



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0659/84

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 233/70

(22) Indleveringsdag: 14 feb 1984

(41) Alm. tilgængelig: 16 aug 1984

(44) Fremlagt: 22 apr 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 15 feb 1983 US 466409 21 dec 1983 US 562758

(71) Ansøger: *Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.; 2110 East Galbraith Road; Cincinnati; Ohio 45215, US

(72) Opfinder: Richard C. *Dage; US, Richard A. *Schnettler; US

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) 1,3-Dihydro-4-benzoyl-2H-imidazol-2-oner samt middel til behandling af hjertesvigt

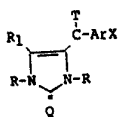
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2590/80 (160269), 0675/82, 0954/82

(57) Sammendrag:

659-84

Aroylimidazoler og farmaceutisk acceptable salte deraf med
formlen



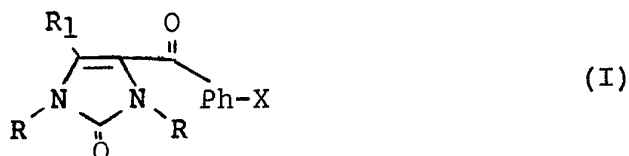
I

hvor i Q og T hver især er oxygen eller et divalent svovl-
atom, R er hydrogen, C₂-C₄ alkanoyl eller benzoyl, R₁ er
hydrogen eller C₁-C₄ alkyl, Ar er phenyl, pyridyl, pyrryl,
thienyl eller furanyl og X er en substituent valgt blandt
grupperne cyano, carboxy, carboxamido, alkoxy-carbonyl,
amidino og imidazol-2-yl, fremstilles ved forskellige frem-
gangsmåder.

Forbindelserne med formlen I er anvendelige som cardiotoni-
ske midler.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte farmaceutisk aktive 1,3-dihydro-4-benzoyl-2H-imidazol-2-oner, der er ejendommelige ved, at de har den almene formel

5



hvor i grupperne R er ens eller forskellige og er hydrogen eller C₁-C₄-alkyl, R₁ er hydrogen eller C₁-C₄-alkyl, Ph betyder phenyl og X er en substituent valgt blandt carboxyl, carboxamido -CONR₁R₁, hvor R₁ er defineret som ovenfor, og imidazol-2-yl, eller er salte deraf med farmaceutisk acceptable baser. Disse forbindelser er anvendelige som cardioto-

15 niske midler ved behandlingen af hjertesvigt.

Opfindelsen angår endvidere et middel til behandling af hjertesvigt hos patienter, og dette middel er ejendommeligt ved, at det indeholder en effektiv mængde af en forbindelse med den almene formel I, fortrinsvis sammen med

20 gængse præparationshjælpemidler.

Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 2590/80 kendes nært beslægtede 4-arylimidazol-2-oner, hvor i Ph-X i formel I er erstattet af 2-furyl, 2-thienyl eller mono- eller disubstitueret phenyl, hvor i substituenterne er forskellige fra X i formel I, f.eks. 1,3-dihydro-4-methyl-5-(4-methylmercaptobenzoyl)-2H-imidazol-2-on (Enoximon).

25

Endvidere kendes fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 675/82 lignende forbindelser, hvor i Ar er phenyl, og X er -S(O)R' eller -S(O)₂R', hvor i R' betyder C₁-C₄-alkyl, og fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 954/82 lignende forbindelser, hvor i Ph-X er erstattet med pyrryl eller eventuelt substitueret pyridyl, thienyl, furanyl eller eventuelt substitueret phenyl, hvor i substituenterne er forskellige fra X i formel I.

