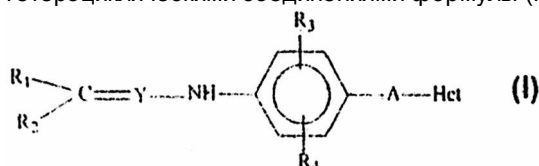


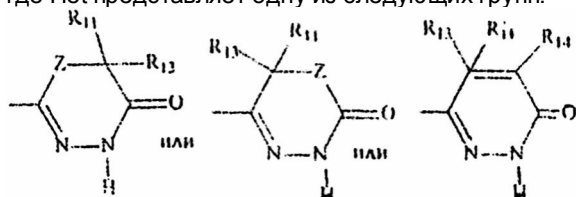
Настоящее изобретение относится к новым гетероциклическим соединениям и их солям, а также к новым промежуточным продуктам.

Данные соединения являются полезными в качестве агентов, стимулирующих деятельность сердца, антигипертонических агентов и сосудорасширяющих для лечения застойной сердечной недостаточности. Соединения являются новыми.

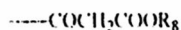
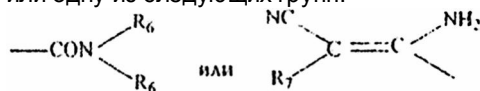
Новые соединения соответственно настоящему изобретению являются гетероциклическими соединениями формулы (I):



где Het представляет одну из следующих групп:

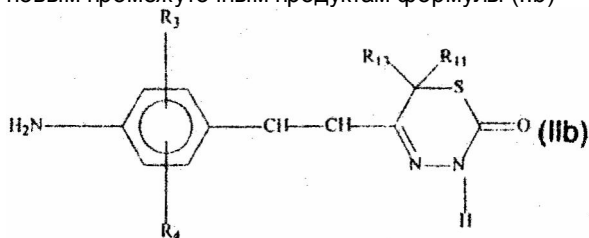


где R₁₁, R₁₃ и R₁₄ представляют независимо водород или низшую алкильную группу, Z представляет S, O или NH; A обозначает валентную связь, -CH-CH- или -CH₂-CH₂-группу, R₁ и R₂ независимо представляют собой нитро, циано, галогидную, amino, карбоксамидо, фенильную, бензоильную, ароильную, пиридинную, алкоксикарбонильную, ацильную или одну из следующих групп:



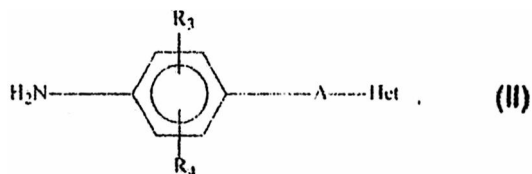
где R₆ представляет собой водород или низшую алкильную группу, R₈ представляет собой низший алкил, R₇ представляет собой циано или COOR₁₀, где R₁₀ представляет собой низший алкил, или R₁ и R₂ вместе образуют замещенное или незамещенное циклогексановое кольцо или 5- или 6-членное кольцо, которое может содержать 1 или 2 атома азота; R₃, R₄ и R₅ представляют независимо водород или низшую алкильную группу, Y представляет собой азот.

Кроме того, данное предложение относится к новым промежуточным продуктам формулы (IIb)

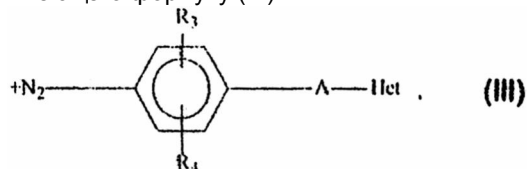


где R₃, R₄, R₁₁ и R₁₃ имеют те же значения, как описано выше.

Согласно предложенному способу соединения формулы (II)

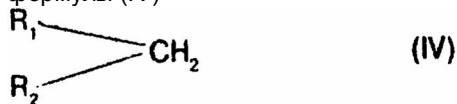


где R₃, R₄, A и Het имеют те же значения, как описано выше, обрабатывают азотной кислотой с образованием диазониевого соединения, имеющего формулу (III)



где R₃, R₄, A и Het имеют значения, как определено выше.

Затем диазониевому соединению (III) дается возможность реагировать с соединением, имеющим активированную метиленовую группу формулы (IV)



Термин "низший алкил", применяемый, здесь сам по себе или как часть другой группы, включает радикалы как с прямой, так и с разветвленной цепью с числом атомов углерода от 1 до 7, предпочтительно 1 - 4, наиболее предпочтительно 1 - 2. Специфическими примерами алкильных и низших алкильных остатков соответственно являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, пентил, гексил, октил, децил и додецил, включая их различные изомеры с разветвленной цепью.

