



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 31 714 T2 2007.09.06

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 244 446 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 31 714.5

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/33432

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 984 123.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/039773

(86) PCT-Anmeldetag: 06.12.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 07.06.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.10.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 02.11.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 06.09.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 235/02 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

169130 P 06.12.1999 US

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:

LUENGO, I. GlaxoSmithKline, Juan, Collegeville,  
PA 19426, US; DUFFY, J. GlaxoSmithKline, Kevin,  
Collegeville, PA 19426, US; PRICE, T.  
GlaxoSmithKline, Alan, Collegeville, PA 19426,  
US; ZHANG, Lihua GlaxoSmithKline, Collegeville,  
PA 19426, US

(54) Bezeichnung: THROMBOPOIETIN-MIMETIKA

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Diese Erfindung betrifft Thrombopoietin-(TPO)-Mimetika und ihre Verwendung als Promotoren der Thrombopoese und Megakaryozytopoese.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Megakaryozyten sind aus Knochenmark stammende Zellen, die für die Produktion von Blutplättchen im Kreislauf verantwortlich sind. Obwohl sie < 0,25% der Knochenmarkzellen in den meisten Arten umfassen, haben sie das mehr als 10-fache des Volumens typischer Markzellen. Siehe Kuter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 11104–11108 (1994). Megakaryozyten erfahren einen als Endomitose bekannten Prozeß, durch den sie ihre Kerne vervielfältigen, aber keine Zellteilung erfahren, und führen dadurch zu polyploiden Zellen. Als Reaktion auf eine verringerte Blutplättchenzahl erhöht sich die Endomitoserate, höherploide Megakaryozyten werden gebildet, und die Anzahl an Megakaryozyten kann bis zu 3-fach zunehmen. Siehe Harker, J. Clin. Invest. 47: 458–465 (1968). Im Gegensatz nimmt die Endomitoserate als Reaktion auf eine erhöhte Blutplättchenzahl ab, geringer ploide Megakaryozyten werden gebildet, und die Anzahl an Megakaryozyten kann um 50% abnehmen.

**[0003]** Der genaue physiologische Rückkopplungsmechanismus, durch den die Masse an Blutplättchen im Kreislauf die Endomitoserate und Anzahl an Knochenmarkmegakaryozyten reguliert, ist unbekannt. Es wird jetzt angenommen, daß der an der Vermittlung dieses Rückkopplungskreises beteiligte thrombopoetische Faktor im Kreislauf Thrombopoietin (TPO) ist. Insbesondere wurde gezeigt, daß TPO der humorale Hauptregulator in Situationen ist, die Thrombozytopenie involvieren. Siehe z.B. Metcalf, Nature 369: 519–520 (1994). Es wurde in mehreren Studien gezeigt, daß TPO die Blutplättchenzahlen erhöht, die Blutplättchengröße erhöht und die Isotopenaufnahme in Blutplättchen von Empfängertieren erhöht. Spezifisch wird angenommen, daß TPO die Megakaryozytopoese auf mehrere Weisen beeinflußt: (1) es erzeugt Zunahmen der Megakaryozystengröße und -zahl; (2) es erzeugt eine Zunahme des DNA-Gehalts in Form von Polyploidie in Megakaryozyten; (3) es erhöht die Megakaryozyten-Endomitose; (4) es erzeugt eine erhöhte Reifung von Megakaryozyten; und (5) es erzeugt eine Zunahme des Prozentanteils an Vorläuferzellen in Form von kleinen Acetylcholinesterase-positiven Zellen im Knochenmark.

**[0004]** Weil Blutplättchen (Thrombozyten) notwendig für die Blutgerinnung sind und ein Patient, wenn ihre Zahlen sehr gering sind, einem Todesrisiko wegen katastrophaler Blutung unterliegt, hat TPO eine potentielle nützliche Anwendung sowohl in der Diagnose als auch in der Behandlung von verschiedenen hämatologischen Störungen, zum Beispiel Krankheiten, die primär auf Blutplättchendefekten beruhen. Laufende klinische Versuche mit TPO haben gezeigt, daß TPO sicher an Patienten verabreicht werden kann. Zusätzlich haben neuere Studien eine Basis für die Projektion der Wirksamkeit der TPO-Therapie in der Behandlung von Thrombozytopenie und insbesondere von Thrombozytopenie geliefert, die aus Chemotherapie, Bestrahlungstherapie oder Knochenmarktransplantation als Behandlung von Krebs oder Lymphom resultiert. Siehe z.B. McDonald, Am. J. Ped. Hematology/Oncology 14: 8–21 (1992).

**[0005]** Das Gen, das TPO codiert, wurde kloniert und charakterisiert. Siehe Kuter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 11104–11108 (1994); Barley et al., Cell 77: 117–1124 (1994); Kaushansky et al., Nature 369: 568–571 (1994); Wendling et al., Nature 369: 571–574 (1994); und Sauvage et al., Nature 369: 533–538 (1994). Thrombopoietin ist ein Glycoprotein mit zwei besonderen Regionen, die durch eine potentielle Arg-Arg-Spaltstelle getrennt sind. Die Amino-terminale Region ist hochkonserviert im Menschen und in der Maus und hat eine gewisse Homologie mit Erythropoietin und Interferon-alpha und Interferon-beta. Die Carboxy-terminale Region zeigt eine weite Artendifferenz.

**[0006]** Die DNA-Sequenzen und codierten Peptidsequenzen für den humanen TPO-Rezeptor (TPO-R; auch als c-mpl bekannt) wurden beschrieben. Siehe Vigon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 5640–5644 (1992). TPO-R ist ein Mitglied der Hämatopoietin-Wachstumfaktor-Rezeptorfamilie, einer Familie, die durch eine gemeinsame Strukturkonstruktion der extrazellulären Domäne gekennzeichnet ist, einschließlich konservierter C-Reste im N-terminalen Teil und eines WSXWS-Motivs nahe der Transmembranregion. Siehe Bazan, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 87: 6934–6938 (1990). Hinweise, daß dieser Rezeptor eine funktionelle Rolle in der Hämatopoiese spielt, schließen Beobachtungen ein, daß seine Expression auf Milz, Knochenmark oder fötale Leber in Mäusen (siehe Souyri et al., Cell 63: 1137–1147 (1990)) und Megakaryozyten, Blutplättchen und CD34<sup>+</sup>-Zellen in Menschen beschränkt ist (siehe Methia et al., Blood 82: 1395–1401 (1993)). Ein weiterer Hin-

weis für TPO-R als Schlüsselregulator der Megakaryopoese ist die Tatsache, daß der Kontakt von CD34<sup>+</sup>-Zellen mit synthetischen Oligonukleotiden, die antisense zu TPO-R-RNA sind, signifikant das Auftreten von Megakaryozytenkolonien ohne Beeinflussung der erythroiden oder myeloiden Koloniebildung inhibiert. Einige Forscher postulieren, daß der Rezeptor als Homodimer funktioniert, ähnlich der Situation bei den Rezeptoren für G-CSF und Erythropoietin.

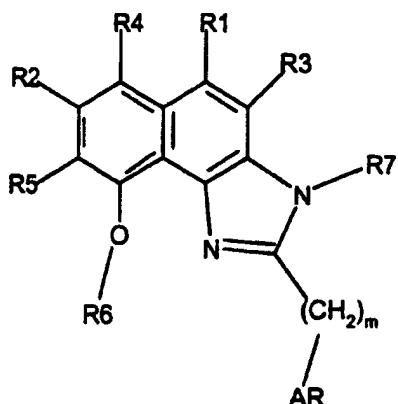
**[0007]** Die langsame Erholung von Blutplättchenspiegeln bei Patienten, die an Thrombozytopenie leiden, ist ein ernsthaftes Problem und hat zu Dringlichkeit in der Suche nach einem Blutwachstumsfaktoragonisten geführt, der die Blutplättchenregeneration beschleunigen kann.

**[0008]** Es wäre wünschenswert, Verbindungen bereitzustellen, die die Behandlung von Thrombozytopenie durch Wirkung als TPO-Mimetikum erlauben.

**[0009]** Wie hier offenbart wird, wurde unerwartet gefunden, daß bestimmte substituierte Naphthimidazol-Derivate wirksam als Agonisten des TPO-Rezeptors sind, sie sind hochwirksame TPO-Mimetika.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0010]** Ein erster Aspekt dieser Erfindung betrifft ein Medikament zur Verwendung in der Therapie, hergestellt unter Verwendung von und umfassend eine Verbindung mit der folgenden Formel (II):



worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Carbonsäure, Sulfonsäure, Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und Halogen besteht;

R<sup>6</sup> Wasserstoff ist;

R<sup>7</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl und substituiertem Alkyl besteht;

m 0 bis 3 ist; und

AR cyclisches oder polycyclisches aromatisches C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> ist, das gegebenenfalls 1 bis 3 Heteroatome enthält, mit der Maßgabe, daß dann, wenn C 3 ist, der aromatische Ring wenigstens 2 Heteroatome enthält, und dann, wenn C 4 ist, der aromatische Ring wenigstens ein Heteroatom enthält, und das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkyl, substituiertem Alkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl, substituiertem Cycloalkyl, substituiertem C<sub>1-12</sub>-Aryl, Aryloxy, -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, Hydroxy, Alkoxy, Cycloalkyl, Amino, Nitro, Cyano und Halogen besteht, worin

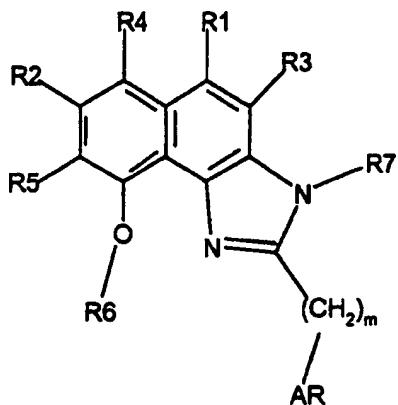
R<sup>11</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl, substituiertem Alkyl, substituiertem Cycloalkyl und substituiertem C<sub>1-12</sub>-Aryl besteht;

und worin mit dem Begriff "Alkyl" und in Derivaten davon eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette gemeint ist, die, wenn nicht anders definiert, 1 bis 12 Kohlenstoffatome hat; und pharmazeutisch akzeptable Salze, Hydrate, Solvate und Ester davon.

**[0011]** Bevorzugt unter den vorliegend erfundenen Verbindungen der Formel (II) sind diejenigen, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig aus Carbonsäure, Sulfonsäure, Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Halogen ausgewählt sind; R<sup>6</sup> Wasserstoff ist; R<sup>7</sup> aus Wasserstoff, Alkyl und substituiertem Alkyl ausgewählt ist; m 0 ist; und AR aus Naphthalin, Phenyl, Pyridin und Pyrazol ausgewählt ist und gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkyl, substituiertem Alkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl, substituiertem C<sub>1-12</sub>-Aryl, Hydroxy, Amino, -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, Alkoxy und Halogen besteht, worin R<sup>11</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl, substituiertem Alkyl, sub-

stituiertem Cycloalkyl und substituiertem C<sub>1-12</sub>-Aryl besteht; und pharmazeutisch akzeptable Salze, Hydrate, Solvate und Ester davon.

**[0012]** Ein zweiter Aspekt der Erfindung stellt eine Verbindung mit der folgenden Formel (IIA) bereit:



worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig aus Carbonsäure, Sulfonsäure, Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Halogen ausgewählt sind;

R<sup>6</sup> Wasserstoff ist;

R<sup>7</sup> aus Wasserstoff, Alkyl und substituiertem Alkyl ausgewählt ist; m 0 ist; und

AR aus Naphthalin, Phenyl, Pyridin und Pyrazol ausgewählt ist und gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkyl, substituiertem Alkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl, substituiertem C<sub>1-12</sub>-Aryl, Hydroxy, Alkoxy und Halogen besteht;

und worin mit dem Begriff "Alkyl" und in Derivaten davon eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette gemeint ist, die, wenn nicht anders definiert, 1 bis 12 Kohlenstoffatome hat; und pharmazeutisch akzeptable Salze, Hydrate, Solvate und Ester davon.

**[0013]** Die Verbindungen können in einem Verfahren zur Behandlung von Thrombozytopenie verwendet werden, das das Verabreichen einer wirksamen Menge einer TPO-mimetischen Verbindung der Formel (II) oder (IIA) an einen bedürftigen Patienten umfaßt.

**[0014]** Die vorliegende Erfindung betrifft auch den Befund, daß die Verbindungen der Formel (II) und (IIA) aktiv als Agonisten des TPO-Rezeptors sind.

**[0015]** In einem weiteren Aspekt der Erfindung werden neue Verfahren bereitgestellt, die nützlich in der Herstellung der vorliegend erfundenen TPO-mimetischen Verbindungen sind.

**[0016]** Eingeschlossen in der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die einen pharmazeutischen Träger und in den in der Erfindung beschriebenen Verfahren nützliche Verbindungen umfassen.

**[0017]** Die vorliegende Erfindung beschreibt auch Verfahren zur Koverabreichung der vorliegend erfundenen TPO-mimetischen Verbindungen mit weiteren Wirkstoffen.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

**[0018]** Bevorzugt unter den vorliegend erfundenen Verbindungen sind die folgenden Verbindungen; und ein dritter Aspekt der Erfindung stellt eine Verbindung bereit, die aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist: 2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid; 2-(3-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid; 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid; 2-(3-[3'-Methoxyphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid; 2-(3-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid; 2-(3-[4'-Fluorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid; 2-(3-[4'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid; 2-(3-[1'-Dibenzofuranyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid; 2-(3-[1'-Naphthalinyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;



2-(3-Phenyl-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[2'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Hydroxyphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Fluorophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[1'-Dibenzofuranyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[1'-Naphthalinyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Nitrophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-Phenyl-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[2'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Hydroxyphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Fluorophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[1'-Dibenzofuranyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[1'-Naphthalinyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Nitrophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-Phenyl-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat;  
 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat;  
 2-(1-[3,4-Dimethylphenyl]-3-methyl-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-9-hydroxy-3H-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat;  
 2-(1-Hydroxy-2-naphthalinyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat;  
 2-(2-Pyridinyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat;  
 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-Biphenyl-4-yl-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid,  
 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-4-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäuretrifluoracetat;  
 2-[3-(4-tert-Butylbenzyloxy)-phenyl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-[3-(3-Trifluormethylbenzyloxy)-phenyl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-[3-(3,4-Dimethylbenzyloxy)-phenyl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäurehydrochlorid;  
 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-4-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat;  
 2-(4-tert-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat;  
 9-Hydroxy-2-(3-phenoxyphenyl)-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat;  
 3-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonylamino]-benzoësäure;  
 1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonyl]-piperidin-3-carbonsäure;  
 (S)-1-[2-(3',4'-Dimethyl-biphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure;  
 ({1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-essigsäure;  
 (S)-2-({1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-propionsäure;  
 ({1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-methylamino)-essigsäure;  
 (S)-1-{1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure;  
 (S)-2-({1-[2-(4-tert-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-pentan-disäure;  
 2-[6-(4-tert-Butylphenyl)-pyridin-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(3,4-Dichlorphenyl)furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-Benzo[b]thiophen-2-yl-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 9-Hydroxy-2-[5-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 9-Hydroxy-2-[4-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;

2-[4-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-6-methoxybiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-6-fluor-biphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-4-fluorbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[6-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-Trifluormethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 9-Hydroxy-2-[5-(3-isopropylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 9-Hydroxy-2-[4-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 9-Hydroxy-2-[5-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(3,4-Dichlorphenyl)furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-Benzo[b]thiophen-2-yl-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-6-methoxybiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[6-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-4-fluorbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-Trifluormethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-6-fluor-biphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(4-tert-Butylphenyl)-pyridin-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[(2-Fluor-4-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[(2,5-Difluor-4-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[(4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(4-Trifluormethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(4-Trifluormethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Ethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Propylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Carboxy-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Cyano-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Fluor-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[1-(4-tert-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(3',4'-Difluorbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure; und  
 2-[3-(9H-Fluoren-2-yl)-phenyl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Hydrate, Solvate und Ester davon.

