

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)(51) Int. Cl.⁴
C07O 233/70(45) 공고일자 1989년04월05일
(11) 공고번호 특1989-0000765

(21) 출원번호	특1982-0000933	(65) 공개번호	특1983-0009046
(22) 출원일자	1982년03월14일	(43) 공개일자	1983년12월17일
(30) 우선권 주장	240889 1981년03월05일 미국(US) 314312 1981년10월23일 미국(US)		
(71) 출원인	메렐 다우 파마슈티칼스 인코포레이티드 조세프 지. 템플, 제이 알. 미합중국 45215 오하이오 신시내티 이. 갈브레이스 로오드 2110		
(72) 발명자	데이지, 리차드 시. 미합중국 45242 오하이오 신시내티 웨도우힐 웨이 7825 팔로폴리, 프랭크 피. 미합중국 45242 오하이오 신시내티 반슬리 코트 9893 웬틀러, 리차드 에이. 미합중국 45242 오하이오 신시내티 포레스트 글렌 드라이브 9874 그리사, 제이.마아틴 프랑스공화국 스트라스보 67000, 방 팽 꼬월러 루 9		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 박병석 (책자공보 제1534호)

(54) 아로일이미다졸론 및 그의 제조방법

요약

내용 없음.

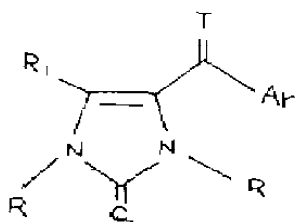
명세서

[발명의 명칭]

아로일이미다졸론 및 그의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식 I의 1, 3-디하이드로-2H-이미다졸-2-온 및 그의 산염기 부가염의 제조방법에 관한 것이다.



(I)

상기식에서 Q 및 T는 각각 산소원자 또는 2가의 황원자이며, R은 수소, 저급알킬, 저급 알카노일 또는 벤조일을 나타내며, R₁은 수소 또는 저급알킬을 나타내고, Ar은 임의 치환된 피리딜, 피릴, 티에닐, 푸라닐 또는 임의 치환된 페닐을 나타낸다. 단, Q의 T가 모두 산소원자인 경우에 Ar은 티에닐, 푸라닐 또는 임의로 치환된 페닐일 수 없다. 이러한 화합물은 심부전증 치료에서 강심제로서 유용하다. 본 출원은 1981년 3월 5일자 출원된 계류중의 미합중국 특허원 제240,889호의 연속출원이다.

본 발명은 아로일이미다졸론 및 강심제로서의 그 용도에 관한 것이다.

여기에서 사용된 “저급알킬”에는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄의 알킬 즉, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 3급-부틸이 포함된다.

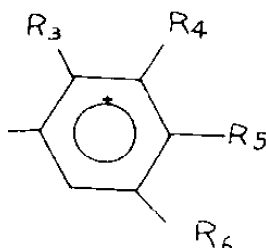
여기에서 사용된 “저급알콕시”에는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시 즉, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 및 3급-부톡시가 포함된다.

여기에서 사용된 “저급알킬티오”에는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄의 알킬티오로 예를들면

메틸티오, 이소프로필티오 및 n-부틸티오가 포함된다.

여기에서 사용된 “할로겐”에는 불소, 염소 또는 브롬이 포함되며, 용어 “저급알카노일”은 아세틸, 프로피오닐, n-부틸 또는 이소부틸과 같은 탄소수 1 내지 4의 직쇄 및 측쇄 알카노일 그룹을 나타낸다.

여기에서 사용된 “임의 치환된 페닐”에는 하기일반식을 의미한다.

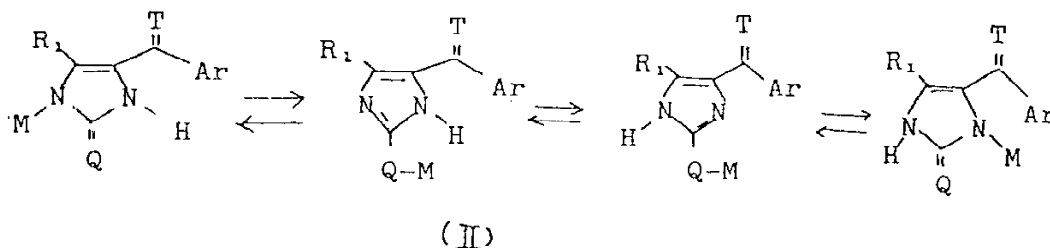


상기식에서, R_3 는 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 저급알킬티오를 나타내고, R_4 , R_5 및 R_6 는 각각 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 저급알킬티오를 나타내며, 인접된 R_3 , R_4 , R_5 및 R_6 기는 함께 하나 또는 둘의 메틸기로 임의 치환된 메틸렌디옥시기일 수 있다.

여기에서 사용된 “피리딜”에는 2-, 3- 및 4-피리딜이 포함된다. 본 발명의 화합물의 피리딜환 상에서의 임의 치환체는 피리딘 환의 어떤 탄소 원자에도 부착될 수 있다. 피리딜환상의 임의 치환체는 저급알킬, 할로겐, 저급알콕시 또는 저급알킬티오기이다.

여기에서 사용된 “푸라닐”에는 2-푸라닐 및 3-푸라닐이 포함된다. “티에닐”에는 2-티에닐 및 3-티에닐이 포함된다. “피릴”에는 2-(1H-피릴) 및 3-(1H-피릴)이 포함된다.

R_1 이 수소인 일반식 I 화합물은 산성이며 일반식 II의 약제학적으로 활성인 염기 부가염을 제조할 수 있다.



상기식에서 Ar , Q , T 및 R_1 은 전술된 바와 같고 M 은 약제학적으로 허용할 수 있는 알칼리 금속이온(예를들면 나트륨 또는 칼륨 이온), 알칼리 토금속이온(예를들면 나트륨 또는 마그네슘이온), 전이 금속(예를들면 아연 또는 철이온), 또는 주족 금속이온(예를들면 알루미늄이온)을 나타낸다. 일반적으로 약제학적으로 허용할 수 있는 염기 부가염은 물 및 여러가지의 친수성 용매에서 더 잘 용해하는 결정성 물질이며 그의 유리산과 비교시 용점이 더 높다.