Термин "ацил", применяемый здесь сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилкарбонильной или алкенилкарбонильной группе, причем алкильная и алкенильная группа имеют значения, определенные выше.

Соли соединений, которые применяются, могут получаться известными способами. Физиологически приемлемые соли полезны в качестве активных медикаментов, однако предпочтительными являются соли с щелочными или щелочноземельными металлами.

Соединения, относящиеся к данному изобретению, формируются в дозаторных формах с использованием принципов, известных специалисту в данной области техники. Соединения, относящиеся к данному изобретению, применяются к пациенту как таковые или в сочетании с подходящими фармацевтическими эксципиентами в виде таблеток, драже, капсул, суппозитория, эмульсий, суспензий или растворов, при этом содержание активного соединения в препарате составляет от примерно 1 до 100% по весу. Выбор подходящих ингредиентов для готовых препаративных форм обычен для специалиста в данной области техники. Очевидно, что могут также использоваться подходящие носители, растворители, гелеобразующие ингредиенты, ингредиенты, образующие дисперсию, антиоксиданты, скрашивающие агенты, вещества, придающие сладость, смачивающие соединения и другие ингредиенты, обычно используемые в данной области техники.

Композиции даются энтерально или парентерально, причем самым легким и

предпочитаемым способом является оральный путь.

Композиций формируются в зависимости от цели, которая ставится медициной, причем вполне удовлетворительными являются обычные таблетки, не имеющие покрытия. Иногда целесообразно использовать таблетки с покрытиями, то есть так называемые энтеротаблетки, для гарантии того, чтобы медикамент достиг нужной части желудочно-кишечного тракта. Могут использоваться также драже и капсулы.

Общепринятым способом возможно изготавливать готовые препаративные формы, которые высвобождают активный ингредиент медленно в течение пролонгированного периода времени.

Также можно давать желаемую дозу медикамента, используя суппозитории или медицинские свечи. Суппозитории также даются в том случае, когда желательным является системное действие в отношении пациентов, у которых имеются склонность к тошноте и аналогичные симптомы.

Настоящие соединения могут даваться одни или в сочетании с другими медикаментами.

Застойная сердечная недостаточность характеризуется понижением минутного сердечного выброса и увеличением давления в правом и левом желудочке. Эти гемодинамические состояния могут давать симптомы одышки, отека и усталости.

Лечение застойной сердечной недостаточности обычно концентрируется на трех основных факторах, определяющих сердечную активность: конечно-диастолическое давление (предварительная нагрузка), импеданс (нагрузка, преодолеваемая мышцей при сокращении) и сократимость. Расширение сосудов может улучшать сердечную функцию путем уменьшения предварительной нагрузки и/или нагрузки, преодолеваемой мышцей при сокращении. Минутный сердечный выброс или минутный объем сердца может увеличиваться непосредственно путем увеличения сократимости.

Тяжесть застойной сердечной недостаточности обычно классифицируется в соответствии с категориями Нью-Йоркской сердечной ассоциации: класс I, II, III или IV. Терапевтическая польза от уменьшения предварительной нагрузки и нагрузки, преодолеваемой мышцей при сокращении или увеличении сократимости, может варьироваться как среди классов, так и индивидуальных пациентов. Поэтому может оказаться благоприятным иметь соединения, которые дают варьирующиеся степени расширения сосудов и увеличения сократимости.

В настоящее время ряд соединений, механизм которых основан на ингибировании фосфодиэстеразы-3 (PDE_{III}), проходит клинические испытания на лечение застойной сердечной недостаточности. Эти соединения увеличивают сократимость сердечной мышцы и вызывают расширение сосудов. Однако, возможно, что применение данных соединений в течение длительного времени ведет к перегрузке кальцием сердечной мышцы, что может давать толчок аритмии. Расширение сосудов, основанное на ингибировании PDE_{III}, имеет преимущество, и

таким образом также желательно, чтобы настоящие соединения были бы ингибиторами PDE_{III}. Тем не менее, главным механизмом увеличения сердечной сократимости должен быть механизм, который не дает кальциевой перегрузки. Такими механизмами, которые не вызывают перегрузку кальцием, являются усиление оборота внутриклеточного кальция, высвобождаемого из саркоплазматической ретикулярной ткани, и увеличение чувствительности к кальцию сократительного белка.