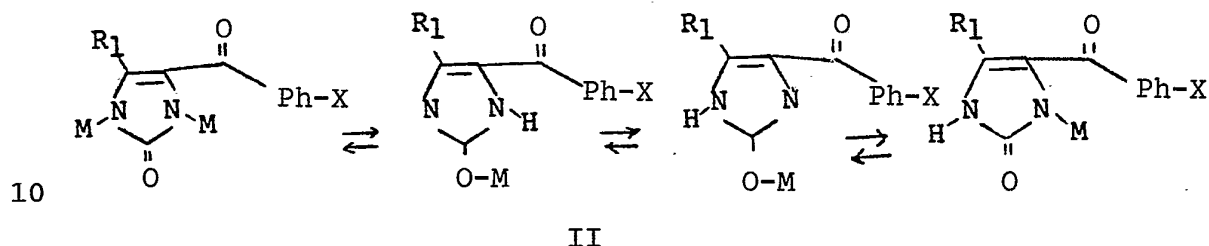
30

Forbindelserne ifølge opfindelsen udmærker sig ved en væsentlig stærkere cardiotonisk virkning end den nært beslægtede forbindelse Enoximon og en mere langvarig inotrop virk-

35

ning end Enoximon, jvf. de nedenfor anførte forsøgsresultater.

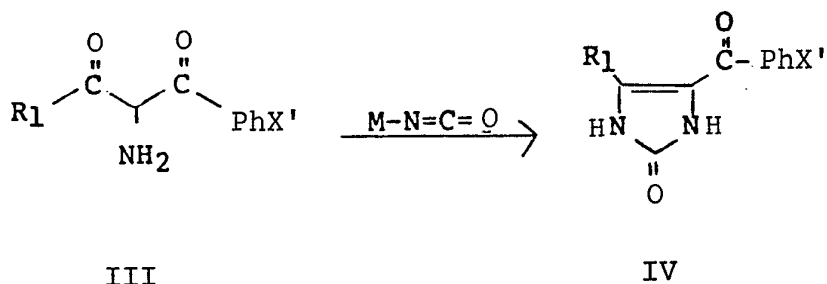
De forbindelser med formlen I, hvori R er hydrogen, er sure og kan danne farmaceutisk aktive baseadditionssalte med formlen



hvori Ph-X og R₁ er som defineret under formlen I, og M er en farmaceutisk acceptabel alkalimetalion såsom en natrium- eller kaliumion, en jordalkalimetalion såsom en calcium- eller magnesiumion, en overgangsmetalion, såsom zink- eller jernion, eller en metalion fra en hovedgruppe såsom aluminiumion. I almindelighed er de farmaceutisk acceptable baseadditionssalte krystallinske materialer, der er mere opløselige i vand og forskellige hydrofile opløsningsmidler, og som i sammenligning med deres frie syreformer i almindelighed udviser højere smeltepunkter.

De foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er sådanne, hvori R er hydrogen og R₁ er H, methyl eller ethyl, hvor ethyl er mest foretrukket. De foretrukne X-substituenten for disse forbindelser er carboxamido og carboxy.

I almindelighed fremstilles forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse ved standardteknik, som er analogt kendt indenfor dette område. En foretrukket syntese til fremstilling af forbindelser ifølge opfindelsen, hvori R er hydrogen, indebærer omsætning af en aminodioxoforbindelse med nedenstående formel III med et cyanatsalt, fortrinsvis under anvendelse af natrium- eller kaliumcyanatet, til fremstilling af en ønsket 1,3-dihydro-4-(X'-Ph)-5-R₁-2H-imidazol-2-on. Denne reaktion kan afbildes som følger:



10

hvor X' er cyano, R₁ og Ph er som ovenfor defineret og M er
 et metal, fortrinsvis kalium eller natrium. Denne reaktion
 kan gennemføres ved at blande ca. 1 mol-ækvivalent af en
 hensigtsmæssig aminodioxoforbindelse med formlen III med
 15 ca. 1 til ca. 5 molækvivalenter, men fortrinsvis ca. 1 mol-
 ækvivalent af et cyanatsalt i et hensigtsmæssigt opløsnings-
 middel. Reaktionen tillades at forløbe i ca. 5 til ca. 10
 minutter, hvilket afhænger af reaktanterne, opløsningsmidlet
 og temperaturen, der kan være fra ca. 0°C til ca. 100°C,
 20 men fortrinsvis er ca. 80°C. Velegnede opløsningsmidler til
 denne reaktion er ikke-reaktive opløsningsmidler såsom vand
 eller med vand blandbare opløsningsmidler, f.eks. en organisk
 syre såsom eddikesyre, en alkohol såsom methanol eller etha-
 nol eller en ether såsom tetrahydrofuran eller p-dioxan.
 25 Fortrinsvis blandes et eventuelt ikke-vandigt opløsningsmid-
 del med vand. Det foretrukne opløsningsmiddel er vand.