**[0019]** Mit dem Begriff "Aryl" wie hier verwendet ist, wenn nicht anders definiert, ein cyclischer oder polycyclischer aromatischer Ring gemeint, der 1 bis 14 Kohlenstoffatome enthält und gegebenenfalls 1 bis 5 Heteroatome enthält, mit der Maßgabe, daß dann, wenn die Anzahl der Kohlenstoffatome 1 ist, der aromatische Ring wenigstens 4 Heteroatome enthält, dann, wenn die Anzahl der Kohlenstoffatome 2 ist, der aromatische Ring wenigstens 3 Heteroatom enthält, dann, wenn die Anzahl der Kohlenstoffe 3 ist, der aromatische Ring wenigstens 2 Heteroatome enthält und dann, wenn die Anzahl der Kohlenstoffatome 4 ist, der aromatische Ring wenigstens ein Heteroatom enthält.

**[0020]** Mit dem Begriff "C<sub>1-12</sub>-Aryl" wie hier verwendet ist, wenn nicht anders definiert, Phenyl, Naphthalin, 3,4-Methylendioxyphenyl, Pyridin, Biphenyl, Chinolin, Pyrimidin, Chinazolin, Thiophen, Furan, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol und Tetrazol gemeint.

**[0021]** Mit dem Begriff "substituiert" wie hier verwendet ist, wenn nicht anders definiert, gemeint, daß die betroffene chemische Einheit einen oder mehrere Substituenten hat, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Hydroxalkyl, Alkoxy, Acyloxy, Alkyl, Amino, N-Acylamino, Hydroxy, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>C(O)OR<sup>6</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl und geschütztem -OH besteht, worin g 0-6 ist, R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Alkyl ist, n 0-2 ist und R<sup>7</sup> Wasserstoff oder Alkyl ist.

**[0022]** Mit dem Begriff "Alkoxy" wie hier verwendet ist -O-Alkyl gemeint, worin Alkyl wie hier beschrieben ist,

einschließlich -OCH<sub>3</sub> und -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

**[0023]** Mit dem Begriff "Cycloalkyl" wie hier verwendet ist, wenn nicht anders definiert, ein nicht-aromatisches, ungesättigtes oder gesättigtes, cyclisches oder polycyclisches C<sub>3-12</sub> gemeint.

**[0024]** Beispiele für Cycloalkyl- und substituierte Cycloalkyl-Substituenten wie hier verwendet schließen ein: Cyclohexyl, 4-Hydroxy-cyclohexyl, 2-Ethylcyclohexyl, Propyl-4-methoxycyclohexyl, 4-Methoxycyclohexyl, 4-Carboxycyclohexyl und Cyclopentyl.

**[0025]** Mit dem Begriff "Acyloxy" wie hier verwendet ist -OC(O)Alkyl gemeint, worin Alkyl wie hier beschrieben ist. Beispiele für Acyloxy-Substituenten wie hier verwendet schließen ein: -OC(O)CH<sub>3</sub>, -OC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und -OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>.

**[0026]** Mit dem Begriff "N-Acylamino" wie hier verwendet ist -N(H)C(O)Alkyl gemeint, worin Alkyl wie hier beschrieben ist. Beispiele für N-Acylamino-Substituenten wie hier verwendet schließen ein: -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und -N(H)C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>.

**[0027]** Mit dem Begriff "Aryloxy" wie hier verwendet ist -OC<sub>6-12</sub>-Aryl gemeint, worin C<sub>6-12</sub>-Aryl Phenyl, Naphthyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, Pyridyl oder Biphenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkyl, Hydroxylalkyl, Alkoxy, Trifluormethyl, Acyloxy, Amino, N-Acylamino, Hydroxy, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>C(O)OR<sup>6</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>, Nitro, Cyano, Halogen und geschütztem -OH besteht, worin g 0-6 ist, R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Alkyl ist, n 0-2 ist und R<sup>7</sup> Wasserstoff oder Alkyl ist. Beispiele für Aryloxy-Substituenten wie hier verwendet schließen ein: Phenoxy, 4-Fluorphenoxy und Biphenyloxy.

**[0028]** Mit dem Begriff "Heteroatom" wie hier verwendet ist Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel gemeint.

**[0029]** Mit dem Begriff "Halogen" wie hier verwendet ist ein Substituent gemeint, der aus Bromid, Iodid, Chlorid und Fluorid ausgewählt ist.

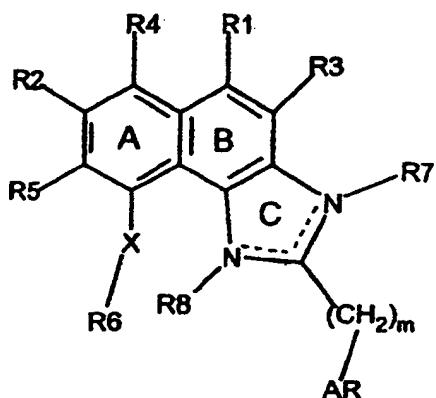
**[0030]** Mit dem Begriff "Alkyl" und Derivaten davon und in allen Kohlenstoffketten wie hier verwendet ist eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen gemeint. Beispiele für Alkyl-Substituenten wie hier verwendet schließen ein: -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> und -CH=CH<sub>2</sub>.

**[0031]** Mit dem Begriff "behandeln" und Derivaten davon wie hier verwendet ist die prophylaktische oder therapeutische Therapie gemeint.

**[0032]** Alle Veröffentlichungen, die ohne Beschränkung Patente und Patentanmeldungen einschließen, die in dieser Beschreibung zitiert sind, werden hier durch Verweis eingeführt, als ob sie vollständig wiedergegeben wären.

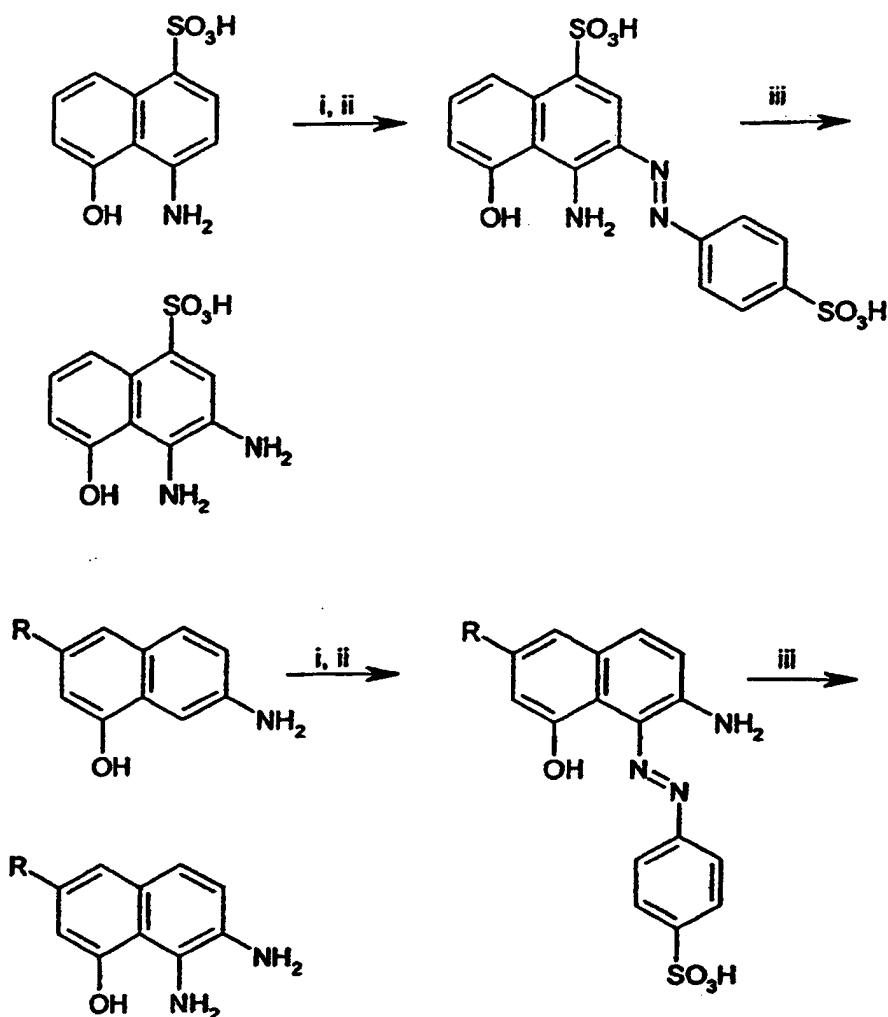
**[0033]** Verbindungen der Formel (II) sind in den pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung eingeschlossen und werden in den hier beschriebenen Verfahren verwendet. Wenn eine -COOH- oder -OH-Gruppe vorhanden ist, können pharmazeutisch akzeptable Ester, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Pivaloyloxymethyl und dgl. für -COOH und Acetat, Maleat und dgl. für -OH, und die fachbekannten Ester zur Modifizierung der Löslichkeits- oder Hydrolyseeigenschaften zur Verwendung als Formulierungen mit anhaltender Freisetzung oder Prodrug-Formulierungen eingesetzt werden.

**[0034]** Wie oben und durchgehend im Rest der Beschreibung und in den Ansprüchen verwendet werden die Ringe der Naphthimidazol-Derivate wie folgt numeriert:



[0035] Die Verbindungen der Formel (II) oder (IIA) werden analog zu den in den nachfolgenden Schemata 1 bis 3 gezeigten Verfahren hergestellt, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, m und AR wie in Formel (II) oder (IIA) definiert sind, und mit der Maßgabe, daß die "R", m oder AR-Substituenten keine Substituenten einschließen, die die Verfahren der Schemata 1 bis 3 undurchführbar machen. Alle Ausgangsstoffe sind kommerziell erhältlich oder werden leicht aus kommerziell erhältlichen Ausgangsstoffen durch die Fachleute hergestellt.

Schema 1

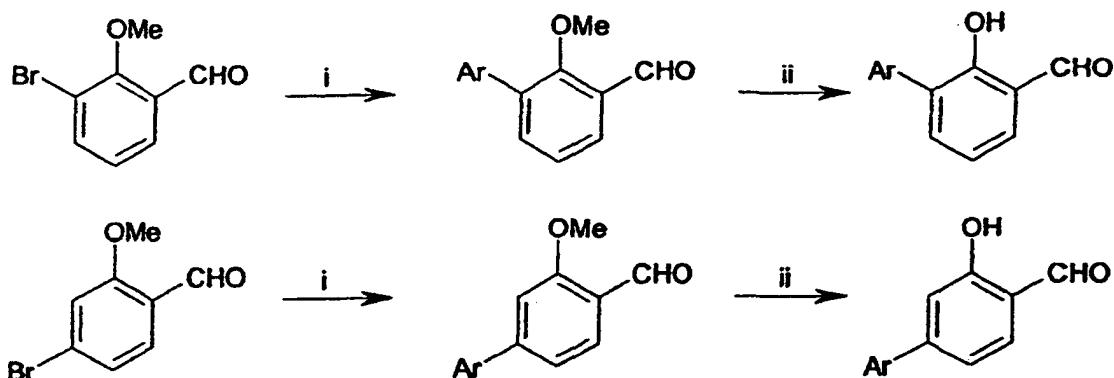


Wenn R = SO<sub>3</sub>H: i) 4-Amino-1-benzolsulfonsäure, NaNO<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Wasser; ii) HCl, Eis; iii) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, Wärme.  
Wenn R = CO<sub>2</sub>H: i) 4-Amino-1-benzolsulfonsäure, NaNO<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Wasser; ii) HCl, Eis; iii) SnCl<sub>2</sub>, aq. HCl, Wärme.

[0036] Schema 1 umreißt die Herstellung der in der Bildung der Verbindungen der Formel (II) oder (IIA) verwendeten Diamine wie in Schema 3 gezeigt. Die Diamino-Verbindungen werden durch Diazo-Kupplung von 4-Benzoldiazoniumsulfat mit der entsprechenden Aminohydroxynaphthalinsulfonsäure unter wäßrigen sauren

Bedingungen hergestellt. Die resultierenden Diazo-Verbindungen werden dann durch Natriumhydrogensulfit in Wasser reduziert, um die entsprechenden Diamine als ihre Dihydrochloridsalze zu liefern.

Schema 2

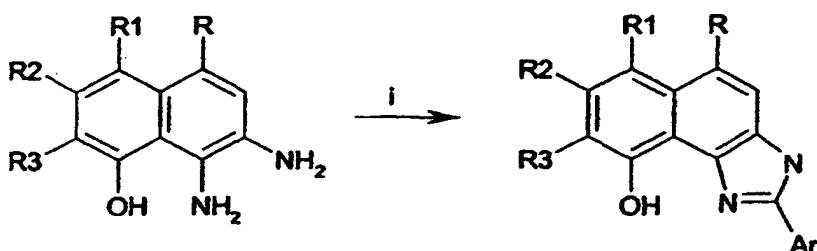


i)  $\text{ArB(OH)}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , Wasser,  $\text{Pd(PPh}_3\text{)}_4$ , Dioxan, Wärme; ii)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

**[0037]** Schema 2 umreißt die Bildung von Biarylmethoxy- (oder -hydroxy)-Aldehyden zur Verwendung in der Herstellung von Verbindungen der Formel (II) oder (IIA) wie in Schema 3 gezeigt. Ein Brommethoxyaldehyd wird Suzuki-Kupplungsbedingen unter Verwendung einer geeigneten Boronsäure wie 4-Methylphenylboronsäure in einem geeigneten Lösungsmittelsystem wie Dioxan und 1 N wäßrigem Natriumcarbonat unterworfen. Palladiumtetrakistriphenylphosphin wurde als Katalysator in der Kupplungsreaktion verwendet. Ein Teil des Biarylmethoxyaldehyds wird dann Demethylierungsbedingungen unter Verwendung von Bortribromid in Methylenechlorid bei Raumtemperatur unterworfen.

**[0038]** Wie in Schema 2 verwendet kann die obige Benzoleinheit durch eine andere Einheit ersetzt werden, wie zum Beispiel: Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrazol und Thiazol.