Ar 이 피리딜인 일반식 I 화합물은 약제학적으로 활성인 약제학적으로 활성인 무기 및 유기산과의 산 부가염을 제조할 수 있다. 적당한 염을 형성하는 무기산의 예에는 염산, 하이드로브롬산, 황산 및 인산이며, 나트륨 모노하이드로겐 오르토포스페이트 및 칼륨 하이드로겐 설페이트와 같은 산 금속염이 포함된다. 적당한 염을 형성하는 유기산의 예에는 모노, 디 및 트리카복실산이 포함된다. 그러한 산의 예는 아세트산, 글리콜산, 젖산, 파이루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐 아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산 및 메탄 설폰산과 2-하이드록시에탄 설폰산과 같은 설폰산이다. 그러한 염을 수화된 형태 또는 무수형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 이러한 화합물의 산부가염은 물 및 여러가지의 친수성 유기용매에 용해되는 결정성 물질이며 그의 유리 염기와 비교시 용점이 더 높고 화학적 안정성이 증가된다.

상기 일반식 I의 본 발명 화합물은 1, 3-디하이드로-4-피콜리노일-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-니코티노일-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-벤조일-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-티에닐로일-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-푸라노일-2H-이미다졸-2-온 및 1, 3-디하이드로-4-피리딜-2H-이미다졸-2-온이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 R_1 이 수소이고 Q 및 T 가 각각 산소원자이고 Ar 이 피리딜인 일반식 I 화합물이며, 더욱 바람직한 본 발명의 화합물은 R_1 이 수소, 메틸 또는 에틸인 일반식 I 화합물이다.

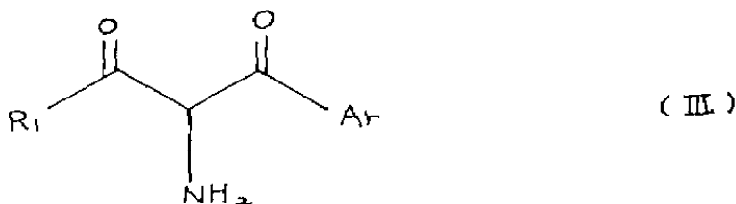
본 발명의 가장 바람직한 화합물은 Ar 이 비치환된 4-피리딜인 일반식 I 화합물이다.

일반식 I 화합물의 예는 하기와 같다. 1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온 : 4-[3-(n-부틸티오)이소니코티노일]-1, 3-디하이드로-5-메틸-2H-이미다졸-2-온 : 4-(2-브로모이소니코티노일)-1, 3-디하이드로-5-메틸-2H-이미다졸-2-온 : 4-[2-(n-부틸)이소니코티노일]-1, 3-디벤조일-1, 3-디하이드로-5-(이소프로필)-2H-이미다졸-2-온, 하이드로클로라이드 : 4-(n-부틸)-1, 3-디하이드로-5-(3-메틸이소니코티노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디아세틸-1, 3-디하이드로-4-[2-(에틸티오)이

소니코티노일)]-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-[3-(n-프로폭시)이소니코티노일]-2H-이미다졸-2-온, 나트륨염 ; 1, 3-디하이드로-4-니코티노일-2H-이미다졸-2-온 ; 4-(2-클로로니코티노일)-1, 3-디하이드로-5-메틸-2H-이미다졸-2-온 ; 4-(4-브로모니코티노일)-1, 3-디하이드로-5-에틸-2H-이미다졸-2-온 ; 4-(n-부틸)-1, 3-디하이드로-1, 3-디메틸-5-(5-프로오로니코티노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 4-(6-클로로니코티노일)-1, 3-디하이드로-5-(n-프로필)-2H-이미다졸-2-온, 나트륨염 ; 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(2-에틸니코티노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-[4-(이소부틸티오)니코티노일]-5-(n-프로필)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-이소부틸-5-(5-메틸니코티노일)-2H-이미다졸-2-온, 하이드로브로마이드 ; 4-(6-에틸니코티노일)-1, 3-디하이드로-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(2-이소프로폭시니코티노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-(5-에톡시니코티노일)-5-메틸-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-(6-메톡시니코티노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-피콜리노일-2H-이미다졸-2-온 ; 4-(3-클로로피콜리노일)-1, 3-디하이드로-5-에틸-2H-이미다졸-2-온 ; 4-(4-브로모피콜리노일)-1, 3-디하이드로-1, 3-디메틸-5-메틸-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-(5-플루오로피콜리노일)-5-이소프로필-2H-이미다졸-2-온 ; 4-(6-브로모피콜리노일)-1, 3-디하이드로-5-메틸-2H-이미다졸-2-온 ; 4-[3-(n-부틸)피콜리노일]-1, 3-디하이드로-2H-이미다졸-2-온, 하이드로클로라이드 ; 4-(n-부틸)-1, 3-디하이드로-5-[4-(메틸티오)피콜리노일]-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(에틸피콜리노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-(6-메틸피콜리노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-(3-에톡시피콜리노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-(4-이소프로폭시피콜리노일)-5-에틸-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-메틸-5-(5-메톡시피콜리노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-(6-에톡시피콜리노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-이소부틸-5-(2-티에닐)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(3-푸라노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4[2-(1H-피로일)]-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-메틸-5-[4-메톡시(티오벤조일)]-2H-이미다졸-2-온 ; 4-[2-클로로(티오벤조일)]-1, 3-디하이드로-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-[3, 4-메틸렌디옥시(티오벤조일)]-2H-이미다졸-2-온 ; 및 4-(2, 3-디에틸벤조일)-1, 3-디하이드로-5-에틸-2H-이미다졸-2-온.

일반적으로 본 발명의 화합물은 이 분야에 공지된 유사한 기술에 의해 제조할 수 있다.