Толчок сокращению сердечной мышцы и сосудистой гладкой мышцы дает соответственно связь кальция с тропонином и с кальмодулином. Для того, чтобы обеспечить увеличение сокращения сердечной мышцы и избежать сокращения сосудов, мишенью настоящих соединений был выбран тропонин. Таким образом, главным методом отбора было измерение времени ретенции соединения на колонке жидкостной аффинной хроматографии высокой разрушающей способности (HPLAC) с тропонином с использованием подвижной фазы без кальция (раствора RDTA) этилендиаминтетрауксусной кислоты (в табл.1) или с 30мМ кальция (Ca²⁺ раствор в табл.1) для выяснения связывания с тропонином в зависимости от кальция. Промышленно или коммерчески доступный тропонин сочетался с матрицей Selecti Spher - 10™ активированной трезил-кремнеземной HPLAC колонки (размер 10см × 5мм). Соединения, пропускались через колонку со скоростью потока 1мл/мин, и обнаруживались УФ-спектрофотометрическим путем.

Ингибирование PDE_{III} изучалось с использованием ферментного препарата, выделенного из сердца собак и морских свинок, согласно методу Alajoutsijarvi и Nissi nen (Anal. Biochem., 165, 128 - 132, 1987).

Результаты изучения представлены в табл.2.

Кардиотоническое действие соединения изучалось на изолированной приводимой в движение электрическим путем капиллярной мышце правого желудочка морской свинки. Для того, чтобы сравнить кардиотоническое действие, основанное на ингибировании PDE_{III}, с действием, основанным на других механизмах, эксперименты проводились в обычном промысловом растворе Tyrode (Otani et al. Japan. J. Pharmacol. 45, 425, 1987), а также в растворе с карбахолом для кардиотонического действия вследствие ингибирования PDE_{III} (Alousi and Johnson, Circulation, 73 - (suppl. III), 10 - 23, 1986). В некоторых из экспериментов удалялся межклеточный или внеклеточный кальций, чтобы продемонстрировать, что настоящие соединения не функционируют путем изменения входа кальция в клетки, что участок действия; соединенный в действительности, располагается внутри клетки, а не на клеточной мембране (табл.3). То же самое проверялось с помощью использования блокатора входа кальция верапамила в промысловом растворе.

Результаты показывают, что соединения согласно изобретению, имеют значительно зависящее от кальция связывание с тропонином по сравнению со ссылочными соединениями (табл.1). Существование механизма, который не зависит от межклеточного кальция, подтверждалось исследованием способности соединений вызывать

тонические судороги папиллярной мышцы морской свинки в отсутствие межклеточного кальция. Для того, чтобы подтвердить, что данный внутриклеточный механизм не связан с ингибированием PDE_{III}, испытывался карбахол для сдвига кривых зависимости ответной реакции соединений от дозы. Настоящие соединения имеют, по крайней мере, один кардиотонический механизм действия, который не связан с ингибированием фермента PDE_{III}, потому что кривые нескольких соединений доза - ответная реакция не сдвигались вправо в присутствии карбахола (табл.3). Способность настоящих соединений вызывать тонические судороги в отсутствие межклеточного кальция (табл.3) показывает, что механизм зависимости от PDE является усилением оборота кальция, высвобождаемого из саркоплазматической ретикулярной ткани, и/или увеличения чувствительности к кальцию сократительных белков. В дополнение к изложенному настоящие соединения являются также более сильными ингибиторами PDE_{III} в опыте на сердечной мышце собаки и морской свинки, чем ссылочные соединения (табл.2).

Изобретение иллюстрируется, но не ограничивается следующими примерами.

Пример 1. 6-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

К раствору, содержащему 0,95г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она и 2,5мл концентрированной соляной кислоты в 37,5мл воды, добавлялось при перемешивании и охлаждении (0 - 5°C) 0,38г нитрита натрия в 2,5мл воды. Часть 10 минут добавлялся раствор 0,33г малонитрила в 2,5мл воды. Раствор перемешивался в течение 1,5 часов при комнатной температуре, после чего pH доводилось до 6,0 раствором ацетата натрия. Продукт отфильтровывался, промывался водой и этанолом.

Выход 1,25г, т.пл. 283°C.

Пример 2. 6-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]пиридазин-3(2H)он.