Schema 3



i)  $\text{ArCHO}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{NaHSO}_3$ , Wasser

**[0039]** Schema 3 umreißt eine Herstellung für Verbindungen der Formel (II) oder (IIA). Eine durch das Verfahren von Schema 1 hergestellte Diaminohydroxynaphthalinsulfonsäure wird mit 1,1 Äquivalenten eines durch das Verfahren von Schema 2 hergestellten Biarylmethoxy- oder -hydroxyaldehyds behandelt. Die Reaktion wird in Gegenwart eines Dehydrogenierungsreagens wie Natriumpyrosulfat in einem geeigneten Lösungsmittel wie wäßrigem Ethanol bei 50°C über Nacht durchgeführt, um das gewünschte Naphthimidazol zu liefern. Typischerweise kann das ausgefällte Naphthimidazol dann abfiltriert werden, und aufeinanderfolgende Spülungen mit Wasser (zur Entfernung ungewollter Natriumsalze), gefolgt von Ethylacetat (zur Entfernung von nicht-umgesetztem Aldehyd) liefern Verbindungen der Formel (I) in > 80%iger Reinheit.

**[0040]** Die Behandlung von Thrombozytopenie wie hier beschrieben wird durch Steigerung der Produktion von Blutplättchen erreicht.

**[0041]** Mit dem Begriff "Koverabreichung" und Derivaten davon wie hier verwendet ist entweder die gleichzeitige Verabreichung oder jede Weise einer getrennten aufeinanderfolgenden Verabreichung einer TPO-mimetischen Verbindung wie hier beschrieben und eines weiteren Wirkstoffs oder weiterer Wirkstoffe gemeint, die zur Behandlung von Thrombozytopenie bekannt sind, einschließlich Chemotherapie-induzierter Thrombozytopenie und Knochenmarktransplantation und anderer Zustände mit herabgesetzter Blutplättchenproduktion.

Falls die Verabreichung nicht gleichzeitig ist, werden die Verbindungen bevorzugt in einer zeitlich nahen Weise zueinander verabreicht. Außerdem ist es unerheblich, ob die Verbindungen in der gleichen Arzneiform verabreicht werden, zum Beispiel kann eine Verbindung topisch verabreicht werden und eine andere Verbindung kann oral verabreicht werden.

**[0042]** Weil die pharmazeutisch aktiven Verbindungen der vorliegenden Erfindung aktiv als TPO-Mimetika sind, weisen sie einen therapeutischen Nutzen in der Behandlung von Thrombozytopenie und anderen Zuständen mit herabgesetzter Blutplättchenproduktion auf.

**[0043]** In der Bestimmung der Wirksamkeit als TPO-Mimetika wurden die folgenden Tests eingesetzt:

#### Luciferasetest

**[0044]** Erfindungsgemäße Verbindungen wurden auf Wirksamkeit als Mimetika des TPO-Rezeptors in einem Luciferasetest untersucht, wie beschrieben in Lamb et al., Nucleic Acids Research 23: 3283–3289 (1995) und Seidel et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 92: 3041–3045 (1995), indem eine TPO-reaktive BaF3-Zelllinie (Vigon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 5640–5644) für die darin verwendeten HepG2-Zellen substituiert wurde. Die murinen BaF3-Zellen exprimieren TPO-Rezeptoren und stimmen eng mit dem Muster der STAT-Aktivierung (Signaltransduktoren und -aktivatoren der Transkription) überein, die in primären murinen und humangen Knochenmarkzellen beobachtet wird.

**[0045]** Einige der am meisten bevorzugten Verbindungen dieser Erfindung waren auch aktiv in einem in-vitro-Proliferationstest unter Verwendung der murinen 32D-mpl-Zelllinie (T. D. Bartley, et al., Cell, 1994, 77, 1117–1124). 32D-mpl-Zellen exprimieren Tpo-R, und ihr Überleben ist abhängig von der Gegenwart von TPO. In gleicher Weise waren einige der am meisten bevorzugten Verbindungen dieser Erfindung auch positiv in der Stimulierung der Reifung von Megakaryozyten aus humanen Knochenmarkzellen. In diesem Test wurden gereinigte humane CD34+-Vorläuferzellen in Flüssigmutterkultur mit Testverbindungen für 10 Tage inkubiert, und die Anzahl der Zellen, die das Transmembranglycoprotein CD41 (gpIIb), einen Megakaryozytenmarker, exprimierten, wurde dann durch Durchfluszytometrie gemessen (siehe S. E. Cwirla et al., Science, 1997, 276, 1696–1699).

**[0046]** Die pharmazeutisch aktiven Verbindungen im Umfang dieser Erfindung sind nützlich als TPO-Mimetika in Säugetieren, einschließlich Menschen, die bedürftig sind.

**[0047]** Einige der bevorzugten Verbindungen im Umfang der Erfindung zeigten eine Aktivierung von ca. 4 bis 130% der Kontrolle bei einer Konzentration von 0,01–10 µM im Luciferasetest. Die bevorzugten Verbindungen der Erfindung förderten auch die Proliferation von 32D-mpl-Zellen bei einer Konzentration von 0,01 bis 100 µM. Die bevorzugten Verbindungen der Erfindung zeigten auch Aktivität im CD41-Megakaryozytentest bei einer Konzentration von 0,01 bis 30 µM.

**[0048]** Im Umfang der Erfindung zeigte Verbindung 14 eine Aktivierung von ca. 25% der Kontrolle (die Kontrolle ist die maximale Reaktion auf TPO) bei einer Konzentration von 2 µM im Luciferasetest.

**[0049]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einem Verfahren zur Behandlung von Thrombozytopenie und anderen Zuständen mit herabgesetzter Blutplättchenproduktion verwendet werden, das das Verabreichen einer Verbindung der Formel (II) oder (IIA) wie oben beschrieben in einer zur Steigerung der Blutplättchenproduktion wirksamen Menge umfaßt. Die Verbindungen der Formel (II) oder (IIA) können in einem Verfahren zur Behandlung der oben angegebenen Krankheitszustände wegen ihrer gezeigten Fähigkeit zur Wirkung als TPO-Mimetika verwendet werden. Der Wirkstoff kann an einen Patienten, der bedürftig ist, auf jedem herkömmlichen Verabreichungsweg verabreicht werden, der ohne Beschränkung intravenös, intramuskulär, oral, subkutan, intradermal oder parenteral einschließt.

**[0050]** Die pharmazeutisch aktiven Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden in zweckmäßigen Arzneiformen wie Kapseln, Tabletten oder injizierbaren Zubereitungen aufgenommen. Feste oder flüssige pharmazeutische Träger werden eingesetzt. Feste Träger schließen Stärke, Lactose, Calciumsulfatdihydrat, Kaozin, Saccharose, Talkum, Gelatine, Agar, Pectin, Gummi arabicum, Magnesiumstearat und Stearinssäure ein. Flüssige Träger schließen Sirup, Erdnußöl, Olivenöl, Kochsalzlösung und Wasser ein. In ähnlicher Weise kann der Träger oder Verdünnungsstoff jedes Material mit verlängerter Freisetzung einschließen, wie zum Beispiel Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat, allein oder mit einem Wachs. Die Menge des festen Trägers variiert weithin, aber wird bevorzugt von 25 mg bis ca. 1 g pro Dosierungseinheit sein. Wenn ein flüssiger Träger

verwendet wird, wird die Zubereitung in Form eines Sirups, Elixiers, einer Emulsion, einer Weichgelatinekapsel, einer sterilen injizierbaren Flüssigkeit wie einer Ampulle oder einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen flüssigen Suspension sein.

**[0051]** Die pharmazeutischen Zubereitungen können unter Befolgen herkömmlicher Techniken für einen pharmazeutischen Chemiker hergestellt werden, die das Vermischen, Granulieren und Verpressen, wenn nötig, für Tablettenformen oder das Vermischen, Abfüllen und Auflösen der Bestandteile nach Bedarf beinhalten, um die gewünschten oralen oder parenteralen Erzeugnisse zu ergeben.

**[0052]** Dosen der vorliegend erfundenen pharmazeutisch aktiven Verbindungen in einer pharmazeutischen Dosierungseinheit wie oben beschrieben werden eine wirksame, nicht-toxische Menge sein, bevorzugt ausgewählt aus dem Bereich von 0,001–100 mg/kg an aktiver Verbindung, bevorzugt 0,001–50 mg/kg. Bei der Behandlung eines menschlichen Patienten, der eines TPO-Mimetikums bedarf, wird die ausgewählte Dosis bevorzugt 1- bis 6-mal täglich verabreicht, oral oder parenteral. Bevorzugte Formen der parenteralen Verabreichung schließen topisch, rektal, transdermal, durch Injektion und kontinuierlich durch Infusion ein. Orale Dosierungseinheiten zur humanen Verabreichung enthalten bevorzugt 0,05 bis 3500 mg der aktiven Verbindung. Die orale Verabreichung, die niedrigere Dosierungen verwendet, ist bevorzugt. Die parenterale Verabreichung mit höheren Dosierungen kann jedoch auch verwendet werden, wenn sie sicher und zweckmäßig für den Patienten ist.

**[0053]** Optimale Dosierungen zur Verabreichung können leicht durch die Fachleute festgestellt werden und werden mit dem besonderen verwendeten TPO-Mimetikum, der Konzentration der Zubereitung, dem Verabreichungsmodus und dem Fortschreiten des Krankheitszustands variieren. Zusätzliche Faktoren, die vom besonderen behandelten Patienten abhängen, werden zur Notwendigkeit der Einstellung von Dosierungen führen, einschließlich Patientenalter, -gewicht, -ernährung und Verabreichungszeit.

**[0054]** Die Verbindungen können in einem Verfahren zur Induzierung von TPO-mimetischer Aktivität in Säugetieren, einschließlich Menschen, verwendet werden, das das Verabreichen einer wirksamen TPO-mimetischen Menge einer pharmazeutisch aktiven Verbindung der vorliegenden Erfindung an einen Patienten umfaßt, der einer solchen Aktivität bedarf.

**[0055]** Die Erfindung sieht die Verwendung einer Verbindung der Formel (II) oder (IIA) in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung als TPO-Mimetikum vor.

**[0056]** Die Verbindung der Formel (II) oder (IIA) kann in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Therapie verwendet werden.

**[0057]** Die Erfindung sieht ebenfalls die Verwendung einer Verbindung der Formel (II) oder (IIA) in der Herstellung eines Medikaments vor, worin das Medikament zur Verwendung in der Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung an ein Säugetier dient und zur Verwendung in der Steigerung der Blutplättchenproduktion in dem Säugetier dient und worin das Säugetier, einschließlich Mensch, der gesteigerten Blutplättchenproduktion bedarf.

**[0058]** Die Erfindung sieht auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (II) oder (IIA) in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von Thrombozytopenie vor.

**[0059]** Die Erfindung sieht auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung als TPO-Mimetikum vor, die eine Verbindung der Formel (II) oder (IIA) und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfaßt.

**[0060]** Die Erfindung sieht auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in der Behandlung von Thrombozytopenie vor, die eine Verbindung der Formel (II) oder (IIA) und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfaßt.

**[0061]** Die Erfindung sieht auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in der Verabreichung an und Steigerung der Blutplättchenproduktion in einem Säugetier, einschließlich Mensch, das der gesteigerten Blutplättchenproduktion bedarf, vor, wobei die Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (II) oder (IIA) und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfaßt.

**[0062]** Keine inakzeptablen toxikologischen Wirkungen werden erwartet, wenn Verbindungen der Erfindung gemäß der vorliegenden Erfindung verabreicht werden.

**[0063]** Zusätzlich können die pharmazeutisch aktiven Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit weiteren Wirkstoffen koverabreicht werden, wie zum Beispiel mit anderen Verbindungen, die zur Behandlung von Thrombozytopenie bekannt sind, einschließlich Chemotherapie-induzierter Thrombozytopenie und Knochenmarktransplantation und anderer Zustände mit herabgesenkter Blutplättchenproduktion, oder mit Verbindungen, die als nützlich bekannt sind, wenn sie in Kombination mit einem TPO-Mimetikum verwendet werden.

**[0064]** Ohne weitere Ausführung wird angenommen, daß ein Fachmann unter Verwendung der vorangehenden Beschreibung die vorliegende Erfindung in ihrem vollsten Ausmaß nützen kann. Die folgenden Beispiele sind deshalb als bloß illustrativ und nicht als Beschränkung des Umfangs der vorliegenden Erfindung in irgendeiner Weise aufzufassen.

#### Experimentelle Einzelheiten

##### Beispiel 1

Herstellung von 2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxynaphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 1)

###### a) 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd

**[0065]** Eine Lösung aus 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd (0,43 g, 2 mmol), 2-Methylphenylboronsäure (0,326 g, 2,4 mmol), 2 M aq. Natriumcarbonat (2 ml, 4 mmol) und Tetrakistriphenylphosphinopalladium(0) (0,025 g) in 1,4-Dioxan (30 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre für 24 h gerührt und refluxiert.

**[0066]** Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und zwischen Ethylacetat und 3 M aq. Salzsäure (30 ml) suspendiert. Die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat extrahiert (3-mal). Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck auf konzentriert, um das Titelprodukt zu ergeben (0,42 g, 80%).  
MS (ES) m/z 227 [M + H].

**[0067]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß folgendes:

4-Methylphenylboronsäure  
3,4-Dimethylphenylboronsäure  
3-Methoxyphenylboronsäure  
3-Trifluormethylphenylboronsäure  
4-Fluorphenylboronsäure  
4-Chlorphenylboronsäure  
1-Dibenzofuranylboronsäure  
1-Naphthalinylboronsäure  
3-Chlorphenylboronsäure  
3-Nitrophenylboronsäure

3-Phenylboronsäure für 4-Methylphenylboronsäure substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

2-Methoxy-3-(4'-methylphenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 227 [M + H].  
2-Methoxy-3-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 241 [M + H].  
2-Methoxy-3-(3'-methoxyphenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 243 [M + H].  
2-Methoxy-3-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 281 [M + H].  
2-Methoxy-3-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 231 [M + H].  
2-Methoxy-3-(4'-chlorphenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 247 [M + H].  
2-Methoxy-3-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 303 [M + H], 605 [2M + H].  
2-Methoxy-3-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 263 [M + H].  
2-Methoxy-3-(3'-chlorphenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 247 [M + H].  
2-Methoxy-3-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 258 [M + H].  
2-Methoxy-3-phenylbenzaldehyd, MS (ES) m/z 213 [M + H].

###### b) 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid

**[0068]** Ein gerührte Lösung aus p-Benzoldiazoniumsulfonsäure wurde durch Zugabe von Natriumsulfanilat (1,10 g, 5,2 mmol) zu Natriumnitrit (0,40 g, 5,7 mmol) in Wasser (10 ml), gefolgt von Zugabe zu Eis (6,0 g) und konzentriertem HCl (1,1 ml, 37%ig) hergestellt. Nach 30 min Stehen bei 0°C wurde 4-Amino-5-hydro-

xy-1-naphthalinsulfonsäure (1,2 g, 5,2 mmol) in Wasser (10 ml) hinzugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur über 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 50°C erwärmt, und Natriumhydrogensulfit (3,0 g, 15,6 mmol) wurde hinzugegeben und die Reaktion für 4 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde filtriert und die Ausfällung mit Wasser, Methanol und Ether gewaschen, um die Titelverbindung (0,64 g, 53%) als roten Feststoff zu ergeben.

MS (ES) m/z 255 [M + H].

c) 2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid

**[0069]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd (0,030 g, 0,14 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 3,4-Diamino-5-hydroxy-1'-naphthalinsulfuredihydrochlorid (0,033 g, 0,10 mmol) und Natriumbisulfit (30 mg) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, um die Titelverbindung zu liefern (0,039 g, 78%).

MS (ES) m/z 459 [M - H].