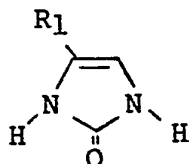
Produktet af denne reaktion kan isoleres ved inden for
 teknikken i og for sig kendte metoder såsom ved omdannelse
 til tilsvarende natrium- eller kaliumsalt og genfældning
 30 med carbondioxid eller en mineralsyre såsom fortyndet salt-
 syre.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan let fremstilles
 ud fra forbindelserne med formlen IV ved standardteknik.
 F.eks. kan cyanodelen omdannes til en carboxyldel ved hydro-
 35 lyse af nitrilet med 6 normal saltsyre, svovlsyre og/eller
 andre mineralsyrer under standardbetingelser såsom ved op-
 varmning til tilbagesvalingstemperaturer i ca. 12 til 24

timer. Carboxyldelen kan omdannes til en alkoxy-carbonyldel ved standardesterificering ifølge Fischer f.eks. ved opvarmning af de carboxyholdige forbindelser med en tilsvarende alkohol i nærværelse af en syre, f.eks. 3%'s saltsyre. De
 5 carboxamido-holdige forbindelser kan fremstilles ved omdannelse af alkoxy-carbonyldelen ved at opvarme estrene i nærværelse af ammoniak eller i en passende amin, fortrinsvis i en trykbombe ved ca. 100 til 150°C i et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. benzen, toluen o.lign. Alternativt kan
 10 carboxamidodelen frembringes ved at hydrolysere et nitril med koncentreret svovlsyre ved opvarmning på dampbad til temperaturer på ca. 50 til ca. 100°C.

I de tilfælde, hvor X er imidazol-2-yl, fremstilles sådanne forbindelser ved en kondensationsreaktion, ved hvilken
 15 nitrilet opvarmes til en temperatur fra ca. 150 til ca. 200°C med ethylendiamin i ca. 2 timer.

Forbindelser med formlen I, hvori R er hydrogen, kan også fremstilles ved en Friedel-Crafts acylering af en 1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on med formlen
 20



V

25

hvori R₁ er som defineret under formlen I. Acyleringsmidlet kan være et X-substitueret benzoylhalogenid, navnlig et
 30 cyanosubstitueret benzoylhalogenid.

Friedel-Crafts-reaktionerne kan gennemføres ved at forblende ca. 1 molækvivalent af den tilsvarende imidazol-2-on med ca. 1 molækvivalent til ca. 10 molækvivalenter, men fortrinsvis mellem ca. 3 og ca. 6 molækvivalenter, af
 35 en Lewis syre-katalysator i et hensigtsmæssigt opløsningsmiddel, f.eks. petroleumsether, chloreret carbonhydrid såsom carbontetrachlorid, ethylenchlorid, 1,1,2,2-tetrachlorethan,

methylenchlorid eller chloroform, en chloreret aromatisk forbindelse såsom 1,2,4-trifluorbenzen eller o-dichlorbenzen, carbondisulfid eller nitrobenzen. Det foretrukne opløsningsmiddel er 1,1,2,2-tetrachlorethan (der ofte blot kaldes 5 tetrachlorethan). Ca. 1 molækvivalent til ca. 10 molækvivalenter, men fortrinsvis ca. 1 molækvivalent, af den tilsvarende benzoylforbindelse tilsættes, fortrinsvis dråbevis, til blandingen af imidazol-2-ol, Lewis syre og opløsningsmiddel, og reaktionen tillades at forløbe i tidsrum fra ca. 1/2 10 time til op til ca. 10 timer, men fortrinsvis mellem ca. 1 og ca. 5 timer, hvilket afhænger af reaktanterne, opløsningsmidlet og temperaturen, der kan være fra ca. -78°C til ca. +150°C, men fortrinsvis er fra ca. 0°C til ca. 100°C, og helst på ca. 85°C. Den herved fremkomne benzoylimidazol-2-on 15 kan isoleres fra reaktionsblandingen ved en hvilken som helst indenfor teknikken kendt metode, men fortrinsvis ved at lække reaktionsblandingen med isvand eller vand efterfulgt af neutralisation med vandig natriumbicarbonat eller en anden svag base efterfulgt af fjernelse af produktet ved 20 filtrering eller ekstraktion med organiske opløsningsmidler, typisk ethanol, hvorpå opløsningsmidlet fjernes. Rensning gennemføres typisk ved chromatografi på silicagel eller ved standard omkrystallisationsmetoder.