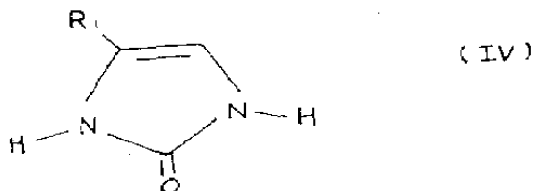
특히, T가 산소원자이고 R이 수소인 일반식 I의 이미다졸-2-온 유도체는 일반식 III의 아미노디케톤을 시아네이트 또는 티오시아네이트염 바람직하게는 나트륨 또는 칼륨 시아네이트 또는 티오시아네이트와 반응시켜 제조할 수 있다.



상기식에서 R₁ 및 Ar은 전술된 바와 같다. 이 반응은 1몰당량의 적당한 아미노디케톤을 약 1 내지 약 5몰당량, 바람직하게는 1몰 당량의 시아네이트 또는 티오시아네이트 염과 적당한 용매중에서 혼합하여 실시한다. 반응은 반응물질, 용매 및 약 0° 내지 약 100°C의 온도(바람직하게는 약 80°C)에 따라 약 5분 내지 약 10시간 수행한다. 이 반응에 적당한 용매로는 물 또는 수혼화성 용매(예를들면 아세트산과 같은 유기산, 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜, 테트라하이드로푸란 또는 p-디옥산과 같은 에테르)와 같은 불활성 용매이다. 바람직하게는 어떤 비수용성 용매를 물과 혼합한다. 바람직한 용매는 물이다.

이 반응생성물은 상응하는 나트륨 또는 칼륨염으로 전환시키고 희염산과 같은 무기산이나 이산화탄소로 재침전시키는 것과 같은 어떤 공지의 공정에 의해서도 분리할 수 있다.

Q와 T가 각각 산소원자이고 R이 수소인 일반식 I 화합물은 일반식 IV의 1, 3-디하이드로-2H-이미다졸-2-온을 프리델-크래프트 아실화하여 제조할 수 있다.



상기식에서 R₁은 일반식 I에서 정의한 바와 같다. 아실화제로는 임의 치환된 아로일 할라이드 바람직하게는 임의 치환된 아로일 클로라이드 즉 임의 치환된 피리도일 클로라이드, 벤조일클로라이드, 푸라닐클로라이드, 티에노일클로라이드 또는 피로일클로라이드이다.

본 발명의 프리델-크래프트 반응은 적절한 이미다졸-2-온 약 1몰 당량과 약 1몰 당량 내지 10몰 당량 바람직하게는 약 3몰 당량 내지 약 6몰 당량의 루이스산 촉매를 적절한 용매 예를들면 석유 에테르, 염소화된 탄화수소(예를들면 사염화탄소, 에틸렌클로라이드, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 메틸렌클로라이드 또는 클로로포름), 염소화된 방향족(예를들면 1,2,4-트리-클로로벤젠 또는 o-디클로로벤젠), 이황화탄소 또는 니트로벤젠 중에서 전 혼합하여 수행한다. 바람직한 용매는 1,1,2,2-테트라클로로에탄 (테트라클로로에탄)이다. 약 1몰 당량 내지 약 10몰 당량 바람직하게는 약 1몰 당량의 적당한 아로일 화합물을 이미다졸-2-온, 루이스산 및 용매 혼합물에 적가하고 반응물, 용매 및 약 -78

° 내지 150℃(바람직하게는 0° 내지 약 100℃ 가장 바람직하게는 약 85℃)의 온도에 따라 0.5 내지 약 10시간 바람직하게는 1 내지 5시간 반응을 진행시킨다. 결과의 아로일 이미다졸-2-온을 어떤 적당한 공지의 공정에 의해 바람직하게는 빙수 또는 물로 반응혼합물을 냉각시키고 중탄산나트륨 수용액 또는 다른 약염기로 중화시키고 계속하여 여과하여 생성물을 분리하거나 유가용매(에탄올)로 추출하여 용매를 제거시키므로서 반응혼합물로부터 분리할 수 있다. 실리카겔 상에 크로마토그래프하여 정제한다.

여기에서 기술하는 프리델-크래프트 반응에서 사용하는 적당한 루이스 산 촉매는 예를들면 금속(예를들면 알루미늄, 세륨, 동, 철, 몰리브덴, 텅스텐 또는 아연), 브론스테드산(예를들면 인산, 황산, 설펡산, 또는 하이드로할로산 예를들면 염산 또는 하이드로브롬산, 할로겐 치환된 아세트산 예를들면 클로로아세트산 또는 트리플루오로아세트산), 또는 금속 할라이드(예를들면 보론 할라이드, 염화아연, 브롬화아연, 염화베릴륨, 염화구리, 브롬화제이철(III), 염화제이철(III), 염화제이수은(II), 염화제일수은(I), 안티몬브로마이드, 안티몬클로라이드, 티타늄(IV)브로마이드, 티타늄(IV)클로라이드, 티타늄(III)클로라이드, 알루미늄 브로마이드 또는 바람직하게는 알루미늄 클로라이드)이다.

T가 2가의 황원자인 것을 원한다면 T가 산소인 일반식 I의 상응하는 아로일이미다졸-2-온을 오황화인 P_2S_5 과 공지의 공정으로 반응시킨다. 이 반응은 적당한 용매와 함께 T가 산소원자인 아로일이미다졸-2-온 약 1몰 당량과 약 1 내지 약 5몰 당량, 바람직하게는 약 1몰 당량의 P_2S_5 를 혼합하여 시행한다. 이 반응은 반응물, 용매 및 약 25℃ 내지 약 125℃ 바람직하기로는 약 80℃인 반응온도에 따라 약 1 내지 10시간 바람직하게는 약 5시간 진행시킨다. 이 반응의 적당한 용매로는 어떤 불활성 용매 예를들면 테트라하이드로푸란, p-디옥산, 벤젠, 톨루엔 또는 피리딘이다. 바람직한 용매는 톨루엔이다.