**[0070]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 1b), außer daß folgendes:

2-Methoxy-3-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,  
 2-Methoxy-3-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,  
 2-Methoxy-3-(3-methoxyphenyl)benzaldehyd,  
 2-Methoxy-3-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,  
 2-Methoxy-3-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,  
 2-Methoxy-3-(4'-chlorophenyl)benzaldehyd,  
 2-Methoxy-3-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(3'-chlorophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-phenylbenzaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd substituiert wurde, wurden

die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 2: 2-(3-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydro-

chlorid (0,030 g, 60%).

MS (ES) m/z 459 [M - H].

Verbindung 3: 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,020 g, 39%),

MS (ES) m/z 473 [M - H].

Verbindung 4: 2-(3-[3'-Methoxyphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,028 g, 55%).

MS (ES) m/z 475 [M - H].

Verbindung 5: 2-(3-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,018 g, 33%).

MS (ES) m/z 513 [M - H].

Verbindung 6: 2-(3-[4'-Fluorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,032 g, 64%).

MS (ES) m/z 463 [M - H].

Verbindung 7: 2-(3-[4'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,029 g, 56%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H).

MS (ES) m/z 479, 481 [M - H].

Verbindung 8: 2-(3-[1'-Dibenzofuranyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,035 g, 61%).

MS (ES) m/z 535 [M - H].

Verbindung 9: 2-(3-[1'-Naphthalinyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,034 g, 64%).

MS (ES) m/z 495 [M - H].

Verbindung 10: 2-(3-[3'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,031 g, 60%).

MS (ES) m/z 479, 481 [M - H].

Verbindung 11: 2-(3-[3'-Nitrophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,035 g, 66%).

MS (ES) m/z 490 [M – H].

Verbindung 12: 2-(3-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxynaphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,028 g, 58%).

MS (ES) m/z 445 [M – H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,49 (m, 5H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H).

## Beispiel 2

Herstellung von 2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxynaphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 13)

a) 7,8-Diamino-1-hydroxy-3-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid

**[0071]** Eine gerührte Lösung aus p-Benzoldiazoniumsulfonsäure wurde durch Zugabe von Natriumsulfanilat (1,10 g, 5,2 mmol) zu Natriumnitrit (0,40 g, 5,7 mmol) in Wasser (10 ml), gefolgt von Zugabe zu Eis (6,0 g) und konzentriertem HCl (1,1 ml, 37%ig) hergestellt. Nach 30 min Stehen bei 0°C wurde 7-Amino-1-hydroxy-3-naphthalinsulfonsäure (1,2 g, 5,2 mmol) in Wasser (10 ml) hinzugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 50°C erwärmt, und Natriumhydrogen-sulfit (3,0 g, 15,6 mmol) wurde hinzugegeben und die Reaktion für 4 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde filtriert und der Niederschlag mit Wasser, Methanol und Ether gewaschen, um die Titelverbindung (0,54 g, 45%) als roten Feststoff zu ergeben.

MS (ES) m/z 255 [M + H].

b) 2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid

**[0072]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd (0,030 g, 0,14 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 7,8-Diamino-1-hydroxy-3-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid (0,033 g, 0,10 mmol) und Natriumbisulfit (0,03 g) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, um die Titelverbindung zu liefern (0,015 g, 30%).

MS (ES) m/z 459 [M – H].

**[0073]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 2b), außer daß folgendes:

2-Methoxy-3-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-3-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-3-(3'-methoxyphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-3-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-3-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-3-(4'-chlorphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-3-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-3-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-3-(3'-chlorphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-3-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-phenylbenzaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 14: 2-(3-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,020 g, 40%).

MS (ES) m/z 459 [M – H].

Verbindung 15: 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,030 g, 59%).

MS (ES) m/z 473 [M – H].

Verbindung 16: 2-(3-[3'-Methoxyphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxynaphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,030 g, 58%).

MS (ES) m/z 475 [M – H].

Verbindung 17: 2-(3-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,025 g, 45%).

MS (ES) m/z 513 [M – H].

Verbindung 18: 2-(3-[4'-Fluorophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,030 g, 60%).

MS (ES) m/z 463 [M – H].

Verbindung 19: 2-(3-[4'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxynaphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,020 g, 39%).

MS (ES) m/z 459, 481 [M – H].

Verbindung 20: 2-(3-[1'-Dibenzofuranyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,035 g, 61%).

MS (ES) m/z 535 [M – H].

Verbindung 21: 2-(3-[1'-Naphthalinyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,032 g, 60%).

MS (ES) m/z 495 [M – H].

Verbindung 22: 2-(3-[3'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,010 g, 19%).

MS (ES) m/z 479, 481 [M – H].

Verbindung 23: 2-(3-[3'-Nitrophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,020 g, 38%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,5 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,9 (m, 4H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,38 (s, 3H).

MS (ES) m/z 490 [M – H].

Verbindung 24: 2-(3-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,005 g, 10%).

MS (ES) m/z 445 [M – H].

### Beispiel 3

Herstellung von 2-(4-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 25)

#### a) 2-Methoxy-4-(2'-methylphenyl)benzaldehyd

**[0074]** Eine Lösung aus 4-Brom-2-methoxybenzaldehyd (0,43 g, 2 mmol), 2-Methylphenylboronsäure (0,326 g, 2,4 mmol), 2 M aq. Natriumcarbonat (2 ml, 4 mmol) und Tetrakistriphenylphosphinopalladium(0) (0,025 g) in 1,4-Dioxan (30 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre für 24 h gerührt und refluxiert.

**[0075]** Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und zwischen Ethylacetat und 3 M aq. Salzsäure (30 ml) suspendiert. Die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat extrahiert (3-mal). Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck aufkonzentriert, um das Titelprodukt zu ergeben (0,42 g, 80%).

MS (ES) m/z 277 [M + H].

**[0076]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß folgendes:

4-Methylphenylboronsäure,

3,4-Dimethylphenylboronsäure,

3-Methoxyphenylboronsäure,

3-Trifluormethylphenylboronsäure,

4-Fluorphenylboronsäure,

4-Chlorphenylboronsäure,

1-Dibenzofuranylboronsäure,

1-Naphthalinylboronsäure,

3-Chlorphenylboronsäure,

3-Nitrophenylboronsäure,

3-Phenylboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

2-Methoxy-4-(4'-methylphenyl)benzaldehyd.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,5 (s, 1H), 7,9 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 2,4 (s, 3H). 2-Methoxy-4-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,5 (s, 1H), 7,9 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

2-Methoxy-4-(3'-methoxyphenyl)benzaldehyd.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,5 (s, 1H), 7,9 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,4 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,0 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,1 (s, 3H), 3,9 (s, 3H).

2-Methoxy-4-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 281 [M + H].

2-Methoxy-4-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 231 [M + H].

2-Methoxy-4-(4'-chlorophenyl)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 247 [M + H].

2-Methoxy-4-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 303 [M + H], 605 [2M + H].

2-Methoxy-4-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,5 (s, 1H), 7,9 (m, 4H), 7,55 (m, 5H), 7,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,0 (s, 3H).

2-Methoxy-4-(3'-chlorophenyl)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 247 [M + H].

2-Methoxy-4-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 258 [M + H].

2-Methoxy-4-phenylbenzaldehyd,

MS (ES) m/z 213 [M + H].

b) 2-(4-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid

**[0077]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-Methoxy-4-(2'-methylphenyl)benzaldehyd (0,030 g, 0,14 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 1,2-Diamino-8-hydroxy-naphthalin-4-sulfonsäuredihydrochlorid (0,033 g, 0,10 mmol) und Natriumbisulfit (0,03 g) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, um die Titelverbindung zu liefern (0,025 g, 50%).  
MS (ES) m/z 459 [M - H].

**[0078]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 3b), außer daß folgendes:

2-Methoxy-4-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(3'-methoxyphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(4'-chlorophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(3'-chlorophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-phenylbenzaldehyd für 2-Methoxy-4-(2'methylphenyl)benzaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 26: 2-(4-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,021 g, 42%).

MS (ES) m/z 459 [M - H].

Verbindung 27: 2-(4-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,035 g, 68%).

MS (ES) m/z 473 [M - H].

Verbindung 28: 2-(4-[3'-Methoxyphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,045 g, 88%);

MS (ES) m/z 475 [M - H].

Verbindung 29: 2-(4-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,038 g, 69%);

MS (ES) m/z 513 [M - H].

Verbindung 30: 2-(4-[4'-Fluorophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,037 g, 74%);

MS (ES) m/z 463 [M - H].

Verbindung 31: 2-(4-[4'-Chlorophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,023 g, 44%);

MS (ES) m/z 479, 481 [M - H].

Verbindung 32: 2-(4-[1'-Dibenzofuranyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,049 g, 86%);

MS (ES) m/z 535 [M – H].

Verbindung 33: 2-(4-[1'-Naphthalinyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,018 g, 34%);

MS (ES) m/z 495 [M – H].

Verbindung 34: 2-(4-[3'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,025 g, 48%);

MS (ES) m/z 479, 481 [M – H].

Verbindung 35: 2-(4-[3'-Nitrophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,038 g, 72%);

MS (ES) m/z 490 [M – H].

Verbindung 36: 2-(4-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,033 g, 68%);

MS (ES) m/z 445 [M – H].

#### Beispiel 4

Herstellung von 2-(4-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 37)

**[0079]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-Methoxy-4-(2'-methylphenyl)benzaldehyd (0,030 g, 0,14 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 1,2-Diamino-8-hydroxy-naphthalin-6-sulfonsäuredihydrochlorid (0,033 g, 0,10 mmol) und Natriumbisulfit (0,03 g) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und über 18 Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, um die Titelverbindung zu liefern (0,010 g, 20%).  
MS (ES) m/z 459 [M – H].

**[0080]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 4, außer daß folgendes:

2-Methoxy-4-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(3'-methoxyphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(4'-chlorphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(3'-chlorphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-phenylbenzaldehyd für 2-Methoxy-4-(2'-methylphenyl)benzaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 38: 2-(4-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,015 g, 30%).

MS (ES) m/z 459 [M – H].

Verbindung 39: 2-(4-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,010 g, 20%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1 Hz), 7,85 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

MS (ES) m/z 473 [M – H].

Verbindung 40: 2-(4-[3'-Methoxyphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,031 g, 60%).

MS (ES) m/z 475 [M – H].

Verbindung 41: 2-(4-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,027 g, 49%).

MS (ES) m/z 513 [M – H].

Verbindung 42: 2-(4-[4'-Fluorophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,028 g, 56%).

MS (ES) m/z 463 [M – H].

Verbindung 43: 2-(4-[4'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,008 g, 15%).

MS (ES) m/z 479, 481 [M – H].

Verbindung 44: 2-(4-[1'-Dibenzofuranyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehy-

drochlorid (0,050 g, 87%).

MS (ES) m/z 535 [M – H].

Verbindung 45: 2-(4-[1'-Naphthalinyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,013 g, 24%).

MS (ES) m/z 495 [M – H].

Verbindung 46: 2-(4-[3'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,031 g, 60%).

MS (ES) m/z 479, 481 [M – H].

Verbindung 47: 2-(4-[3'-Nitrophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,026 g, 49%).

MS (ES) m/z 490 [M – H].

Verbindung 48: 2-(4-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,020 g, 41%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 4,14 (s, 3H).

MS (ES) m/z 445 [M – H].

### Beispiel 5

Herstellung von 2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 49)

#### a) 2-Hydroxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd

**[0081]** Die Lösung aus 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd (0,226 g, 1 mmol) in Methylenechlorid wurde auf –78°C abgekühlt und mit Bortribromid (3 ml, 3 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (2:1) abgeschreckt, die Schichten wurden getrennt, und die organische Schicht wurde weiter mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organischen Anteile wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene auf konzentriert, um die Titelverbindung zu ergeben (0,047 g, 21%).

MS (ES) m/z 213 [M + H].

**[0082]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 5a), außer daß folgendes:

2-Methoxy-3-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(3'-methoxyphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(4'-chlorphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(3'-chlorphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-3-phenylbenzaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

2-Hydroxy-3-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 213 [M + H].

2-Hydroxy-3-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 227 [M + H].

2-Hydroxy-3-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 267 [M + H].

2-Hydroxy-3-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 217 [M + H].

2-Hydroxy-3-(4'-chlorphenyl)benzaldehyd. Lit.: Bull. Chem. Soc. Jpn., EN, 40, 1967, 385–388.

2-Hydroxy-3-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd. Lit.: Bull. Chem. Soc. Jpn., EN, 40, 1967, 385–388.

2-Hydroxy-3-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd. Lit.: Bull. Chem. Soc. Jpn. EN, 40, 1967, 385–388.

2-Hydroxy-3-(3'-chlorphenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 233 [M + H].

2-Hydroxy-3-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd, MS (ES) m/z 244 [M + H].

2-Hydroxy-3-phenylbenzaldehyd.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,5 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,4 (m, 3H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

b) 2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid

**[0083]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-Hydroxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd (0,030 g, 0,14 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 1,2-Diamino-8-hydroxy-naphthalin-4-sulfonsäuredihydrochlorid (0,033 g, 0,10 mmol) und Natriumbisulfit (0,03 g) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und über 18 Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, um die Titelverbindung zu liefern (0,043 g, 89%).  
MS (ES) m/z 445 [M – H].

**[0084]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 5, außer daß folgendes:

2-Hydroxy-3-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-(4'-chlorophenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-(3'-chlorophenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-phenylbenzaldehyd für 2-Hydroxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 50: 2-(3-[4'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,048 g, 99%).

MS (ES) m/z 445 [M – H].

Verbindung 51: 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,046 g, 93%).

MS (ES) m/z 459 [M – H].

Verbindung 52: 2-(3-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,054 g, 100%).

MS (ES) m/z 499 [M – H].

Verbindung 53: 2-(3-[4'-Fluorophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,049 g, 100%).

MS (ES) m/z 499 [M – H].

Verbindung 54: 2-(3-[4'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,050 g, 100%).

MS (ES) m/z 465, 467 [M – H].

Verbindung 55: 2-(3-[1'-Dibenzofuranyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,056 g, 100%).

MS (ES) m/z 521 [M – H].

Verbindung 56: 2-(3-[1'-Naphthalinyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,051 g, 100%).

MS (ES) m/z 481 [M – H].

Verbindung 57: 2-(3-[3'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,050 g, 100%).

MS (ES) m/z 465, 467 [M – H].

Verbindung 58: 2-(3-[3'-Nitrophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,051 g, 100%).

MS (ES) m/z 476 [M – H].

Verbindung 59: 2-(3-Phenyl-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,032 g, 68%).

MS (ES) m/z 431 [M – H].

### Beispiel 6

Herstellung von 2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 60)

**[0085]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-Hydroxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd (0,030 g, 0,14 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 1,2-Diamino-8-hydroxy-naphthalin-6-sulfonsäuredihydrochlorid (0,033 g, 0,10 mmol) und Natriumbisulfit (0,03 g) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und über 18

Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, um die Titelverbindung zu liefern (0,048 g, 100%).  
MS (ES) m/z 445 [M – H].

**[0086]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 6, außer daß folgendes:

2-Hydroxy-3-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-3-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-3-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-3-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-3-(4'-chlorophenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-3-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-3-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-3-(3'-chlorophenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-3-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-phenylbenzaldehyd für 2-Hydroxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 61: 2-(3-[4'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,044 g, 92%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,78 (m, 4H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz), 2,5 (s, 3H).

MS (ES) m/z 445 [M – H].