Lewis syre-katalysatorer som er velegnede til brug 25 ved de her beskrevne Friedel-Crafts-reaktioner, er f.eks. en Brønsted-syre såsom en phosphorsyre, svovlsyre, halogensubstitueret eddikesyre, såsom chloreddikesyre eller trifluoreddikesyre, eller et metalhalogenid såsom et borhalogenid, zinkchlorid, zinkbromid, kobberchlorid, jern(III)bromid, 30 jern(III)chlorid, mercurichlorid, mercurochlorid, antimonbromid, antimonchlorid, titan(IV)bromid, titan(IV)chlorid, titan(III)chlorid, aluminiumbromid eller fortrinsvis aluminiumchlorid, phosphortrichlorid og phosphorpentachlorid.

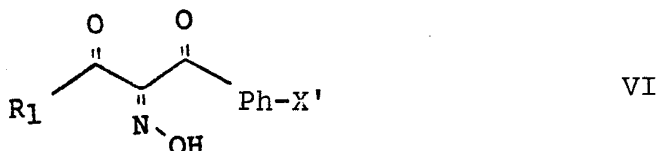
Når det ønskes, kan det ene eller begge nitrogenato- 35 merne i imidazol-2-on-ringen substitueres med en alkylgruppe ved en hvilken som helst inden for teknikken kendt metode. Sådanne indbefatter omsætningen af hensigtsmæssige forbin-

delser med formlen I, hvori R er hydrogen, med en base og et alkyleringsmiddel i nærværelse af et ikke-reaktivt opløsningsmiddel. Baser til denne reaktion kan f.eks. være et hydrid såsom natriumhydrid eller calciumhydrid eller et alkoxid såsom natriumethoxid. Alkyleringsmidler til denne reaktion er f.eks. et alkylhalogenid såsom methyliodid eller et dialkylsulfat såsom dimethylsulfat. Velegnede ikke-reaktive opløsningsmidler er f.eks. dimethylformamid (DMF) eller dimethylsulfoxid (DMSO). Reaktionen tillades at forløbe i et tidsrum fra ca. 1 minut til ca. 10 timer, og temperaturen kan være fra ca. 0°C til ca. 100°C, men fortrinsvis på ca. 25°C. Når det ønskes, at kun det ene af imidazol-2-on-nitrogenatomerne substitueres med en alkylgruppe, omsættes den tilsvarende benzoylimidazol-2-on med formlen I, hvori R er hydrogen, med en ca. 1 til ca.10 molærækvivalentmængde af en base, idet der fortrinsvis benyttes ca. 1 molækvivalent, og med ca. 1 molækvivalent af et alkyleringsmiddel. Under anvendelse af denne metode fås begge mulige monoalkylerede nitrogenisomere. Disse isomere kan adskilles ved inden for teknikken i og for sig velkendte metoder såsom ved fraktioneret krystallisation, fraktioneret destillation eller chromatografi. Når det ønskes, at begge nitrogenatomerne i imidazol-2-on-ringen alkylsubstitueres, omsættes den tilsvarende imidazol-2-on med formlen I, hvori R er hydrogen med ca. 2 til ca. 10 molækvivalenter af en base, idet der fortrinsvis anvendes ca. 2 molækvivalenter, og fra ca. 2 til ca. 10 molækvivalenter af et alkyleringsmiddel, idet der fortrinsvis benyttes ca. 2 molækvivalenter.