0,36г 6-(4-аминофенил)пиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и малонитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,45г, т.пл. 300°C.

Пример 3. 6-[4-(1-Циано-1-этоксикарбонилметилиденгидразино)фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,37г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и этилцианоацетатом, как описано в примере 1.

Выход 0,5г, т.пл. 235 - 239°C.

Пример 4. 6-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)-2-гидроксифенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,4г 6-(4-амино-2-гидрооксифенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и малонитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,2г, т.пл. 168 - 171°C.

Пример 5. 6-[4-(1-Циано-1-)-N,N-диэтиламинокарбонил]метилиденгидразино(фенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,5г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и N,N-

диэтилцианоацетамидом.

Выход 0,29г, т.пл. 200 - 205°C.

Пример 6. 6-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2H)он.

0,2г 6-(4-аминофенил)-5-метил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и малонитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,25г, т.пл. 258 - 263°C.

Пример 7. 6-[4-(1,1-Диацетилметилиденгидразино)фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,45г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и 2,4-пентандионом, как описано в примере 1.

Выход 0,7г, т.пл. 218 - 223°C.

Пример 8. 6-[4-(1-Этоксикарбонил-1-нитрометилиденгидразино)фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,57г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитрилом натрия и этилнитроацетатом, как описано в примере 1.

Выход 0,90г, т.пл. 237 - 241°C.

Пример 9. 6-[4-[1-Ацетил-1-(N,N-диэтиламинокарбонил)метилиденгидразино]фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,5г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и N,N-диэтилацетоацетамидом.

Выход 0,26г, т.пл. 257 - 262°C.

Пример 10. 6-[4-[Этоксикарбонил-1-(4-пиридил)метилиденгидразино]фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,57г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и этил 4-пиридилацетатом.

Выход 0,67г, т.пл. 225 - 230°C.

Пример 11. 6-[4-[1,1-бис(Этоксикарбонил)метилиденгидразино]фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,38г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и диэтилмалонатом как описано в примере 1.

Выход 0,4г, т.пл. 175 - 178°C.

Пример 12. 6-[4-[1-Ацетил-1-этоксикарбонил)метилиденгидразино]фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,5г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и этилацетоацетатом, как описано в примере 1.

Выход 0,34г, т.пл. 110 - 115°C.

Пример 13. 6-[4-(2,6-Диоксо-1-циклогексиденгидразино)фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,38г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и 1,3-циклогександионом как описано в примере 1.

Выход 0,6г, т.пл. 253 - 256°C.

Пример 14. 6-[4-[(3,5-Диметил-4-пиразолиденгидразино)фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,38г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и 3,5-диметилпиразолом, как описано в примере 1.

Выход 0,4г, т.пл. 315 - 318°C.

Пример 15. 6-[4-(1,1-бис(Этоксикарбонил)метилиденгидразино(фенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

Раствор, содержащий 0,60г хлоргидрата 6-(4-

гидразинофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она и 0,45г диэтилкетомалоната в 10мл 50% этанола, перемешивался в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавлялась вода и продукт отфильтровывался и промывался водой.

Выход 0,35г, т.пл. 176 - 178°C.

Пример 16. 6-[4-(1-Ацетил-1-фенилметиленгидразино)фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,5г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и 3-фенил-2-бутанолом, как описано в примере 1,

Выход 0,12г, т.пл. 113 - 118°C.

Пример 17. 6-[4-(1-Хлор-1)-этоксикарбонил]метиленгидразино(фенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,38г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и этил-2-хлорацетатацетатом, как описано в примере 1.

Выход 0,45г, т.пл. 225°C.

Пример 18. 6-[4-(1-Карбоксамидо-1-цианометиленгидразино)фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,57г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и цианоацетамидом, как описано в примере 1.

Выход 0,79г, т.пл. более 350°C.

Пример 19. 6-[4-(1-Ацетил-1-бензоилметиленгидразино)фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он

0,57г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и 4-фенил-2,4-бутандионом.

Выход 0,29г, т.пл. 195 - 198°C.

Пример 20. 6-[4-[1-Циано-1-(2-пиридил)метиленгидразино]фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он

0,57г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и 4-пиридилацетонитрилом.

Выход 0,83г, т.пл. 279 - 283°C.

Пример 21. 6-[4-(1,1-Диацетилметиленгидразино)фенил]-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2H)он

0,4г 6-(4-аминофенил)-5-метил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и 2,4-пентандионом, как описано в примере 1.