Verbindung 62: 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,050 g, 100%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,75 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

MS (ES) m/z 459 [M – H].

Verbindung 63: 2-(3-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,049 g, 91%).

MS (ES) m/z 499 [M – H].

Verbindung 64: 2-(3-[4'-Fluorophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,043 g, 89%).

MS (ES) m/z 449 [M – H].

Verbindung 65: 2-(3-[4'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,047 g, 93%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,27 (br s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,5 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 465, 467 [M – H].

Verbindung 66: 2-(3-[1'-Dibenzofuranyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,053 g, 95%).

MS (ES) m/z 521 [M – H].

Verbindung 67: 2-(3-[1'-Naphthalinyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,049 g, 95%).

MS (ES) m/z 481 [M – H].

Verbindung 68: 2-(3-[3'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,050 g, 100%).

MS (ES) m/z 465, 467 [M – H].

Verbindung 69: 2-(3-[3'-Nitrophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,042 g, 82%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,54 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,7 Hz), 8,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 476 [M – H].

Verbindung 70: 2-(3-Phenyl-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,013 g, 29%).

MS (ES) m/z 431 [M – H].

## Beispiel 7

Herstellung von 2-(4-[2'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 71)

## a) 2-Hydroxy-4-(2'-methylphenyl)benzaldehyd

**[0087]** Die Lösung aus 2-Methoxy-4-(2'-methylphenyl)benzaldehyd (0,226 g, 1 mmol) in Methylenechlorid wurde auf -78°C abgekühlt und mit Bortribromid (3 ml, 3 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (2:1), abgeschreckt, die Schichten wurden getrennt, und die organische Schicht wurde weiter mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organischen Anteile wurden vereinigt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und zur Trockene aufkonzentriert, um die Titelverbindung zu ergeben (0,047 g, 21%).

MS (ES) m/z 213 [M + H].

**[0088]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 5a), außer daß folgendes:

2-Methoxy-4-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,  
2-Methoxy-4-(3'-methoxyphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(4'-chlorphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(3'-chlorphenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,

2-Methoxy-4-phenylbenzaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

2-Hydroxy-4-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,1 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 7,6 (d,  $J = 7,2$  Hz), 7,55 (s, 1H), 7,3 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,28 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,5 (s, 3H).

2-Hydroxy-4-(3',4'-Dimethylphenyl)benzaldehyd,

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,1 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 7,6 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,22 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

2-Hydroxy-4-(3'-trifluormethylphenyl)benzaldehyd,

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,1 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 7,6 (br m, 5H), 7,2 (m, 2H).

2-Hydroxy-4-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,1 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,15 (m, 4H).

2-Hydroxy-4-(4'-chlorphenyl)benzaldehyd,

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,1 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,6 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,4 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,20 (s, 1H).

2-Hydroxy-4-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 289 [M + H].

2-Hydroxy-4-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,1 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,45 (m, 7H), 7,1 (s, 1H).

2-Hydroxy-4-(3'-chlorphenyl)benzaldehyd,

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,1 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 7,6 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,35 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,9 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H).

2-Hydroxy-4-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,1 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 8,0 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,23 (m, 2H).

2-Hydroxy-4-phenylbenzaldehyd.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,5 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,4 (m, 3H), 7,09 (m, 1H).

## b) 2-(4-[2'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid

**[0089]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-Hydroxy-4-(2'-methylphenyl)benzaldehyd (0,030 g, 0,14 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 1,2-Diamino-8-hydroxy-naphthalin-4-sulfonsäuredihydrochlorid (0,033 g, 0,10 mmol) und Natriumbisulfit (0,03 g) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und über 18 Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der braune Niederschlag wurde durch Fil-

tration isoliert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, um die Titelverbindung zu liefern (0,029 g, 60%).  
MS (ES) m/z 445 [M – H].

**[0090]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 7, außer daß folgendes:

2-Hydroxy-4-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-(3'-hydroxyphenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-(4'-chlorophenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-(3'-chlorophenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-phenylbenzaldehyd,

2-Hydroxy-4-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd für 2-Hydroxy-4-(2'-methylphenyl)benzaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 72: 2-(4-[4'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,013 g, 26%).

MS (ES) m/z 445 [M – H].

Verbindung 73: 2-(4-[3'-Hydroxyphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,048 g, 100%).

MS (ES) m/z 447 [M – H].

Verbindung 74: 2-(4-[4'-Fluorophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,028 g, 57%).

MS (ES) m/z 449 [M – H].

Verbindung 75: 2-(4-[4'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,026 g, 51%).

MS (ES) m/z 465, 467 [M – H].

Verbindung 76: 2-(4-[1'-Dibenzofuranyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,051 g, 91%).

MS (ES) m/z 521 [M – H].

Verbindung 77: 2-(4-[1'-Naphthalinyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,002 g, 3%).

MS (ES) m/z 481 [M – H].

Verbindung 78: 2-(4-[3'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,040 g, 80%).

MS (ES) m/z 465, 467 [M – H].

Verbindung 79: 2-(4-[3'-Nitrophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,043 g, 83%).

MS (ES) m/z 476 [M – H].

Verbindung 80: 2-(4-Phenyl-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (0,047 g, 100%).

MS (ES) m/z 431 [M – H].

### Beispiel 8

Herstellung von 2-(4-[2'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 81)

**[0091]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-Hydroxy-4-(2'-methylphenyl)benzaldehyd (0,030 g, 0,14 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 1,2-Diamino-8-hydroxy-naphthalin-6-sulfonsäuredihydrochlorid (0,033 g, 0,10 mmol) und Natriumbisulfit (0,03 g) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, um die Titelverbindung zu liefern (0,027 g, 55%).

MS (ES) m/z 445 [M – H].

**[0092]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 8, außer daß folgendes:

2-Hydroxy-4-(4'-methylphenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-(3',4'-methylphenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-(3'-hydroxyphenyl)benzaldehyd,  
2-Hydroxy-4-(4'-fluorophenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-4-(4'-chlorphenyl)benzaldehyd,  
 2-Hydroxy-4-(1'-dibenzofuranyl)benzaldehyd,  
 2-Hydroxy-4-(1'-naphthalinyl)benzaldehyd,  
 2-Hydroxy-4-(3'-chlorphenyl)benzaldehyd,  
 2-Hydroxy-4-(3'-nitrophenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-4-phenylbenzaldehyd, für 2-Hydroxy-4-(2'-methylphenyl)benzaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 82: 2-(4-[4'-Methylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,024 g, 49%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,35 (m, 5H), 2,35 (s, 3H),

MS (ES) m/z 445 [M – H].

Verbindung 83: 2-(4-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,052 g, 74%).

MS (ES) m/z 460 [M + H].

Verbindung 84: 2-(4-[3'-Hydroxyphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,045 g, 93%).

MS (ES) m/z 461 [M – H].

Verbindung 85: 2-(4-[4'-Fluorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,031 g, 63%).

MS (ES) m/z 449 [M – H].

Verbindung 86: 2-(4-[4'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,023 g, 46%).

MS (ES) m/z 465, 467 [M – H].

Verbindung 87: 2-(4-[1'-Dibenzofuranyl]-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,027 g, 48%).

MS (ES) m/z 521 [M – H].

Verbindung 88: 2-(4-[1'-Naphthalinyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,007 g, 14%).

MS (ES) m/z 481 [M – H].

Verbindung 89: 2-(4-[3'-Chlorphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,022 g, 43%).

MS (ES) m/z 465, 467 [M – H].

Verbindung 90: 2-(4-[3'-Nitrophenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,017 g, 33%).

MS (ES) m/z 476 [M – H].

Verbindung 91: 2-(4-Phenyl-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,034 g, 73%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (m, 4H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,36 (m, 3H),

MS (ES) m/z 431 [M – H].

#### Beispiel 9

Herstellung von 2-(3-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäurehydrochlorid  
 (Verbindung 92)

a) 2-[4-(1,3-Dihydroisoindol-2-yl)-benzyliden]-bernsteinsäure-1-ethylester

**[0093]** Zur refluxierenden Lösung aus Kalium-tert-butoxid in tert-Butanol wurden 4-Phthalimidobenzylaldehyd und Diethylsuccinat über 15 min gegeben. Die Reaktion wurde für 45 min refluxiert und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde mit 3 N HCl angesäuert und unter reduziertem Druck auf konzentriert. Die braune Paste wurde mit Eiswasser behandelt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte wurden dann mit kaltem Natriumbicarbonat (gesättigt) extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde langsam mit konz. HCl angesäuert, und das Titelprodukt (3,0 g, 79%) wurde durch Filtration aufgefangen.

MS (ES) m/z 397 [M + H + H<sub>2</sub>O].

b) 4-Acetoxy-6-aminonaphthalin-2-carbonsäureethylester

**[0094]** Zu einer Suspension der Verbindung aus 9a) (3,0 g, 7,9 mmol) in Essigsäureanhydrid (25 ml) bei

Raumtemperatur wurde Natriumacetat (1,5 g, 20 mmol) gegeben. Die Mischung wurde für 4 Stunden refluxiert und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Produkt wurde aus Essigsäure ausgefällt, aufgefangen und in Methanol gewaschen.

**[0095]** Das obige Rohprodukt (2,0 g, 5,0 mmol) wurde in einer 1:1-Mischung aus Chloroform und Ethanol (20 ml) aufgenommen. Bei Raumtemperatur wurde ein Überschuß von Hydrazin hinzugegeben und die Reaktion für 6 h gerührt. Die Mischung wurde in Chloroform verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und aufkonzentriert, um das gewünschte Produkt als rotes Öl zu ergeben (69%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05 (s, 1H), 7,7 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,0 (dd,  $J = 9,0$  Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,4 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 1,5 (s, 3H),  
MS (ES) m/z 273 [M + H].

c) 7-Amino-1-hydroxy-3-naphthoësäure

**[0096]** Die Verbindung aus Beispiel 9b) wurde in 6 N HCl (70 ml) aufgenommen und für 2 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff aufgefangen und mit Ethylacetat gewaschen. Die Titelverbindung wurde als blasser Feststoff erhalten (4,5 g, 64%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,7 (br s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H),  
MS (ES) m/z 204 [M + H].

d) 7,8-Diamino-1-hydroxy-3-naphthoësäuredihydrochlorid

**[0097]** Eine gerührte Lösung aus p-Benzoldiazoniumsulfonamid wurde durch Zugabe von Sulfanilamid (0,07 g, 0,4 mmol) in 10%igem wäßrigem HCl (2,5 ml) zu Natriumnitrit (0,07 g, 0,5 mmol) in Wasser (0,5 ml) bei 0°C hergestellt. Nach 15 min Stehen bei 0°C wurde 7-Amino-1-hydroxy-3-naphthoësäure (0,07 g, 0,325 mmol) in Wasser (1,0 ml) hinzugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu  $\text{SnCl}_2$  in konzentriertem HCl (2 ml) gegeben und über 18 Stunden auf 95°C erwärmt. Die Reaktion wurde filtriert, um die Titelverbindung (0,04 g, 43%) als weißen Feststoff zu ergeben.  
MS (ES) m/z 219 [M + H].

e) 1-(3,4-Dimethylphenyl)-3-methyl-5-hydroxy-4-pyrrazolcarboxaldehyd

**[0098]** Eine Suspension aus 2-(3,4-Dimethylphenyl)-5-methyl-2,4-dihydropyrazol-3-on (8,7 g, 43 mmol) in DMF wurde mit Phosphoroxychlorid (4,82 ml, 52 mmol) bei 0°C behandelt. Nach Erwärmen auf 90°C für 2 Stunden wurde die Mischung in Eiswasser gegossen und für 18 Stunden gerührt. Der resultierende Feststoff wurde filtriert, um die Titelverbindung als grauen Feststoff zu ergeben (7,83 g, 79%).  
MS (ES) m/z 231 [M + H].

f) 2-(3-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäurehydrochlorid

**[0099]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-Methoxy-3-phenylbenzaldehyd (0,020 g, 0,08 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 7,8-Diamino-1-hydroxy-3-naphthoësäuredihydrochlorid (0,02 g, 0,07 mmol) und Natriumbisulfit (0,02 g) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung auf 60°C erwärmt und über 18 Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter reduziertem Druck aufkonzentriert. Der braune Rückstand wurde der HPLC unterworfen (ODS-A, Gradient 10–90%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Wasser}$  0,1% TFA), um die Titelverbindung zu liefern (0,008 g, 20%).  
MS (ES) m/z 411 [M + H].

**[0100]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 9, außer daß folgendes:

2-Methoxy-3-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,

2-Hydroxy-3-(3',4'-dimethylphenyl)benzaldehyd,

1-(3,4-Dimethylphenyl)-3-methyl-5-hydroxy-4-pyrrazolcarboxaldehyd,

1-Hydroxy-2-naphthaldehyd,

2-Hydroxy-2-naphthaldehyd,

2-Pyridincarboxaldehyd für 2-Methoxy-2-phenylbenzaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindung erzeugt:

Verbindung 93: 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat (0,004 g, 8%).  
MS (ES) m/z 439 [M + H].

Verbindung 94: 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-hydroxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure-

trifluoracetat (0,005 g, 11%).

MS (ES) m/z 425 [M + H].

Verbindung 95: 2-(1-[3,4-Dimethylphenyl]-3-methyl-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-9-hydroxy-3H-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat (0,004 g, 13%).

MS (ES) m/z 459 [M + H].

Verbindung 96: 2-(1-Hydroxy-2-naphthalinyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat (0,003 g, 7%).

MS (ES) m/z 306 [M + H].

Verbindung 97: 2-(2-Hydroxy-1-naphthalinyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat (0,02 g, 10%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,15 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,46 (m, 3H).

MS (ES) m/z 306 [M + H].

Verbindung 98: 2-(2-Pyridinyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat (0,005 g, 16%).

MS (ES) m/z 306 [M + H].

#### Beispiel 10

Herstellung von 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 99)

##### a) 3',4'-Dimethylbiphenyl-4-carbaldehyd

**[0101]** Eine Lösung aus 4-Brom-1,2-dimethylbenzol (0,225 g, 1,67 mmol), 4-Formylphenylboronsäure (0,25 g, 1,67 mmol), 2 M aq. Natriumcarbonat (1,67 ml, 3,34 mmol) und Tetrakistriphenylphosphinopalladium(0) (0,025 g) in 1,4-Dioxan (30 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre für 24 h gerührt und refluxiert.

**[0102]** Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und zwischen Ethylacetat und 3 M aq. Salzsäure (30 ml) suspendiert. Die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat extrahiert (3-mal). Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck aufkonzentriert, um das Titelprodukt zu ergeben (0,26 g, 74%).

MS (ES) m/z 211 [M + H].

**[0103]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 10a), außer daß 3-Formylphenylboronsäure für 4-Formylphenylboronsäure und

4-tert-Butylphenylbromid bzw.

3,4-Dimethylphenylbromid für 4-Brom-1,2-dimethylbenzol substituiert wurden, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

4-tert-Butylbiphenyl-3-carbaldehyd,

MS (ES) m/z 239 [M + H].

3',4'-Dimethylbiphenyl-3-carbaldehyd,

MS (ES) m/z 211 [M + H].