Alkalimetal-, jordalkalimetal-, overgangsmetal- eller hovedgruppemetal-baseadditionssalte af imidazol-2-onerne ifølge opfindelsen kan fremstilles ud fra et tilsvarende metalsalt, f.eks. et alkoxid, såsom natriumethoxid eller kaliumethoxid, eller et hydrid såsom calciumhydrid. Disse reaktioner kan gennemføres med eller uden opløsningsmiddel. Hensigtsmæssige opløsningsmidler er f.eks. lavere alkoholer såsom methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol eller n-butanol eller dimethylformamid (DMF). Imidazol-2-onen og

basen tillades at reagere i ca. 1 minut til ca. 24 timer, men fortrinsvis i ca. 1 time, hvilket afhænger af reaktanterne og temperaturen, der kan være fra ca. -78°C til ca. $+150^{\circ}\text{C}$, men fortrinsvis er fra ca. 0°C til ca. 25°C .

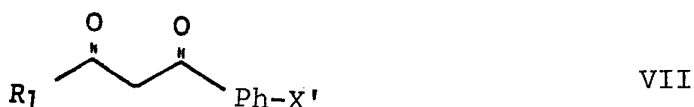
- 5 Aminodioxoforbindelserne med formlen III kan fremstilles ved reduktion af den tilsvarende oxim med formlen



10

hvor R_1 og $\text{Ph-X}'$ er som ovenfor defineret under formlen IV. Disse oximer reduceres ved en hvilken som helst velegnet metode, som er alment kendt inden for teknikken, såsom katalytisk i surt alkoholisk medium, f.eks. i ethanol/saltsyre over en passende ædelmetalkatalysator såsom palladium på trækul eller med zink eller tin i eddikesyre/eddikesyreanhydridopløsning.

- 20 Oximerne med formlen VI kan fremstilles ved en hvilken som helst indenfor teknikken kendt metode såsom ved nitrosering af den tilsvarende dioxoforbindelse med formlen VII



25

- f.eks. med en vandig opløsning af natriumnitrit tilsat til en eddikesyreopløsning af en forbindelse med formlen VII ved ca. 0°C i ca. 1 til ca. 5 timer.

Forbindelserne med den almene formel I kan anvendes ved behandlingen af hjertesvigt, herunder hjertesvigt ved overbelastning, baglæns hjertesvigt, ligefrem hjertesvigt, hjertesvigt i venstre forkammer eller hjertesvigt i højre forkammer eller ved behandlingen af en hvilken som helst anden tilstand, der kræver styrkelse af hjertes virkning med et cardiotonikum.

35

Anvendeligheden af forbindelserne med formlen I som cardiotonika kan bestemmes ved at indgive prøveforbindelsen (0,01 til 10 mg/kg) intravenøst, intraperitonealt, intraduodenalt eller intragastrisk i et hensigtsmæssigt bæremedium til en bastardhund (af det ene eller det andet køn). Prøvehundene anæsthetiseres og gøres rede ved at isolere en hensigtsmæssig arterie (f.eks. lårarterie eller halspulsåre) og vene (f.eks. en lårvene eller en udvendig halsvene), idet der indføres polyethylenkatetere fyldt med 0,1% heparin-Na til hensigtsmæssigt at registrere arterieblodtryk og indgive forbindelser. Brystet åbnes ved at opskære brystbenet ved midtlinien eller ved et indsnit i venstre side i mellemrummet ved 5. ribben, og der anlægges en pericardial vugge for at understøtte hjertet. En Walton-Brodie trykmåler sutureres til det højre eller venstre forkammer for at overvåge den myocardiale sammentrækskraft. En elektromagnetisk strømningssonde kan anbringes rundt om roden af aortas udmunding til at måle hjerteydelsen minus coronarblodstrømmen. Hjertesvigt fremkaldes ved at indgive natriumpentobarbital (20 til 40 mg/kg) efterfulgt af en kontinuerlig infusion af 1 til 2 mg/kg/min eller propranolol-hydrochlorid (4 mg/kg) efterfulgt af en kontinuerlig infusion af 0,18 mg/kg til blodet, som overskyller hjertet. Efter indgivelse af det ene eller det andet af disse stærke depressionsmidler stiger trykket dramatisk i højre arterie, og hjerteydelsen går alvorligt ned. Fjernelse af disse virkninger indicerer cardiotonisk aktivitet hos prøveforbindelsen.