Выход 0,6г, т.пл. 194 - 196°C.

Пример 22. 6-[4-(1-Амино-1-карбоксамидометиленгидразино)фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

Соединение, полученное в примере 17, растворилось в концентрированном аммиаке и перемешивалось в течение 5ч при комнатной температуре. Продукт отфильтровывался, промывался водой и сушился. Т.пл. 260 - 266°C.

Пример 23. 6-[4-(2,2-бис)Этоксикарбонил(винил)аминофенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она и 0,45г диэтилэтоксиметиленмалоната в 5мл сухого этанола, нагревался с обратным холодильником в течение 1,5ч. После охлаждения, продукт отфильтровывался и промывался этанолом.

Выход 0,3г, т.пл. 164°C.

Пример 24. 6-[4-(2,2-Дициановинил)аминофенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

Раствор, содержащий 0,38г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она и 0,3г

этоксиметиленмалононитрила в 5мл этанола, нагревался с обратным холодильником в течение 1 часа.

Выход 0,25г, т.пл. 290 - 295°C.

Пример 25. 6-[4-(2,2-Диацетилвинил)аминофенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

Раствор, содержащий 0,38г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она и 0,4г 3-этоксиметилен-2,4-пентандиона в 5мл этанола, нагревался с обратным холодильником в течение 1 часа.

Выход 0,3г, т.пл. 218 - 222°C.

Пример 26. 6-[4-[1-Этоксикарбонил-1-этоксикарбонил(ацетил)метиленгидразино]фенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,37г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и 0,43г диэтил 3-кетоглутарата, как описано в примере 1.

Выход 0,75г, т.пл. 174 - 181°C.

Пример 27. 6-[4-(1,1-Дицианометилен-N-метил)гидразинофенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

Раствор, содержащий 0,28г соединения, описанного в примере 1, 0,16мл метилиодида и 0,2г карбоната калия, нагревался с обратным холодильником в течение 6 часов. Растворитель выпаривался и добавлялся этанол с последующим добавлением воды. Т.пл. 247 - 250°C.

Пример 28. 6-[4-(2-Амино-1,1,3-трицианопропенилиден)гидразинофенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,37г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и 0,28г 2-амино-1-пропенил-1,1,3-трикарбонитрилом, как показано в примере 1.

Выход 85%, т.пл. больше 300°C.

Пример 29. 6-[4-(1,1-Дицианометилен-N-метил)гидразинофенил]-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2H)он.

Раствор, содержащий 0,28г соединения, описанного в примере 6, 0,16мл метилиодида и 0,2г карбоната калия, нагревался с обратным холодильником в течение 6 часов. Растворитель выпаривался и добавлялось 2мл этанола с последующим добавлением 5мл воды. Продукт отфильтровывался и сушился.

Выход 0,2г, т.пл. 161 - 165°C.

Пример 30. 6-[4-(2-Амино)-1,3-дициано-3-метоксикарбонилпропенилиден)гидразинофенил]-4,5-дигидропиридазин-3(2H)он.

0,37г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидропиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и 0,35г метил-3-амино-2,4-дицианокротоната, как описано в примере 1.

Выход 0,5г, т.пл. больше 300°C.

Пример 31. 6-[4-(1,1-Дицианометиленгидразино)фенил]-4,5-дигидро-4-метилпиридазин-3(2H)он.

0,44г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-4-метилпиридазин-3(2H)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,3г, т.пл. 240 - 245°C.

Пример 32. 2-[4-(1,1-Дицианометиленгидразино)фенил]-5,6-дигидро-1,3,4-оксадиазин-5(4H)он.

0,76г 2-(4-аминофенил)-5,6-дигидро-1,3,4-оксадиазин-5(4H)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере

1.

Выход 0,65г, т.пл. 350°C (разложение).

Пример 33. (Е)-6-[2-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]этинил]-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2Н)он.

0,23г 6-[2-(4-аминофенил)этинил]-дигидро-5-метилпирадазин-3(2Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,3г, т.пл. 195 - 200°C.

Пример 34. (Е)-6-[2-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]этинил]-5-метилпиридазин-3(2Н)он.

0,47г 6-[2-(4-аминофенил)этинил]-5-метилпиридазин-3(2Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,6г, т.пл. 325°C (разложение).

Пример 35. 6-[2-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]этил]-4,5-дигидро-5-метил-пиридазин-3(2Н)он.