##### b) 3-(4-tert-Butylbenzyloxy)benzaldehyd

**[0104]** 3-Hydroxybenzaldehyd (0,5 g, 4,1 mmol) in DMF (5 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (0,56 g, 4,1 mmol) und 4-tert-Butylbenzylbromid (0,9 g, 4,1 mmol) behandelt. Die Lösung wurde für 36 Stunden auf 90°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde durch einen Stopfen aus SiO<sub>2</sub> mit 5% Ethylacetat in Hexan (250 ml) geleitet. Die Titelverbindung wurde als Feststoff erhalten (0,7 g, 64%).

MS (ES) m/z 269 [M + H].

**[0105]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 10b), außer daß 3-Trifluormethylbenzylbromid für 4-tert-Butylbenzylbromid substituiert wurde, wurde die folgende Verbindung erhalten:

3-(3-Trifluormethylbenzyloxy)benzaldehyd,

MS (ES) m/z 281 [M + H].

## c) 3-(3,4-Dimethylbenzyloxy)benzaldehyd

**[0106]** Polymergebundenes Triphenylphosphin (2,1 g, 6 mmol), DEAD (0,97 ml, 6 mmol), 3,4-Dimethylphenylmethanol (0,8 g, 6 mmol) und 3-Hydroxybenzaldehyd (0,5 g, 4 mmol) in Methylenechlorid wurden bei Raumtemperatur für 48 Stunden gerührt. Das Harz wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde zu einem Öl auf konzentriert. Das rohe Öl wurde durch einen Stopfen aus SiO<sub>2</sub> mit 5% Ethylacetat in Hexan (250 ml) geleitet. Die Titelverbindung wurde als Feststoff erhalten (0,24 g, 25%).

MS (ES) m/z 241 [M + H].

## d) 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid

**[0107]** Zu einer gerührten Lösung aus 3',4'-Dimethylbiphenyl-3-carbaldehyd (0,030 g, 0,14 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 1,2-Diamino-8-hydroxy-naphthalin-6-sulfonsäuredihydrochlorid (0,033 g, 0,10 mmol) und Natriumbisulfit (0,03 g) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und für 18 Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, um die Titelverbindung zu liefern (0,035 g, 85%).

MS (ES) m/z 443 [M - H].

**[0108]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 10, außer daß folgendes:

Biphenyl-4-carbaldehyd,

3',4'-Dimethylbiphenyl-4-carbaldehyd,

4'-tert-Butylbiphenyl-3-carbaldehyd,

3-(4-tert-Butylbenzyloxy)-benzaldehyd,

3-(3-Trifluormethylbenzyloxy)benzaldehyd,

3-(3,4-Dimethylbenzyloxy)-benzaldehyd für 3',4'-Dimethylbiphenyl-3-carbaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 100: 2-Biphenyl-4-yl-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,024 g, 62%).

MS (ES) m/z 415 [M - H].

Verbindung 101: 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-4-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäuretrifluoracetat (0,003 g, 7%).

MS (ES) m/z 445 [M + H].

Verbindung 102: 2-(4'-tert-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäuretrifluoracetat (0,001 g, 3%).

MS (ES) m/z 473 [M + H].

Verbindung 103: 2-[3-(4-tert-Butylbenzyloxy)-phenyl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,020 g, 44%).

MS (ES) m/z 501 [M - H].

Verbindung 104: 2-[3-(3-Trifluormethylbenzyloxy)-phenyl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,024 g, 51%).

MS (ES) m/z 513 [M - H].

Verbindung 105: 2-[3-(3,4-Dimethylbenzyloxy)-phenyl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,018 g, 41%).

MS (ES) m/z 473 [M - H].

## Beispiel 11

## Herstellung von 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäurehydrochlorid (Verbindung 106)

**[0109]** Zu einer gerührten Lösung aus 3,4-Dimethylbiphenyl-3-carbaldehyd (0,019 g, 0,09 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 7,8-Diamino-1-hydroxy-3-naphthoësäuredihydrochlorid (0,024 g, 0,08 mmol) und Natriumbisulfit (0,02 g) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter reduziertem Druck aufkonzentriert. Der braune Rückstand wurde der HPLC unterworfen (ODS-A, Gradient 10–90% CH<sub>3</sub>CN/Wasser 0,1% TFA), um die Titelverbindung zu liefern (0,015 g, 33%).

MS (ES) m/z 409 [M + H].

**[0110]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 11, außer daß folgendes:

3',4'-Dimethylbiphenyl-4-carbaldehyd,

4'-tert-Butylbiphenyl-3-carbaldehyd,

3-Phenoxybenzaldehyd für 3,4-Dimethylbiphenyl-3-carbaldehyd substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 107: 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-4-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat (0,012 g, 28%).

MS (ES) m/z 409 [M + H].

Verbindung 108: 2-(4'-tert-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat (0,015 g, 33%).

MS (ES) m/z 435 [M - H].

Verbindung 109: 9-Hydroxy-2-(3-phenoxyphenyl)-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat (0,004 g, 12%).

MS (ES) m/z 397 [M + H].

#### Beispiel 12

Herstellung von 3-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonylamino]-benzoësäure (Verbindung 110)

**[0111]** 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid (0,08 g, 0,18 mmol) wurde in 1 ml Thionylchlorid suspendiert, das eine katalytische Menge N,N-Dimethylformamid enthielt. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Stunden auf 60°C erwärmt und dann zur Trockene auf konzentriert, um 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonylchlorid zu ergeben.

**[0112]** Zu einer gerührten Suspension aus 3-Aminobenzoësäure (0,028 g, 0,2 mmol) in THF (1 ml) wurden 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonylchlorid (0,083 g, 0,18 mmol) und Natriumhydroxid (0,018 g, 0,4 mmol) in Wasser (0,5 ml) gegeben. Nach Rühren für 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung mit 6 N Salzsäure (2 ml) versetzt und unter reduziertem Druck auf konzentriert. Der Rückstand wurde der HPLC unterworfen (ODS-A, Gradient 10–90% CH<sub>3</sub>CN/Wasser 0,1% TFA), um die Titelverbindung zu liefern (0,005 g, 4%).

MS (ES) m/z 564 [M + H].

**[0113]** Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 12, außer daß Piperidin-3-carbonsäure für 3-Aminobenzoësäure substituiert wurde, wurde die folgende Verbindung erzeugt:

Verbindung 111: 1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonyl]-piperidin-3-carbonsäure (0,015 g, 8%).

MS (ES) m/z 556 [M + H].

#### Beispiel 13

Herstellung von (S)-1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure (Verbindung 112)

**[0114]** Zu einer gerührten Suspension aus (S)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-tert-butylester (0,036 g, 0,21 mmol) in DMF (1 ml) wurden 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonylchlorid (0,064 g, 0,14 mmol) und Triethylamin (0,022 g, 0,21 mmol) gegeben. Nach Rühren für 15 h wurde die Reaktionsmischung unter reduziertem Druck auf konzentriert, um (S)-1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-tert-butylester zu ergeben. Das Rohprodukt wurde mit 90%iger Trifluoressigsäure (2 ml) behandelt. Nach Rühren für 1 Stunde wurde die Mischung unter reduziertem Druck auf konzentriert und dann der HPLC unterworfen (ODS-A, Gradient 10–90% CH<sub>3</sub>CN/Wasser 0,1% TFA), um die Titelverbindung zu liefern (0,006 g, 8%).

MS (ES) m/z 542 [M + H].

#### Beispiel 14

Herstellung von ({1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-essigsäure (Verbindung 113)

**[0115]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (0,1 g, 0,25 mmol) in DMF (1 ml) wurden Glycin-tert-butylester (0,046 g, 0,27 mmol), Triethylamin (0,058 g, 0,75 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,035 g, 0,26 mmol) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminop-

ropyl)carbodiimidhydrochlorid (0,05 g, 0,26 mmol) gegeben. Nach Röhren für 15 h wurde die Reaktionsmischung unter reduziertem Druck zur Trockene aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mit 90%iger Trifluoressigsäure (1 ml) behandelt. Nach Röhren für 1 Stunde wurde die Mischung unter reduziertem Druck aufkonzentriert und dann der HPLC unterworfen (ODS-A, Gradient 10–90% CH<sub>3</sub>CN/Wasser 0,1% TFA), um die Titelverbindung zu liefern (0,020 g, 18%).

MS (ES) m/z 466 [M + H].

[0116] Unter Befolgen des gleichen Verfahrens von Beispiel 13, außer daß folgendes:

L-Alanin-tert-butylester,

Sarcosin-tert-butylester,

L-Prolin-tert-butylester für Glycin-tert-butylester substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen erzeugt:

Verbindung 114: (S)-2-(1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-propionsäure (0,025 g, 21%).

MS (ES) m/z 480 [M + H].

Verbindung 115: ((1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-methylamino)-essigsäure (0,015 g, 13%).

MS (ES) m/z 480 [M + H].

Verbindung 116: (S)-1-{1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure (0,016 g, 22%).

MS (ES) m/z 506 [M + H].

### Beispiel 15

Herstellung von (S)-2-(1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-phenylpropionsäure (Verbindung 117)

[0117] Zur 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (0,05 g, 0,1 mmol) in DMF (0,5 ml) bei Raumtemperatur wurde Phenylalanin-tert-butylesterhydrochlorid (0,11 mmol) gegeben. Eine Cocktaillösung aus 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (0,021 g, 0,11 mmol) und Triethylamin (0,3 mmol) in DMF (0,5 ml) wurde hinzugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. 1 ml Wasser wurde zur Reaktionsmischung gegeben, was zur Bildung eines braunen Niederschlags führte. Die Mischung wurde filtriert und trocken gelassen. Die feste Masse wurde in ein Fläschchen überführt und in 90%iger Trifluoressigsäure (1 ml) gelöst. Die Lösungen wurden für 6 Stunden gerührt und dann unter reduziertem Druck aufkonzentriert. Die Rückstände wurden in DMSO aufgenommen und der Gilson-HPLC-Reinigung unterworfen. Die Titelverbindung wurde als Feststoff erhalten (0,006 g, 10%).

MS (ES) m/z 556 [M + H].

[0118] Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 15, außer daß folgendes:

H-Tyr-OtBu-HCl

H-Ile-OtBu-HCl

H-Leu-OtBu-HCl

A-Asp(OtBu)-OtBu-HCl

H-Val-OtBu-HCl

H-Trp-OtBu-HCl

H-PhG-OtBU-HCl für Phenylalanin-tert-butylesterhydrochlorid substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Verbindung

118:

(S)-2-(1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-3-(4-hydroxyphenyl)-propionsäure.

MS (ES) m/z 572 [M + H].

Verbindung 119: (S)-2-(1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-3-methylpentansäure.

MS (ES) m/z 522 [M + H].

Verbindung 120: (S)-2-(1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-4-methylpentansäure.

MS (ES) m/z 522 [M + H].

Verbindung 121: (S)-2-(1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-bernsteinsäure.

MS (ES) m/z 524 [M + H].

Verbindung 122: (S)-2-(1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-3-methylbuttersäure.

MS (ES) m/z 508 [M + H].

123:

(S)-2-((1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäure.

MS (ES) m/z 595 [M + H].

Verbindung 124: (S)-2-(1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-2-phenylessigsäure.

MS (ES) m/z 542 [M + H].

### Beispiel 16

Herstellung von (S)-2-(1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-3-phenylpropionsäure (Verbindung 125)

**[0119]** Zu 2-(4'-tert-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (0,047 g, 0,1 mmol) in Dimethylformamid (0,5 ml) bei Raumtemperatur wurde Phenylalanin-tert-butylesterhydrochlorid (0,11 mmol) gegeben. Eine Cocktaillösung aus 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid (0,021 g, 0,11 mmol) und Triethylamin (0,3 mmol) in DMF (0,5 ml) wurde hinzugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. 1 ml Wasser wurde zur Reaktionsmischung gegeben, was zur Bildung eines braunen Niederschlags führte. Die Mischung wurde filtriert und trocknen gelassen. Die feste Masse wurde in ein Fläschchen überführt und in 1 ml 90%iger Trifluoressigsäure gelöst. Die Lösungen wurden für 6 Stunden gerührt und dann unter reduziertem Druck auf konzentriert. Die Rückstände wurden in DMSO aufgenommen und der Gilson-HPLC-Reinigung unterworfen. Die Titelverbindung wurde als Feststoff erhalten (0,016 g, 28%).

MS (ES) m/z 584 [M + H].

**[0120]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 16, ausgenommen, daß folgendes:

H-Tyr-OtBu-HCl

H-Ile-OtBu-HCl

H-Leu-OtBu-HCl

A-Asp(OtBu)-OtBu-HCl

H-Val-OtBu-HCl

H-Trp-OtBu-HCl

H-PhG-OtBu-HCl

H-Glu(OtBu)-OtBu

2-Aminopropionsäure-tert-butylester für Phenylalanin-tert-butylesterhydrochlorid substituiert wurde, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

126:

Verbindung (S)-2-((1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl)-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-3-(4-hydroxyphenyl)-propionsäure.

MS (ES) m/z 600 [M + H].

Verbindung 127: (S)-2-(1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl)-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-3-methylpentansäure.

MS (ES) m/z 550 [M + H].

Verbindung 128: (S)-2-(1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl)-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-4-methylpentansäure.

MS (ES) m/z 550 [M + H].

Verbindung 129: (S)-2-(1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl)-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-bernsteinsäure.

MS (ES) m/z 552 [M + H].

Verbindung 130: (S)-2-(1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl)-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-3-methylbuttersäure.

MS (ES) m/z 536 [M + H].

131:

Verbindung (S)-2-((1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl)-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl)-amino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionsäure.

MS (ES) m/z 623 [M + H].

Verbindung 132: (S)-2-(1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-2-phenylessigsäure.

MS (ES) m/z 570 [M + H].

Verbindung 133: (S)-2-(1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-pentandisäure.

MS (ES) m/z 566 [M + H].

Verbindung 134: 3-(1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-propionsäure.

MS (ES) m/z 508 [M + H].

### Beispiel 17

Herstellung von (S)-2-(1-[2-(3,4-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphthol[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-pentandisäure (Verbindung 135)

**[0121]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 16, außer daß 2-(4'-tert-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-9H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure für 2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure substituiert wurde und H-Glu(OtBu)-OtBu für Phenylalanin-tert-butylesterhydrochlorid substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,019 g, 35%).

MS (ES) m/z 538 [M - H].

### Beispiel 18

2-[6-(4-tert-Butylphenyl)-pyridin-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 136)

a) [6-(4-tert-Butylphenyl)-pyridin-2-yl]-methanol:

**[0122]** Eine Lösung aus 6-Brompyridin-2-carbonsäure (1,0 g, 5,0 mmol), 4-tert-Butylphenylboronsäure (0,89 g, 5,0 mmol), 2 M aq. Natriumcarbonat (5,0 ml, 10,0 mmol) und Tetrakistriphenylphosphinopalladium(0) (0,075 g) in 1,4-Dioxan (30 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre für 24 h gerührt und refluxiert.

**[0123]** Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und zwischen Ethylacetat und 3 M aq. Salzsäure (30 ml) suspendiert. Die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat extrahiert (3-mal). Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck auf konzentriert, um ein Rohprodukt zu ergeben.

**[0124]** Das obige Rohprodukt (1,3 g, 5 mmol) in THF (20 ml) wurde langsam mit Boran-Tetrahydrofuran (20 ml, 20,0 mmol) bei 0°C versetzt und kontinuierlich für eine halbe Stunde bei 0°C und dann für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde Methanol neutralisiert und bei reduziertem Druck auf konzentriert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser gewaschen (3-mal). Die vereinigten organischen Anteile wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockene auf konzentriert. Der rohe Feststoff wurde weiter durch Säulenchromatographie an SiO<sub>2</sub> (Ethylacetat/Hexan = 1:4) gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (0,65 g, 50%).