Forbindelserne kan indgives på forskellig måde til at opnå den ønskede virkning. Forbindelserne kan indgives alene eller i form af farmaceutiske præparater til patienten under behandling, enten oralt eller parenteralt, dvs. intravenøst eller intramuskulært. Den indgivne mængde forbindelse vil variere med patienten, hjertesvigtets alvorlighed og indgivelsesmåden.

Til oral eller parenteral indgivelse er den cardiotonisk effektive mængde forbindelse fra ca. 0,1 mg/kg patientlegemsvægt pr. dag og op til ca. 500 mg/kg patientlegemsvægt

pr. dag, men udgør fortrinsvis fra ca. 0,10 mg/kg patientlegemsvægt pr. dag og op til ca. 200 mg/kg patientlegemsvægt pr. dag.

Til oral indgivelse kan en enhedsdosis indeholde
5 f.eks. fra 1,0 til 750 mg aktiv bestanddel, men fortrinsvis fra ca. 10 til ca. 250 mg af den aktive bestanddel. Til parenteral indgivelse kan en enhedsdosis indeholde f.eks. fra 5 til 500 mg af den aktive bestanddel, men fortrinsvis fra 10 til 250 mg. Gentagne daglige indgivelser af forbindelserne kan være ønskelige og vil variere med patientens
10 tilstand og med indgivelsesmåden.

Således som her anvendt skal udtrykket "patient" forstås som varmblodede dyr, fugle, såsom høns og kalkuner samt pattedyr, såsom primater, herunder mennesker, får,
15 heste, okser, køer og tyre, grise, hunde, katte, rotter og mus.

Til oral indgivelse kan forbindelserne tilberedes som faste eller flydende præparater, såsom kapsler, piller, tabletter, drageer, pulvere, opløsninger, suspensioner eller
20 emulsioner. De faste enhedsdosisformer kan være kapsler, der f.eks. kan være af den almindelige gelatintype, der f.eks. indeholder smøremidler og indifferente fyldstoffer såsom lactose, saccharose og majsstivelse. Ved en anden udførelsesform kan forbindelserne med den almene formel I
25 tabletteres med konventionelle tabletbaser såsom lactose, saccharose og majsstivelse i kombination med bindemidler såsom acaciegummi, majsstivelse eller gelatine, desintegreringsmidler, såsom kartoffelstivelse eller alginsyre og et smøremiddel såsom stearinsyre eller magnesiumstearat.

30 Til parenteral indgivelse kan forbindelserne indgives som injicerbare doser af en opløsning eller suspension af forbindelsen i et fysiologisk acceptabelt fortyndingsmiddel sammen med en farmaceutisk bærer, der kan være en steril væske såsom vand, alkoholer, olie og andre acceptable organiske opløsningsmidler, med eller uden tilsætning af overfladeaktivt middel og andre farmaceutisk acceptable tilsætningsstoffer. Illustrative olier, der kan anvendes i disse

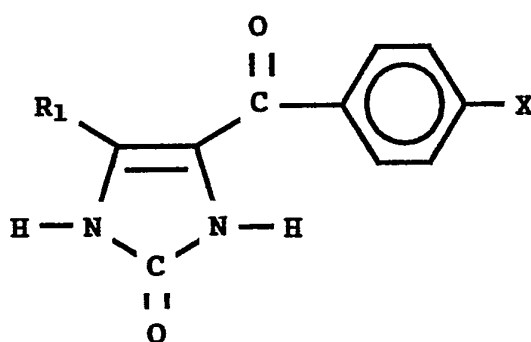
præparater, er olier af mineralsk, animalsk, vegetabilsk eller syntetisk oprindelse, f.eks. jordnøddeolie, sojabønneolie og jordolie. I almindelighed foretrækkes vand, saltvand, vandig dextrose og dermed beslægtede sukkeropløsninger, ethanol og glycoler såsom propylenglycol eller polyethylen-
glycol eller 2-pyrrolidon som flydende bærere, navnlig til injicerbare opløsninger.