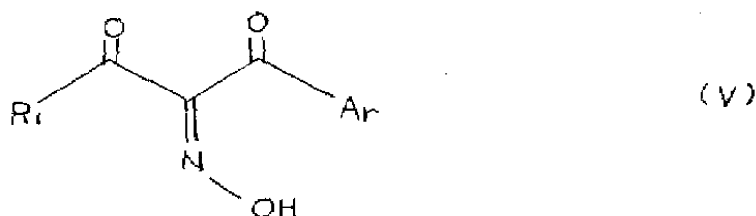
경우에 따라 이미다졸-2-온 환의 질소원자 하나 또는 둘다는 어떤 공지의 방법에 의해 알킬기로 치환될 수 있다. 그러한 방법에는 R0이 수소인 일반식 I의 화합물을 불활성 용매 존재하에서 염기 및 알킬화제와 반응시키는 것이 포함된다. 이 반응에 적당한 염기로는 예를들면 나트륨 하이드라이드 또는 칼슘 하이드라이드와 같은 하이드라이드 또는 나트륨 에톡사이드와 같은 알콕사이드이다. 이 반응에 적당한 알킬화제로는 예를들면 메틸 아요다이드와 같은 알킬할라이드나 디메틸설페이트와 같은 디알킬설페이트이다. 적당한 불활성 용매로는 예를들면 디메틸포름아미드(DMF) 또는 디메틸설펡사이드(DMSO)이다. 반응은 약 1분 내지 약 10시간 진행시키고 온도는 약 0℃ 내지 약 100℃ 바람직하게는 약 25℃이다. 이미다졸-2-온 질소원자중 하나만 알킬기로 치환되기를 원한다면 적당한 아로일이미다졸-2-온을 약 1몰 당량 내지 약 10몰 당량의 염기 바람직하게는 약 1몰 당량의 염기와 약 1몰 당량의 알킬화제와 반응시킨다. 이 공정을 이용하면 결과적으로 가능한 모노알킬화된 질소이성체 둘다다 생성된다. 이러한 이성체는 분별결정, 분별증류 또는 크로마토그래프와 같은 통상의 공지의 공정에 의해 분리할 수 있다. 이미다졸-2-온 환의 질소원자 둘다다 알킬로 치환되기를 원한다면 적절한 이미다졸-2-온을 약 2몰 당량 내지 약 10몰 당량 바람직하게는 약 2몰 당량 염기와 약 2몰 당량 내지 약 10몰 당량 바람직하게는 약 2몰 당량의 알킬화제와 반응시킨다.

필요시 이미다졸-2-온 환의 질소원자를 어떤 적당한 공지의 방법에 의해 알카노일 또는 벤조일기로 치환시킬 수 있다. 그러한 방법에는 R0이 수소인 일반식 I의 이미다졸-2-온을 아실 할라이드 바람직하게는 아세틸클로라이드, n-프로파노일 클로라이드, 이소프로파노일 클로라이드 또는 벤조일 클로라이드와 같은 아실 클로라이드와 반응시키는 것이 포함된다. 아실 할라이드를 사용하는 아실화 반응은 통상 형성되는 어떤 하이드로할라이드를 제거하기 위해 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 산 스폰지를 사용한다. 또한 상응하는 산 무수물을 아실할라이드 대신에 사용할 수 있다. 아실화 반응은 통상 용매를 가하지 않고 수행하지만 어떤 불활성 용매 예를들면 석유에테르 ; 클로로포름, 메틸렌클로라이드 또는 사염화탄소와 같은 염소화된 탄화수소 ; 이황화탄소 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 또는 p-디옥산과 같은 에테르성 용매 또는 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 방향족 용매를 사용하여 수행할 수 있다. 반응은 약 1시간 내지 약 20시간 바람직하게는 약 5시간 진행시키며 온도는 약 0° 내지 약 200℃ 바람직하게는 약 135℃이다.

본 발명의 이미다졸-2-온의 알칼리금속, 알카리토금속, 전이금속 또는 주족금속 염기와 염의 부가염은 상응하는 금속염 예를들면 나트륨 에톡사이드 또는 칼륨 에톡사이드와 같은 알콕사이드나 칼슘 하이드라이드와 같은 하이드라이드로부터 제조할 수 있다. 이러한 반응은 용매 존재하 또는 부재하에서 수행한다. 적당한 용매로는 예를들면 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, n-프로판올 또는 n-부탄올과 같은 저급알콜 또는 디메틸포름아미드(DMF)이다. 이미다졸-2-온과 염기는 반응물 및 약 -78 내지 150℃ 바람직하게는 0℃ 내지 약 25℃인 반응온도에 따라 약 1분 내지 약 24시간 바람직하게는 약 1 시간 반응을 진행시킨다.

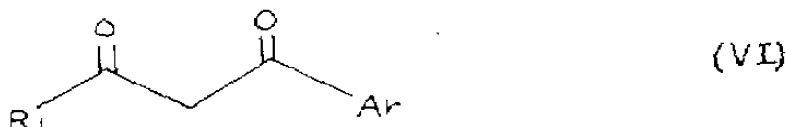
Ar이 피리딜인 일반식 I 화합물의 산부가염은 일반식 I 화합물을 적당한 무기 또는 유기산으로 처리하는 것과 같은 통상의 방법으로 제조할 수 있다. 예를들면 1 내지 10몰 당량의 산을 1몰 당량의 일반식 I 화합물에 -5° 내지 80℃ 통상 실온에서 가하고 0.1 내지 5시간 동안 반응을 진행시킨다. 이러한 반응은 용매 존재하 또는 부재하에서 수행할 수 있다. 적당한 용매로는 예를들면 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, n-프로판올 또는 n-부탄올과 같은 저급알콜 또는 물이다.

일반식 III의 아미노디케톤은 일반식 V의 옥심을 환원시켜 제조할 수 있다.



상기식에서 R₁과 Ar은 일반식 I에서 정의한 바와 같다. 이러한 옥심은 적당한 공지의 방법에 의해 예를들면 산성 알콜성 매체중에서(예를들면 에탄올 염산) 팔라듐/목탄과 같은 적당한 귀금속 촉매상에서 촉매적으로 또는 아세트산/아세트산 무수물 용액중에서 아연 또는 주석으로 환원시킨다.