0,45г 6-[2-(4-аминофенил)этил]-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,59г, т.пл. 153 - 157°C.

Пример 36. 6-[2,5-Диметил-4-(1,1-дицианометилиденгидразино)фенил]-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2Н)он.

0,46г 6-(4-амино-2,5-диметилфенил)-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,6г, т.пл. 197 - 199°C.

Пример 37. 6-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]-5-метилпиридазин-3(2Н)он.

0,2г 6-(4-аминофенил)-5-метилпиридазин-3(2Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,2г, т.пл. 265 - 273°C.

Пример 38. 6-[4-(1,1-Дицианометилиден-N-метилгидразино)фенил]-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2Н)он.

Раствор 0,28г 6-[4-(1,1-дицианометилиденгидразино)фенил]-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2Н)она (пример 6), 0,16 метилиодида и 0,2г карбоната калия в 10мл ацетона нагревается с обратным холодильником в течение 6ч. Растворитель выпаривался в вакууме и остаток обрабатывался 50% смесью этанол - вода. Продукт отфильтровывался, выход 0,2г, т.пл. 161 - 165°C.

Пример 39. 6-[4-(1-Циано-1-карбамидометилиденгидразино)фенил]-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2Н)он.

0,48г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-5-метилпиридазин-3(2Н)она обрабатывалось нитритом натрия и цианоацетамидом, как описано в примере 1.

Выход 0,66г, т.пл. 261 - 265°C.

Пример 40. 4-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]фалазин-1-(2Н)он.

0,23г 4-(4-аминофенил)фалазин-1(2Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,25г, т.пл. 350°C (разложение).

Пример 41. 5-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]-5,6-дигидро-

6-метил-1,3,4-тиадиазин-2(3Н)он.

0,25г 5-(4-аминофенил)-5,6-дигидро-6-метил-1,3,4-тиадиазин-2(3Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,29г, т.пл. 225 - 229°C.

Пример 42. 2-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]-5,6-дигидро-1,3,4-триазин-5(4Н)он.

0,19г 2-(4-аминофенил)-5,6-дигидро-1,3,4-триазин-5(4Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,24г, т.пл. больше 350°C.

Пример 43. 6-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]-4,5-дигидро-5-метил-1,2,4-триазин-3(2Н)он.

1,5г 6-[4-аминофенил]-4,5-дигидро-5-метил-1,2,4-триазин-3(2Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,9г, т.пл. больше 350°C (разложение).

Пример 44. 5-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]-5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2(3Н)он.

0,28г 5-(4-аминофенил)-5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2(3Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,21г, т.пл. 210 - 215°C.

Пример 45. 6-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)он.

0,3г 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)она обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,41г, т.пл. больше 350°C (разложение).

Пример 46. 5-[2-[4-(1,1-Дицианометилиденгидразино)фенил]этинил]-5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2(3Н)он.

0,4г 5-[2-(4-аминофенил)этинил]-5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2(3Н)она (пример 47) обрабатывалось нитритом натрия и малононитрилом, как описано в примере 1.

Выход 0,34г, т.пл. больше 350°C (разложение).

Периоды ретенции соединений на

Кардиотонические эффекты соединений на папилляр

Соединение по примеру №	Период ретенц		Соединение по примеру №	А EC ₅₀ , мкМоль	В EC ₅₀ , мкМоль	С
	Ca ²⁺					
6	4,8		6	0,17	0,16	
1	3,5		7	0,74	2,7	
7	5,4		1	1,8	3,6	
33	6,6		33	0,30		
41	10,5		41	0,12		
43	2,4		44	1,1		
45	2,1		46	1,1		
46	18,4		Милринон	0,36	5,5	
Милринон	1,2		Пимбендан	3,3		
Адибендан	14,8					
Пимобендан	70,4					
MCI-154	6,4					

А – эксперименты проводились без карбахола.

В – эксперименты проводились в присутствии 10 м

С – способность вызывать тоническое сокращени
кальция; концентрация лекарства 100 мкМоль.

* – осаждение происходит при концентрации 100 м

Т а б л и ц а 2

Ингибирование сердечной фосфодиэстеразы III
IC₅₀ – величина (мкМоль)

Соединение по примеру №	Собаки	Морские свинки
6	0,062	
1	0,23	
7	0,27	
33		0,006
41		0,024
43		0,017
46		0,024
44		0,051
MCI-154	0,42	
Милринон	0,58	0,44
Адибендан	1,00	
Пимобендан	1,75	