MS (ES) m/z 242 [M + H].

b) 2-[6-(4-tert-Butylphenyl)-pyridin-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0125]** Eine Lösung aus Dimethylsulfoxid (0,47 ml, 6,2 mmol) in Methylenechlorid wurde zu einer Lösung aus Oxalychlorid (0,2 ml, 3,1 mmol) in 20 ml Methylenchlorid bei -78°C gegeben. Nach Röhren für 5 min wurde [6-(4-tert-Butylphenyl)-pyridin-2-yl]-methanol (0,5 g, 2 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -78°C für 15 min gerührt, und dann wurde Triethylamin (1,76 ml, 12,45 mmol) hinzugegeben. Unter Erwärmen auf Raumtemperatur wurde sie kontinuierlich für 1 Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gewaschen (3-mal), die vereinigten organischen Anteile wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck auf konzentriert, um das Rohprodukt zu ergeben.

**[0126]** Zu einer gerührten Lösung des obigen Produkts (0,054 g, 0,2 mmol) in EtOH (2 ml) wurden 7,8-Diamino-1-hydroxy-3-naphthoësäuredihydrochlorid (0,58 g, 0,20 mmol) und Natriumbisulfit (0,04 g) in Wasser (0,40 ml) gegeben. Die Lösung wurde über Nacht auf 60°C erwärmt und gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter reduziertem Druck auf konzentriert. Die Rückstände wurden in DMSO aufgenommen und der Gilson-HPLC-Reinigung unterworfen. Die Titelverbindung wurde als Feststoff erhalten (0,004

g, 4%).

MS (ES) m/z 438 [M + H].

### Beispiel 19

2-[5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 137)

#### a) 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd

**[0127]** Eine Lösung aus 5-Bromfuran-2-carbaldehyd (0,23 g, 1,33 mmol), 3,4-Dimethylphenylboronsäure (0,2 g, 1,33 mmol), 2 M aq. Natriumcarbonat (1,33 ml, 2,66 mmol) und Tetrakistriphenylphosphinopalladium(0) (0,025 g) in 1,4-Dioxan (30 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre für 24 h gerührt und refluxiert.

**[0128]** Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und zwischen Ethylacetat und 3 M aq. Salzsäure (3 ml) suspendiert. Die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat extrahiert (3-mal). Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck auf konzentriert, um das Titelprodukt zu ergeben.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,6 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 4 Hz, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

#### b) 2-[5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0129]** Zu einer gerührten Lösung aus 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd (0,030 g, 0,15 mmol) in EtOH (0,80 ml) wurden 7,8-Diamino-1-hydroxy-3-naphthoësäuredihydrochlorid (0,029 g, 0,10 mmol) und Natriumbisulfit (30 mg) in Wasser (0,20 ml) gegeben. Die Lösung wurde über Nacht auf 60°C erwärmt und gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser und Ethylacetat gewaschen, um die Titelverbindung zu liefern (0,007 g, 15%).

MS (ES) m/z 399 [M – H].

### Beispiel 20

2-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 138)

**[0130]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 4-Bromfuran-2-carbaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde das Rohprodukt erhalten. Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß das obige Rohprodukt für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff hergestellt (0,03 g, 56%).

MS (ES) m/z 399 [M + H].

### Beispiel 21

9-Hydroxy-2-[5-(3-isopropylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 139)

#### a) 5-(3-Isopropylphenyl)-furan-2-carbaldehyd

**[0131]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 3-Isopropylphenylboronsäure für 3,4-Dimethylphenylboronsäure substituiert wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,65 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,0 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

#### b) 9-Hydroxy-2-[5-(3-isopropylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0132]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 5-(3-Isopropylphenyl)-furan-2-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff hergestellt (0,03 g, 66%).

MS (ES) m/z 413 [M + H].

## Beispiel 22

9-Hydroxy-2-[4-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 140)

a) 4-(4-tert-Butylphenyl)-furan-2-carbaldehyd

**[0133]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 4-tert-Butylphenylboronsäure für 3,4-Dimethylphenylboronsäure und 4-Bromfuran-2-carbaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd substituiert wurden, wurde die Titelverbindung hergestellt (0,022 g, 2,5%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,69 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 4H), 1,32 (s, 9H).

b) 9-Hydroxy-2-[4-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0134]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19%), außer daß 4-(4-tert-Butylphenyl)-furan-2-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff hergestellt (0,036 g, 84%).

MS (ES) m/z 427 [M + H].

## Beispiel 23

9-Hydroxy-2-[5-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 141)

a) 5-(4-tert-Butylphenyl)-furan-2-carbaldehyd

**[0135]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 4-tert-Butylphenylboronsäure für 3,4-Dimethylphenylboronsäure substituiert wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt (0,05 g, 8,5%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,62 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H).

b) 9-Hydroxy-2-[5-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0136]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 5-(4-tert-Butylphenyl)-furan-2-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff hergestellt (0,035 g, 83%).

MS (ES) m/z 427 [M + H].

## Beispiel 24

2-[5-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 142)

a) 5-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-carbaldehyd

**[0137]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 5-Bromthiophen-2-carbaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt (0,35 g, 81%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,87 (s, 1H), 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

b) 2-[5-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0138]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 5-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff hergestellt (0,035 g, 83%).

MS (ES) m/z 427 [M + H].

## Beispiel 25

2-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 143)

a) 4-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-carbaldehyd

**[0139]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 4-Bromthiophen-2-carbaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung hergestellt (0,24 g, 55%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,87 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

b) 2-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0140]** Unter Berfolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 4-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,04 g, 89%).

MS (ES) m/z 415 [M + H].

## Beispiel 26

2-[4-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 144)

a) 4-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-carbaldehyd

**[0141]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 4-Bromthiophen-2-carbaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd und 4-tert-Butylphenylboronsäure für 3,4-Dimethylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,45 (s, 2H), 1,34 (s, 9H).

b) 2-[4-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0142]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 4-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,035 g, 79%).

MS (ES) m/z 443 [M + H].

## Beispiel 27

2-[5-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 145)

a) 5-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-carbaldehyd

**[0143]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 5-Bromthiophen-2-carbaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd und 4-tert-Butylphenylboronsäure für 3,4-Dimethylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,85 (s, 1H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 5,0, 1H), 1,31 (s, 9H).

b) 2-[5-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0144]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 5-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,04 g, 90%).

MS (ES) m/z 443 [M + H].

## Beispiel 28

2-[5-(3,4-Dichlorphenyl)furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 146)

a) 2-Brom-5-(1,1-dimethoxymethyl)furan

**[0145]** Eine Lösung aus 5-Brom-2-furaldehyd (5,0 g, 0,028 mol), Trimethylorthoformiat (3,9 g, 0,036 mmol) und Pyridinium-p-toluolsulfonat (0,01 g) in 20 ml Methanol wurde für 18 Stunden unter Argon refluxiert. Die Lösung wurde aufkonzentriert, wobei ein blaßgelbes Öl zurückblieb. Das Öl wurde mit Ethylacetat verdünnt und durch basisches Aluminiumoxid geleitet, das mit Ethylacetat vorgewaschen worden war. Der organische Teil wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert, um ein blaßgelbes Öl zu ergeben (6,0 g, 97%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,38 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,3 (s, 6H).

b) 2-Tri-n-butylstannyl-5-(1,1-dimethoxymethyl)furan

**[0146]** 2-Brom-5-(1,1-dimethoxymethyl)furan (3 g, 0,013 mol), gelöst in 35 ml THF, wurde auf -78°C abgekühlt und dann mit 1,6 M n-Butyllithium in Hexan (0,96 g, 0,015 mmol) langsam versetzt. Nach Rühren bei -78°C für 10 min wurde es mit Tributylzinnchlorid (4,42 g, 0,013 mol) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Methanol abgeschreckt und mit Wasser gewaschen. Die organischen Anteile wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck aufkonzentriert, um die Titelverbindung als gelbes Öl zu ergeben (5,95 g, 99%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,5 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,4 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,32 (s, 6H), 1,6 (m, 6H), 1,35 (m, 6H), 1,15 (m, 6H), 0,9 (m, 9H).

c) 2-(3,4-Dichlorphenyl)-5-(1,1-dimethoxymethyl)furan

**[0147]** Zu einer Lösung aus 2-Tri-n-butylstannyl-5-(1,1-dimethoxymethyl)furan (5,85 g, 0,013 mol) und 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (2,56 g, 0,011 mol) in 25 ml destilliertem THF wurde Palladium(II)-chlorid-bistripheylphosphin (0,56 mmol) gegeben und für 18 h refluxiert. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde sie mit Wasser verdünnt und 2-mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Anteile wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und zu einem dunklen Öl aufkonzentriert. Das dunkle Öl wurde weiter durch Säulenchromatographie an SiO<sub>2</sub> (Hexan:EtOAc = 9:1) gereinigt, um die Titelverbindung als blaßgelbes Öl zu ergeben (2,16 g, 68%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,8 (s, 1H), 7,5 (dd, J = 1,9 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,5 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,4 (s, 6H).

d) 5-(3,4-Dichlorphenyl)furan-2-carbaldehyd

**[0148]** 2-(3,4-Dichlorphenyl)-5-(1,1-dimethoxymethyl)furan (2,15 g, 7,5 mmol) in 35 ml Aceton wurde mit Pyridinium-p-toluolsulfonat versetzt und bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Nach Aufkonzentrieren unter reduziertem Druck wurde die Mischung in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organischen Anteile wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und aufkonzentriert, um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu ergeben (1,56 g, 92%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,7 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

MS (ES) m/z 241 [M + H].

e) 2-[5-(3,4-Dichlorphenyl)furan-2-yl]-9-hydroxyx-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0149]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 5-(3,4-Dichlorphenyl)furan-2-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff hergestellt (0,06 g, 91%).

MS (ES) m/z 439 [M + H].

## Beispiel 29

2-[5-Benzo[b]thiophen-2-yl-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 147)

a) 2-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-(1,1-dimethoxymethyl)-furan

**[0150]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 2-Brom-5-(1,1-dimethoxymethyl)furan für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd und Thionaphthen-2-boronsäure für 3,4-Dimethylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff hergestellt (2,16 g, 52%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,8 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,6 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,5 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,5 (s, 1H), 3,4 (s, 6H).

b) 5-Benzo[b]thiophen-2-yl-furan-2-carbaldehyd

**[0151]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 28d), außer daß 2-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-(1,1-dimethoxymethyl)furan für 2-(3,4-Dichlorphenyl)-5-(1,1-dimethoxymethyl)furan substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (1,65 g, 92%).

MS (ES) m/z 229 [M + H].

c) 2-[5-Benzlo[b]thiophen-2-yl-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0152]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 5-Benzo[b]thiophen-2-yl-furan-2-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,06 g, 91%).

MS (ES) m/z 427 [M + H].

## Beispiel 30

2-[4'-tert-Butyl-6-methoxybiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 148)

a) 4'-tert-Butyl-6-methoxybiphenyl-3-carbaldehyd

**[0153]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 1-Brom-4-tert-butylbenzol für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd und 5-Formyl-2-methoxyphenylboronsäure für 3,4-Dimethylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 269 [M + H].

b) 2-[4'-tert-Butyl-6-methoxybiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0154]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 4'-tert-Butyl-6-methoxybiphenyl-3-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,011 g, 12%).

MS (ES) m/z 467 [M + H].

## Beispiel 31

2-[6-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 149)

a) 6-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0155]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 3-Brom-4-fluorbenzaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 229 [M + H].

b) 2-[6-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0156]** Unter Befolgen des Beispiels 19b), außer daß 6-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,004 g, 5%).

MS (ES) m/z 427 [M + H].

### Beispiel 32

2-[4-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 150)

a) 4-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0157]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,3 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H).

b) 2-[4-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure.

**[0158]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 4-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,006 g, 6%).

MS (ES) m/z 427 [M + H].

### Beispiel 33

2-[4'-tert-Butyl-4-fluorbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 151)

a) 4'-tert-4-Butyl-4-fluorbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0159]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd und 4-tert-Butylphenylboronsäure für 3,4-Dimethylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,2 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,65 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

b) 2-[4'-tert-Butyl-4-fluorbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0160]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 4'-tert-Butyl-4-fluorbiphenyl-3-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,002 g, 3%).

MS (ES) m/z 455 [M + H].

### Beispiel 34

2-[4'-Trifluormethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 152)

a) 4'-Trifluormethylbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0161]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd und 4-tert-Butylphenylboronsäure für 3,4-Dimethylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 251 [M + H].

b) 2-[4'-Trifluormethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0162]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 4'-Trifluormethylbiphenyl-3-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,016 g, 22%).

MS (ES) m/z 449 [M + H].

## Beispiel 35

2-[4'-tert-Butyl-6-fluor-biphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 153)

a) 4'-tert-Butyl-6-fluorbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0163]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19a), außer daß 3-Brom-4-fluorbenzaldehyd für 5-Bromfuran-2-carbaldehyd und 4-tert-Butylphenylboronsäure für 3,4-Dimethylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 257 [M + H], 513 [2M + H].

b) 2-[4'-tert-Butyl-6-fluor-biphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0164]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 19b), außer daß 4'-tert-Butyl-6-fluorbiphenyl-3-carbaldehyd für 5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd substituiert wurde, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,039 g, 86%).

MS (ES) m/z 455 [M + H].

## Beispiel 36

2-[5-(4-tert-Butylphenyl)-pyridin-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 154)

a) 5-(4-Butylphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd

**[0165]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 5-Brompyridin-3-carbaldehyd für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 4-tert-Butylphenylboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 240 [M + H].

b) 2-[5-(4-tert-Butylphenyl)-pyridin-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0166]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 5-(4-butylphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,025 g, 57%).

MS (ES) m/z 438 [M + H].

## Beispiel 37

2-[(2-Fluor-4-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 155)

(a) 2'-Fluor-3'-trifluormethylbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0167]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 4-Trifluormethyl-2-fluorbrombenzol für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 3-Formylphenylboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 269 [M + H].

b) 2-[(2-Fluor-4-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0168]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 2'-Fluor-3'-trifluormethylbiphenyl-3-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,035 g, 57%).

MS (ES) m/z 467 [M + H].

## Beispiel 38

2-[(2,5-Difluor-4-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 156)

a) 2',5'-Difluor-3'-trifluormethylbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0169]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 4-Trifluormethyl-2,5-difluorbrombenzol für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 3-Formylphenylboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 287 [M – H].

b) 2-[2,5-Difluor-4-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0170]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 2',5'-Difluor-3'-trifluormethylbiphenyl-3-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,035 g, 67%).

MS (ES) m/z 485 [M + H].

## Beispiel 39

2-[(4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 157)

a) 4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0171]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 3-Brom-4-fluorbenzaldehyd für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 4-Trifluormethylbenzolboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 269 [M + H].

b) 2-[(4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0172]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl-3-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,042 g, 90%).

MS (ES) m/z 467 [M + H].