일반식 V의 옥심은 어떤 적당한 공지의 방법에 의해 예를들면 일반식 VI의 디케톤을 니트로소화하여 제조할 수 있다.



상기식에서 R₁과 Ar은 일반식 I에서 정의한 바와 같다.

적당한 니트로소화 반응은 오.토슬러의 “유기반응” VII, 327-377 페이지에 검토되어 있다.

아로일클로라이드 즉 피리딜, 벤조일, 피로일, 티에노일 및 푸라닐 클로라이드 뿐만 아니라 일반식 IV의 화합물은 공지되어 있거나 유사한 표준기술로 용이하게 제조할 수 있다.

일반식 I 화합물은 울혈성 심부전, 후퇴성(backward)심부전, 촉진성(forward)심부전, 좌심실 심부전 또는 우심실 심부전을 포함한 심부전 처치에 또는 강심제로 심장 작용을 강화시킬 필요가 있는 어떤 병의 처치에 사용될 수 있다. 여러가지 면에서 이러한 화합물은 디기탈리스-유사 작용을 갖고 있다.

강심제로서 일반식 I 화합물의 용도는 피검 화합물을 (0.1 내지 10mg/kg) 몽그렐 개에게 적당한 방법으로 정맥내로, 복강내로, 십이지장내로 또는 위장내로 투여하여 결정할 수 있다. 피검개를 마취시키고 동맥(예를들면 대퇴부 또는 경동맥)과 정맥(예를들면 대퇴부 또는 외부 경정맥)을 분리해내고, 동맥 혈압을 기록하고 화합물을 투여할 수 있도록 0.1% 헤파린-나트륨으로 채운 폴리에틸렌 카테테르를 각각 넣는다. 중앙선에서 흉골을 절개하거나 왼쪽 5번째 늑골사이 공간을 절단하여 흉부를 절개하고 심장을 지탱시키기 위해 삼장주위에 이피가(cradle)를 만든다. 심근 수축력을 검사하기 위해 월튼-브로디 스트레인 게이지(strain gage)를 우심실 또는 좌심실에 봉합한다. 보다 적은 관상 혈류의 심박출량을 측정기 위해 전자기유출소식자를 상행 동맥근(根)근처에 둘 수 있다. 나트륨 펜토바비탈(20 내지 40mg/kg) 또는 프로프라나놀 하이드로클로라이드(3mg/kg)을 심장에 환류하는 혈액에 투여하여 심부전을 유도한다. 이러한 심장 억제제중의 하나를 투여하면 오른쪽 동맥압을 상당히 증가하고 심박출은 상당히 억제된다. 피검화합물에 의한 반대 효과는 강심 작용을 지시해준다.

원하는 효과에 도달키 위해 여러가지 방법으로 화합물을 투여할 수 있다. 화합물 자체나 약제학적 제제형태로 하여 경구 또는 비경구(정맥주사 또는 근육주사)로 처치할 환자에게 투여할 수 있다. 투여할 화합물의 양은 환자, 심부전증 정도 및 투여 양상에 따라 다르다.

경구 또는 비경구 투여에 있어서 화합물의 강심 유효량은 하루에 환자 체중 kg당 0.01mg 내지 약 500mg까지이며 바람직하게는 하루에 환자체중 kg당 0.03mg 내지 약 200mg이다.

경구 투여에 있어서 단위 용량은 예를들면 활성성분 1.5 내지 500mg 바람직하게는 활성성분 10 내지 100mg 함유할 수 있다. 비경구 투여에 있어서 단위 용량은 예를들면 활성성분 5 내지 50mg 함유할 수 있다. 화합물을 매일 반복 투여하는 것이 바람직하며 환자의 증상 및 투여 양상에 따라 다르다.

여기에서 사용한 환자란 온혈동물 예를들면 조류(예를들면 닭, 칠면조) 및 포유류(예를들면, 사람, 영장류의 동물, 양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 쥐 및 생쥐)를 뜻한다.

경구 투여에 있어서 화합물을 고체 또는 액체 제제 예를들면 캡셀, 환제, 정제, 트로키제, 산제, 액제, 현탁제 또는 유제로 제제화할 수 있다. 고체 단위 용량형은 예를들어 활탁제와 불활성 충전제 예를들면 유당, 서당 및 옥수수 전분을 함유한 통상의 젤라틴 형태인 캡셀일 수 있다. 또한 일반식 I 화합물은 유당, 서당 및 옥수수 전분과 같은 통상의 정제 기제와 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제, 감자 전분 또는 알긴산과 같은 붕해제, 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 활탁제와 혼합하여 정제로 만들 수 있다.

비경구 투여에 있어서 화합물은 계면활성제 및 기타의 약제학적으로 허용되는 부형제를 가하거나 가하지 않고 물 및 오일과 같은 멸균 액체인 약제학적 담체와 함께 생리학적으로 허용할 수 있는 희석제 내에서 화합물을 현탁시키거나 액체 형태로 한 주사 용량형으로서 투여할 수 있다. 이 제제에 사용할 수 있는 오일은 석유, 동물, 식물 또는 합성기원의 오일로 예를들면 낙화생유, 콩기름 또는 광유이다. 일반적으로, 물, 식염수, 포도당 및 유사한 당수용액, 에탄올 및 글리콜(예를들면 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜)이 액체 담체 특히 주사용 용액에 바람직하다.

활성화합물을 서서히 방출하도록 제제화시킨 데포우(depot) 주사형태나 이식 제제 형태로 화합물을

투여할 수 있다. 활성화합물을 펠레트(pellet)나 소형의 실린더에 압축시켜서 데포우 주사나 이식으로서 피하로 또는 근육내로 주입시킬 수 있다. 이식은 생체분해 될 수 있는 폴리머나 합석실리콘 예를 들면, 다우-코닝 코포레이션에서 제조한 실라스탁, 실리콘 고무와 같은 불활성 물질을 사용할 수 있다.

하기의 실시예는 본 발명 화합물의 제조와 용도를 설명해준다.

