[2-(4-Aminophenyl)ethenyl]-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2(3H)on (Beispiel 47) wurde mit Natriumnitrit und Malonnitril, wie in Beispiel 1 beschrieben, behandelt. Die Ausbeute betrug 0,34 g, der Schmelzpunkt > 350°C (Zersetzung).