Forbindelserne kan indgives i form af en depotinjektion eller et implantat-præparat, der kan tilberedes på en sådan måde, at det tillader forsinket frigivelse af den aktive bestanddel. Den aktive bestanddel kan presses til pellets eller små cylindre og implanteres subkutant eller intramuskulært som depotinjektioner eller implantater. Til implantater kan anvendes indifferente materialer såsom bi-
nedbrydelige polymere eller syntetiske siliconer, f.eks. "Silastic"®, som er en silicone-kautsjuk, der markedsføres af Dow-Corning Corporation.

Den cardiotoniske virkning og varighed af den inotrope virkning af forbindelserne ifølge opfindelsen i sammenligning med den kendte sammenligningsforbindelse Enoximons virkning fremgår af de nedenstående tabeller I og II:

25

30



35

Tabel I

5	Forbindelse	R ¹	X	Nødvendig dosis (mg/ kg, i.v.) til 30% forøgelse af hjertets kontraktil styrke
	MDL 28.833	-C ₂ H ₅	imidazol-2-yl	0,026
10	MDL 19.772	-C ₂ H ₅	-CONH ₂	0,052
	Enoximon	-CH ₃	-SCH ₃	0,217

15

Tabel II

20	Forbindelse	R ¹	X	Dosis (mg/kg)	Varighed (min.) af inotrop virkning	af
	MDL 19.807	-CH ₃	-CONH ₂	1	22	
	MDL 19.806	-C ₂ H ₅	-COOH	1	47	
	Enoximon	-CH ₃	-SCH ₃	3	12	

25

De følgende eksempler tjener i øvrigt til nærmere at illustrere opfindelsen.

Eksempel 1

30 4-(4-Carboxybenzoyl)-5-propyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on

Til 100 ml 6 normal saltsyre tilsættes 5,0 gram (0,19 mol) 4-(4-cyanobenzoyl)-5-propyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on. Blandingen omrøres og holdes under tilbagesvaling i 20 timer. Afdampningen af opløsningsmidlet giver den i over-

35 skriften angivne forbindelse.

Eksempel 24-(4-Carboxamidobenzoyl)-5-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on

5 Til 100 mg koncentreret svovlsyre sættes 10 gram
(0,044 mol) 4-(4-cyanobenzoyl)-5-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on. Blandingen omrøres ved 60°C i 5 timer, afkøles og hældes derefter på 1 kg is. Det herved fremkomne faste stof indsamles, vaskes med vand og omkrystalliseres fra ethanol, hvilket giver den i overskriften anførte forbindelse.

10

15

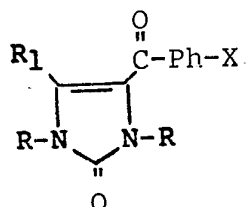
20

25

P a t e n t k r a v

1. 1,3-Dihydro-4-benzoyl-2H-imidazol-2-oner, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

5



(I)

hvor i grupperne R er ens eller forskellige og er hydrogen, eller C₁-C₄-alkyl, R₁ er hydrogen eller C₁-C₄-alkyl, Ph betyder phenyl, og X er en substituent valgt blandt carboxyl, carboxamido -CONR₁R₁, hvor R₁ er defineret som ovenfor, og imidazol-2-yl, eller er salte deraf med farmaceutisk acceptable baser.

15 2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at begge R-grupperne er hydrogen.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R₁ er ethyl eller methyl.

20 4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at X er carboxy eller carboxamido.

5. Forbindelse ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at den er 4-(4-carboxybenzoyl)-5-ethyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on.

25 6. Forbindelse ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at den er 4-(4-carboxamidobenzoyl)-5-ethyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on.

7. Middel til behandling af hjertesvigt hos patienter, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en cardiotonisk effektiv mængde af en forbindelse ifølge krav 1, fortrinsvis sammen med gængse præparationshjælpemidler.

30