[실시예 1]

1, 3-디하이드로-4-에틸-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온

3.0g(27밀리몰)의 1, 3-디하이드로-4-에틸-2H-이미다졸-2-온과 4.74g (27밀리몰)의 이소니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드를 함유하는 100 ml의 테트라클로로에탄 혼합물중에 21.3g(160밀리몰)의 염화 알루미늄을 가한다. 이 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 교반하고 물로 냉각시킨다. 이 용액에 탄산수소나트륨을 가하여 중화시키고 이 현탁액을 여과한다. 잔유물을 에탄올로 세척하고 여액을 모아 증발 건조시킨다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 표제 화합물을 수득한다. 융점 260 내지 263℃

이소니코티노일 클로라이드 대신 2-브로모이소니코티노일 클로라이드, 3-클로로이소니코티노일 클로라이드, 3-메틸 이소니코티노일 클로라이드, 2-에톡시이소니코티노일 클로라이드, 3-푸라노일 클로라이드, 또는 2-(1H-피로일)클로라이드의 이소니코티노일 클로라이드를 각각 사용하여 상기 공정을 진행하면 4-(2-브로모-이소니코티노일)-1, 3-디하이드로-5-에틸-2H-이미다졸-2-온 ; 4-(3-클로로이소니코티노일)-1, 3-디하이드로-5-에틸-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(3-메틸이소니코티노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-(2-에톡시이소니코티노일)-5-에틸-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(3-푸라노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 또는 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-[2-(1H-피로일)]-2H-이미다졸-2-온이 각각 수득된다.

1, 3-디하이드로-4-에틸-2H-이미다졸-2-온 대신 1, 3-디하이드로-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-이소부틸-2H-이미다졸-2-온 또는 1, 3-디하이드로-4-(n-프로필)-2H-이미다졸-2-온을 각각 사용하여 실시예 1의 공정을 수행하면, 1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-이소부틸-5-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온 ; 또는 1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-5-(n-프로필)-2H-이미다졸-2-온이 각각 수득된다.

[실시예 2]

1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-5-메틸-2H-이미다졸-2-온

80ml의 테트라클로로 에탄중에 3.87g(39.5밀리몰)의 1, 3-디하이드로-4-메틸-2H-이미다졸-2-온 및 7g(39.5밀리몰)의 이소니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드를 가하고 여기에 염화 알루미늄 (26g, 194밀리몰)을 가한후 85℃에서 3시간 동안 교반한다. 반응혼합물로부터 테트라클로로에탄을 경사시키고 잔유물을 물로 냉각시킨 후 탄산수소 나트륨을 가하여 중화시킨다. 이 현탁액을 여과하고 여액을 증발건조시킨다. 실리카겔상에서 크로마토그래피시키면 표제화합물이 수득된다. 융점 295 내지 296℃

$C_{10}H_9N_3O_2$ 에 대한 분석,

계산치 : C ; 59.10, H ; 4.46, N ; 20.68

실측치 : C ; 59.00, H ; 4.45, N ; 20.23

[실시예 3]

1, 3-디하이드로-4-에틸-5-니코티노일-2H-이미다졸-2-온

8.85g(50밀리몰)의 니코티노일 클로라이드 하이드로 클로라이드와 5.6g(50밀리몰)의 1, 3-디하이드로-4-에틸-2H-이미다졸-2-온을 함유하는 100ml의 테트라클로로에탄 혼합물을 잘 교반하면서 22g(164밀리몰)의 염화알루미늄을 가한다. 이 혼합물을 85℃에서 2시간 가열하고 물로 처리한다. 이 용액을 탄산수소나트륨으로 중화시키고 여과한 후 건조시킨다. 실리카겔상에서 크로마토그래피시키면 표제 화합물이 수득된다. 융점 219 내지 221℃

$C_{11}H_{11}N_3O_2$ 에 대한 분석,

계산치 : C ; 60.81, H ; 5.10, N ; 19.34

실측치 : C ; 60.50, H ; 5.19, N ; 19.47

니코티노일 클로라이드 대신 2-클로로니코티노일 클로라이드, 4-브로모니코티노일 클로라이드, 5-플루오로니코티노일 클로라이드, 2-에틸니코티노일 클로라이드, 4-이소부틸니코티노일 클로라이드, 5-메틸니코티노일 클로라이드, 6-메톡시니코티노일 클로라이드, 피콜리노일 클로라이드, 4-브로모피콜리노일 클로라이드, 6-플루오로피콜리노일클로라이드, 3-메틸피콜리노일 클로라이드, 5-(n-부틸)피콜리노일 클로라이드, 4-이소프로폭시피콜리노일 클로라이드, 또는 3-푸라노일 클로라이드를 각각 사용하여 실시예 3의 반응을 진행시키면, 4-(2-클로로-니코티노일)-1, 3-디하이드로-5-에틸-2H-이미다졸-2-온, 4-(4-브로모니코티노일)-1, 3-디하이드로-5-에틸-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(5-플루오로니코티노일)-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(2-에틸니코티노일)-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(4-이소부틸-니코티노일)-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(5-메틸니코티노일)-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(6-메톡시니코티노일)-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-피콜리노일-2H-이미다졸-2-온, 4-(4-브로모피콜리노일)-1, 3-디하이드로-5-에틸-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(6-플루오로피콜리노일)-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(3-메틸피콜리노일)-2H-이미다졸-2-온, 4-[5-

(n-부틸)-피콜리노일]-1, 3-디하이드로-5-에틸-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(4-이소프로폭시피콜리노일)-2H-이미다졸-2-온 ; 또는 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(3-푸라노일)-2H-이미다졸-2-온이 각각 수득된다.

[실시예 4]

1, 3-디아세틸-1, 3-디하이드로-4-에틸-5-[2-메톡시(티오벤조일)]-2H-이미다졸-2-온

100ml의 톨루엔중에 10g의 1, 3-디아세틸-1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(2-메톡시벤조일)-2H-이미다졸-2-온 및 20g의 포스포러스 펜타설파이드를 분산시킨다. 이 혼합물을 6시간 동안 환류시키고 용매를 증발시키면 표제화합물이 수득된다.

1, 3-디아세틸-1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(2-메톡시벤조일)-2H-이미다졸-2-온 대신, 1, 3-디하이드로-4-(4-플루오로벤조일)-5-메틸-2H-이미다졸-2-온 ; 1, 3-디하이드로-4-메틸-5-[4-(메틸티오)벤조일]-2H-이미다졸-2-온 ; 또는 1, 3-디하이드로-4-이소프로필-5-(2-티에노일)-2H-이미다졸-2-온을 각각 사용하여 실시예 4의 반응을 진행시키면, 1, 3-디하이드로-4-[4-플루오로(티오벤조일)]-5-메틸-2H-이미다졸-2-온 ; 또는 1, 3-디하이드로-4-메틸-5-[4-메틸티오(티오벤조일)]-2H-이미다졸-2-온, 1, 3-디하이드로-4-이소프로필-5-(티에닐-티오카보닐)-2H-이미다졸-2-온이 각각 수득된다.

[실시예 5]

1, 3-디하이드로-4-메틸-5-벤조일-2H-이미다졸-2-티온

9.8g의 2-아미노-1-페닐-1, 3-부타디온을 함유하는 200ml의 1N HCl중에 14.5g의 칼륨 티오시아네이트를 가한다. 이 용액을 증기욕상에서 30분간 가온한후 냉각시킨다. 고체의 표제 화합물을 알콜로부터 재결정시킨다. 융점 : 268 내지 269℃

2-아미노-1-페닐-1, 3-부타디온 대신 2-아미노-1-(2, 3-메틸렌디옥시페닐)-1, 3-펜타디온 ; 2-아미노-4-메틸-1-[2-(1H-피릴)]-1, 3-펜타디온 ; 또는 2-아미노-1-(4-피리딜)-1, 3-헥사디온을 사용하여 상기와 동일한 반응을 실시하면, 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(2, 3-메틸렌디옥시벤조일)-2H-이미다졸-2-티온 ; 1, 3-디하이드로-4-이소프로필-5-[2-(1H-피로일)]-2H-이미다졸-2-티온 ; 또는 1, 3-디하이드로-4-프로일-5-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-티온이 각각 수득된다.

[실시예 6]

1, 3-디하이드로-4-(4-메톡시벤조일)-5-메틸-2H-이미다졸-2-티온

1.77g의 2-아미노-1-(4-메톡시페닐)-1, 3-부타디온을 함유하는 100ml의 1N HCl중에 1.66g이 칼륨 티오시아네이트를 가한다. 이 용액을 증기욕상에서 30분간 가온한후 냉각시킨다. 표제 화합물이 고체 물질로 분리된다. 융점 200℃

[실시예 7]

1, 3-디하이드로-4-에틸-5-[3, 4-디플루오로(티오벤조일)]-2H-이미다졸-2-티온

10g의 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-(3, 4-디플루오로-벤조일)-2H-이미다졸-2-티온을 함유하는 톨루엔과 포스포러스 펜타설파이드를 환류온도에서 5시간 가열한다. 용매를 증발시키면 표제 화합물이 수득된다.

[실시예 8]

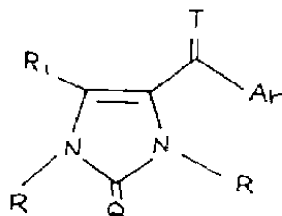
1, 3-디하이드로-4-메틸-5-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온(RMI 19,214), 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온(RMI 19,205), 및 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-니코티노일-2H-이미다졸-2-온(RMI 19,198)의 심장혈관계 작용

개를 나트륨 펜토바르비탈(35mg/kg, i.v)로 마취시키고 인위적으로 호흡시킨다. 전신혈압을 측정하기 위하여 대퇴골 동맥 및 정맥에 캐눌라하고 약물을 각각 주사한다. 흉부를 절개하고 심수축력을 측정하기 위하여 왈톤-브로디(Walton-Brodie) 스트레인 게이지 마취를 좌심실에 병합한다. 심박동수는 남(II) 심전도로 측정한다. 모든 측정치는 폴리그래프상에 계속적으로 기록된다. RMI 19,198, RMI 19,205, RMI 19,214를 정맥 주사하면 모든 경우에 심박출량, 심박동수가 증가하는 반면, 전신혈압은 저하된다. 이들 효과중에서 특히 심박출량의 증가가 개개의 약물의 가장 주된 효과이다. 심박출량을 30% 증가시키는 RMI 19,198, RMI 19,205, RMI 19,214의 정맥주사량은 각각 0.16mg/kg, 0.04mg/kg, 0.13mg/kg이다. 이에 비해 심박동수를 15% 증가시키는 화합물의 양은 각각 3.5mg/kg, 1.5mg/kg, 6mg/kg이다. 주어진 최고용량에서 RMI 19,198(3mg/kg, i.v.), RMI 19,205(1mg/kg, i.v.) 및 RMI 19,214(1mg/kg, i.v)는 전신혈압을 각각 11%, 10% 및 4% 밖에 감소시키지 않는다.

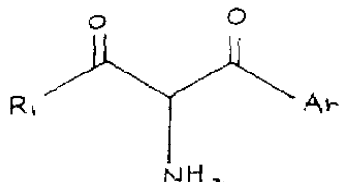
(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(III)의 아미노케톤을 시아네이트 또는 티오시아네이트염과 반응시키고, 경우에 따라 T가 산소원자인 생성물을 오후화인과 반응시켜 T가 이가의 황 원자인 화합물을 수득하고, 경우에 따라 R이 수소인 생성물을 아실 할라이드 또는 알킬화제와 반응시켜 R이 수소 이외의 기인 화합물을 수득하고, 경우에 따라 수득한 생성물을 금속 염기염 또는 무기 또는 유기산과 반응시켜 약제학적으로 허용될 수 있는 염을 생성시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용될 수 있는 염을 제조하는 방법.



(I)

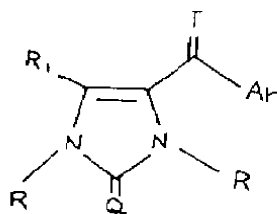


(III)

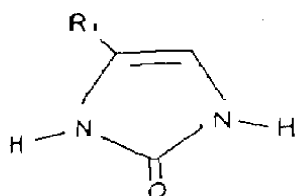
상기식에서, Q 및 T는 각각 산소원자 또는 이가의 황원자이며, R은 수소, 저급알킬, 저급알카노일 또는 벤조일이며, R₁은 수소 또는 저급알킬이며, Ar은 임의 치환된 피리딜, 피릴, 티에닐, 푸라닐 또는 임의 치환된 페닐이나, 단, Q 및 T가 모두 산소원자인 경우에 Ar은 티에닐, 푸라닐 또는 임의 치환된 페닐일 수 없고, 또한 R₁이 메틸인 경우에 Ar는 비치환된 3-피리딜일 수 없다.

청구항 2

일반식(IV)의 이미다졸-2-온을 루이스산 촉매 존재하에서 아로일 할라이드와 반응시키고, 경우에 따라 T가 산소원자인 생성물을 오황화인과 반응시켜 T가 이가의 황원자인 화합물을 수득하고, 경우에 따라 R이 수소인 생성물을 아실 할라이드 또는 알킬화제와 반응시켜 R이 수소 이외의 기인 화합물을 수득하고, 경우에 따라 수득된 화합물을 금속 염기염 또는 무기 또는 유기산과 반응시켜 약제학적으로 허용될 수 있는 염을 생성시킴을 특징으로 하여, Q가 산소원자인 일반식(I)의 아로일 이미다졸-2-온 및 그의 약제학적으로 허용될 수 있는 염을 제조하는 방법.



(I)



(IV)

상기식에서, Q는 산소원자이고, T는 산소원자 또는 이가의 황원자이며, R₁은 수소, 저급알킬이며, R은 수소, 저급알킬, 저급알카노일 또는 벤조일이며, Ar은 임의 치환된 피리딜, 피릴, 티에닐, 푸라닐 또는 임의 치환된 페닐이나, 단, Q 및 T가 모두 산소원자인 경우에 Ar은 티에닐, 푸라닐 또는 임의로 치환된 페닐일 수 없고, 또한, R₁이 메틸인 경우 Ar는 비치환된 3-피리딜일 수 없다.

청구항 3

제1항에 있어서, R이 수소이고, Q 및 T가 각각 산소원자인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, Ar이 저급알킬, 할로겐 또는 저급알콕시로 임의 치환된 2- 또는 4-피리딜인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, R₁이 수소, 메틸 또는 에틸인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, Ar이 저급알킬, 할로겐 또는 저급알콕시로 임의 치환된 4-피리딜인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, R₁이 수소, 메틸 또는 에틸인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜이고, R이 수소이며, R₁이 수소인 1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온을 제조하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜이고, R이 수소이며, R₁이 메틸인 1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-5-메틸-2H-이미다졸-2-온을 제조하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜이고, R이 수소이며, R₁이 에틸인 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온을 제조하는 방법.

청구항 12

제2항에 있어서, R이 수소이고, Q 및 T가 각각 산소원자인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, Ar이 저급알킬, 할로겐 또는 저급알콕시로 임의 치환된 2- 또는 4-피리딜인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, R₁이 수소, 메틸 또는 에틸인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, Ar이 저급알킬, 할로겐 또는 저급알콕시로 임의 치환된 4-피리딜인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, R₁이 수소, 메틸 또는 에틸인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜인 화합물을 제조하는 방법.

청구항 18

제2항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜이고, R이 수소이며, R₁이 수소인 1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온을 제조하는 방법.

청구항 19

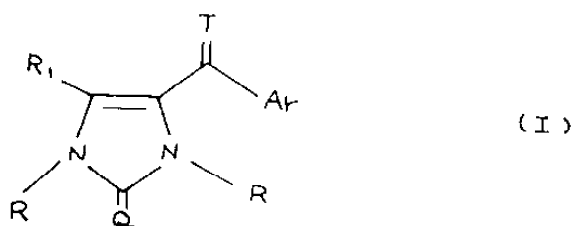
제2항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜이고, R이 수소이며, R₁이 메틸인 1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-5-메틸-2H-이미다졸-2-온을 제조하는 방법.

청구항 20

제2항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜이고, R이 수소이며, R₁이 에틸인 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온을 제조하는 방법.

청구항 21

하기일반식(I)의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 이의 산염기부가염.



상기식에서, Q 및 T는 각각 산소원자 또는 이가의 황원자이며, R은 수소, 저급알킬, 저급알카노일 또는 벤조일이며, R₁은 수소 또는 저급알킬이며, Ar은 임의 치환된 피리딜, 피릴, 티에닐, 푸라닐

또는 임의 치환된 페닐이나, 단, Q 및 T가 모두 산소원자인 경우, Ar은 티에닐, 푸라닐 또는 임의 치환된 페닐일 수 없으며, 또한 R₁이 메틸인 경우, Ar은 비치환된 3-피리딜일 수 없다.

청구항 22

제21항에 있어서, R₀이 수소이며, Q 및 T가 각각 산소원자인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, Ar이 저급아릴, 할로겐 또는 저급알콕시로 임의 치환된 2- 또는 4-피리딜인 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, R₁이 수소, 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 25

제22항에 있어서, Ar이 저급알킬, 할로겐 또는 저급알콕시로 임의 치환된 4-피리딜인 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, R₁이 수소, 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜인 화합물.

청구항 28

제21항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜이고, R₀이 수소이고, R₁이 수소인 1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온인 화합물.

청구항 29

제21항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜이고, R₀이 수소이며, R₁이 메틸인 1, 3-디하이드로-4-이소니코티노일-5-메틸-2H-이미다졸-2-온인 화합물.

청구항 30

제21항에 있어서, Ar이 비치환된 4-피리딜이며, R₀이 수소이고, R₁이 에틸인 1, 3-디하이드로-4-에틸-5-이소니코티노일-2H-이미다졸-2-온인 화합물.