## Beispiel 40

2-[5-(4-Trifluormethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 158)

a) 5-(4-Trifluormethylphenyl)-furan-2-carbaldehyd

**[0173]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 5-Bromfuran-2-carbaldehyd für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und Trifluormethylphenylboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 227 [M + H].

b) 2-[5-(4-Trifluormethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0174]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 5-(4-Trifluormethylphenyl)furan-2-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,44 g, 94%).

MS (ES) m/z 439 [M + H].

## Beispiel 41

2-[4-(4-Trifluormethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 159)

a) 4-(4-Trifluormethylphenyl)-thiophen-2-carbaldehyd

**[0175]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 4-Bromthiophen-2-carbaldehyd für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und Trifluormethylphenylboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 257 [M + H].

b) 2-[4-(4-Trifluormethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0176]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 4-(4-Trifluormethylphenyl)-thiophen-2-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,041 g, 84%).

MS (ES) m/z 455 [M + H].

## Beispiel 42

2-(4'-Ethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 160)

a) 4'-Ethylbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0177]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 4-Ethylbrombenzol für 2-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 3-Formylbenzolboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 211 [M + H].

b) 2-(4'-Ethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0178]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 4'-Ethylbiphenyl-3-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,046 g, 99%).

MS (ES) m/z 409 [M + H].

## Beispiel 43

2-(4'-Propylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 161)

a) 4'-Propylbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0179]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 4-Propylbrombenzol für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 3-Formylbenzolboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 225 [M + H].

b) 2-(4'-Propylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0180]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 4'-Propylbiphenyl-3-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,051 g, 99%).

MS (ES) m/z 423 [M + H].

## Beispiel 44

2-(4'-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 162)

a) 4'-Butylbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0181]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 4-Butylbrombenzol für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 3-Formylbenzolboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 239 [M + H].

b) 2-(4'-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0182]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 4'-Butylbiphenyl-3-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfosäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,048 g, 99%).

MS (ES) m/z 437 [M + H].

## Beispiel 45

2-(4'-Carboxy-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 163)

a) 3'-Formyl-3-methylbiphenyl-4-carbonsäure

**[0183]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 4-Brom-2-methylbenzoësäure für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 3-Formylbenzolboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 241 [M + H].

b) 2-(4'-Carboxy-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0184]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 3'-Formyl-3-methylbiphenyl-4-carbonsäure für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfosäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,060 g, 99%).

MS (ES) m/z 439 [M + H].

## Beispiel 46

2-(4'-Cyano-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 164)

a) 3'-Formyl-3-methylbiphenyl-4-carbonitril

**[0185]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 4-Cyano-3-methylbrombenzol für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 3-Formylbenzolboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 222 [M + H].

b) 2-(4'-Cyano-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0186]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 3'-Formyl-3-methylbiphenyl-4-carbonitril für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfosäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,065 g, 99%).

MS (ES) m/z 420 [M + H].

## Beispiel 47

2-(4'-Fluor-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 165)

a) 4'-Fluor-3'-methylbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0187]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 3-Brombenzaldehyd für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 4-Fluor-3-methylbenzolboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt.

MS (ES) m/z 215 [M + H].

b) 2-(4'-Fluor-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0188]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 4'-Fluor-3'-methylbiphenyl-3-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,057 g, 99%).

MS (ES) m/z 413 [M + H].

## Beispiel 48

2-[1-(4-tert-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 166)

a) 1-(4-tert-Butylphenyl)-1H-pyrazol

**[0189]** Zur Mischung aus 4-tert-butylbenzolboronsäure (0,1 g, 0,56 mmol), Pyrazol (0,02 g, 0,28 mmol), wasserfreiem Kupfer(II)-acetat (0,1 g, 0,56 mmol) und Pyridin in Methylenchlorid (10 ml) wurden gepulverte 4%-Molekularsiebe (0,15 g) gegeben. Die Reaktion wurde unter Luft bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert und unter reduziertem Druck zur Trockene auf konzentriert. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie unter Erhalt der Titelverbindung gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,9 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 1,3 (s, 9H).

MS (ES) m/z 201 [M + H].

b) 1-(4-tert-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd

**[0190]** Phosphoroxychlorid (0,075 ml, 0,5 mmol) wurde langsam zu einer gerührten Lösung aus frisch destilliertem Dimethylformamid (0,075 ml, 1,0 mmol) getropft, das 1-(4-tert-Butylphenyl)-1H-pyrazol (0,1 g, 0,5 mmol) bei 90–100°C enthielt. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionsmischung für weitere 4 Stunden unter den gleichen Bedingungen gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und mit Eiswasser versetzt. Der pH wurde auf 4 mit einer verdünnten Natriumhydroxid-Lösung eingestellt, und dann wurde mit Ethanol extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Salzsäure (1 N) und einer verdünnten Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie unter Erhalt der Titelverbindung als Feststoff gereinigt (0,035 g, 44%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,9 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

MS (ES) m/z 229 [M + H].

c) 2-[1-(4-tert-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0191]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 1-(4-tert-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,030 g, 70%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,9 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (m, 4H), 7,82 (d, J = 6,8 Hz), 1,38 (s, 9H).

MS (ES) m/z 427 [M + H].

## Beispiel 49

2-(3',4'-Difluorbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 167)

a) 3',4'-Difluorbiphenyl-3-carbaldehyd

**[0192]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 3-Brombenzaldehyd für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 3,4-Difluorphenylboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,305, 44%).

MS (ES) m/z 219 [M + H].

b) 2-(3',4'-Difluorbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0193]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 3',4'-Difluorbiphenyl-3-carbaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,038 g, 91%).

MS (ES) m/z 417 [M + H].

## Beispiel 50

2-[3-(9H-Fluoren-2-yl)-phenyl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure (Verbindung 168)

a) 3-(9H-Fluoren-2-yl)-benzaldehyd

**[0194]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1a), außer daß 2-Brom-9H-fluoren für 3-Brom-2-methoxybenzaldehyd und 3-Formylphenylboronsäure für 2-Methylphenylboronsäure substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,475 g, 53%).

MS (ES) m/z 271 [M + H].

b) 2-[3-(9H-Fluoren-2-yl)-phenyl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure

**[0195]** Unter Befolgen des Verfahrens von Beispiel 1c), außer daß 3-(9H-Fluoren-2-yl)-benzaldehyd für 2-Methoxy-3-(2'-methylphenyl)benzaldehyd und 5,6-Diamino-4-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure für 3,4-Diamino-5-hydroxy-1-naphthalinsulfonsäuredihydrochlorid substituiert wurden, wurde die Titelverbindung als Feststoff hergestellt (0,004 g, 8%).

MS (ES) m/z 469 [M + H].

## Beispiel 51 – Kapselzusammensetzung

**[0196]** Eine orale Arzneiform zur Verabreichung eines vorliegend erfundenen Agonisten des TPO-Rezeptors wird durch Füllen einer zweiteiligen Standardhartgelatinekapsel mit den Bestandteilen in den nachfolgend in Tabelle I gezeigten Anteilen hergestellt.

Tabelle I

Bestandteile	Mengen
2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphtho[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 1)	25 mg
Lactose	55 mg
Talkum	16 mg
Magnesiumstearat	4 mg

## Beispiel 52 – Injizierbare parenterale Zusammensetzung

**[0197]** Eine injizierbare Form zur Verabreichung eines vorliegend erfundenen Agonisten des TPO-Rezeptors wird durch Rühren von 1,5 Gew.-% 2-(3-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphtho[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 2) in 10 Vol.-% Propylenglykol in Wasser hergestellt.

## Beispiel 53 – Tablettenzusammensetzung

**[0198]** Die Saccharose, das Calciumsulfatdihydrat und ein vorliegend erfundener Agonist der TPO-Rezeptors wie in der nachfolgenden Tabelle II gezeigt werden in den gezeigten Anteilen vermischt und mit einer 10%igen Gelatinelösung granuliert. Die nassen Granulien werden gesiebt, getrocknet, mit Stärke, Talcum und Stearin-säure vermischt, gesiebt und zu einer Tablette verpreßt.

Tabelle II

Bestandteile	Mengen
2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid (Verbindung 3)	20 mg
Calciumsulfatdihydrat	30 mg
Saccharose	4 mg
Stärke	2 mg
Talcum	1 mg
Stearinsäure	0,5 mg

**[0199]** Bevorzugt unter den erfindungsgemäß Verbindungen sind die folgenden:

2-(3-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[4'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid; und  
 2-(4-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid.

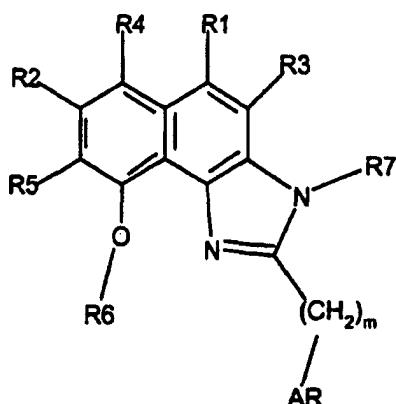
**[0200]** Am meisten bevorzugt unter den erfindungsgemäß Verbindungen sind die folgenden:

2-(4'-tert-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäuretrifluoracetat;  
 2-(4'-tert-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat;  
 9-Hydroxy-2-[5-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure und  
 2-[4'-tert-Butyl-4-fluorbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure.

**[0201]** Obwohl die bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung durch das obige veranschaulicht werden, versteht es sich, daß die Erfindung nicht auf die hier offenbarten genauen Anweisungen beschränkt ist und daß das Recht für alle Modifikationen, die in den Umfang der folgenden Ansprüche fallen, vorbehalten wird.

## Patentansprüche

1. Medikament zur Verwendung in der Therapie, hergestellt unter Verwendung und umfassend eine Verbindung mit der folgenden Formel (II):



worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Carbonsäure, Sulfonsäure, Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und Halogen besteht;

R<sup>6</sup> Wasserstoff ist;

R<sup>7</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl und substituiertem Alkyl besteht;

m 0 bis 3 ist; und

AR cyclisches oder polycyclisches aromatisches C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> ist, das gegebenenfalls 1 bis 3 Heteroatome enthält, mit der Maßgabe, daß dann, wenn C 3 ist, der aromatische Ring wenigstens 2 Heteroatome enthält, und dann, wenn C 4 ist, der aromatische Ring wenigstens ein Heteroatom enthält, und das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkyl, substituiertem Alkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl, substituiertem Cycloalkyl, substituiertem C<sub>1-12</sub>-Aryl, Aryloxy, -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, Hydroxy, Alkoxy, Cycloalkyl, Amino, Nitro, Cyano und Halogen besteht, worin

R<sup>11</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl, substituiertem Alkyl, substituiertem Cycloalkyl und substituiertem C<sub>1-12</sub>-Aryl besteht;

und worin mit dem Begriff "Alkyl" und in Derivaten davon eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette gemeint ist, die, wenn nicht anders definiert, 1 bis 12 Kohlenstoffatome hat; und pharmazeutisch akzeptable Salze, Hydrate, Solvate und Ester davon.

## 2. Medikament gemäß Anspruch 1, worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig aus Carbonsäure, Sulfonsäure, Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Halogen ausgewählt sind;

R<sup>6</sup> Wasserstoff ist;

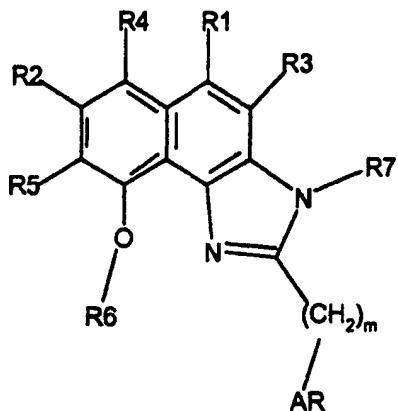
R<sup>7</sup> aus Wasserstoff, Alkyl und substituiertem Alkyl ausgewählt ist;

m 0 ist; und

AR aus Naphthalin, Phenyl, Pyridin und Pyrazol ausgewählt ist und gegebenenfalls mit einem bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkyl, substituiertem Alkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl, substituiertem C<sub>1-12</sub>-Aryl, Hydroxy, Amino, -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, Alkoxy und Halogen besteht, worin

R<sup>11</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl, substituiertem Alkyl, substituiertem Cycloalkyl und substituiertem C<sub>1-12</sub>-Aryl besteht.

## 3. Verbindung mit der folgenden Formel (IIA):



worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig aus Carbonsäure, Sulfonsäure, Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Halogen ausgewählt sind;

R<sup>6</sup> Wasserstoff ist;

R<sup>7</sup> aus Wasserstoff, Alkyl und substituiertem Alkyl ausgewählt ist;

m 0 ist; und

AR aus Naphthalin, Phenyl, Pyridin und Pyrazol ausgewählt ist und gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkyl, substituiertem Alkyl, C<sub>1-12</sub>-Aryl, substituiertem C<sub>1-12</sub>-Aryl, Hydroxy, Alkoxy und Halogen besteht;

und worin mit dem Begriff "Alkyl" und in Derivaten davon eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette gemeint ist, die, wenn nicht anders definiert, 1 bis 12 Kohlenstoffatome hat; und pharmazeutisch akzeptable Salze, Hydrate, Solvate und Ester davon.

## 4. Verbindung oder Medikament gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, worin:

mit dem Begriff "Alkyl" und in Derivaten davon -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

$-(CH_2)_3-CH_3$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)_2$  oder  $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$  gemeint ist;

"Cycloalkyl" Cyclohexyl oder Cyclopentyl bedeutet;

"substituiertes Cycloalkyl" 4-Hydroxy-cyclohexyl, 2-Ethylcyclohexyl, Propyl-4-methoxycyclohexyl, 4-Methoxy-cyclohexyl oder 4-Carboxycyclohexyl bedeutet; und

"Aryloxy" Phenoxy, 4-Fluorphenyloxy oder Biphenyloxy bedeutet.

5. Verbindung oder Medikament gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin mit dem Begriff "substituiert" gemeint ist, daß die betroffene chemische Einheit einen Substituenten hat, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydroxalkyl, Alkoxy, Acyloxy, Alkyl, Amino, N-Acylamino, Hydroxy,  $-(CH_2)_gC(O)OR^6$ ,  $-S(O)_nR^7$ , Nitro, Cyano, Halogen und Trifluormethyl besteht, worin  $g \geq 0$  ist,  $R^6$  Wasserstoff oder Alkyl ist,  $n \geq 0-2$  ist und  $R^7$  Wasserstoff oder Alkyl ist.

6. Verbindung, die ausgewählt ist aus:

2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3'-Methoxyphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[4'-Fluorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[4'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[1'-Dibenzofuranyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[1'-Naphthalinyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3'-Nitrophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3'-Methoxyphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[4'-Fluorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[4'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[1'-Dibenzofuranyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[1'-Naphthalinyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-[3'-Nitrophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(3-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Methoxyphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Fluorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[1'-Dibenzofuranyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[1'-Naphthalinyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Nitrophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-5-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[2'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Methylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3',4'-Dimethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Methoxyphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Trifluormethylphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Fluorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[4'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[1'-Dibenzofuranyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[1'-Naphthalinyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Chlorphenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-[3'-Nitrophenyl]-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;  
 2-(4-Phenyl-2-methoxyphenyl)-9-hydroxy-naphth[1,2-d]imidazol-7-sulfonsäurehydrochlorid;



9-Hydroxy-2-(3-phenoxyphenyl)-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäuretrifluoracetat;  
 3-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonylamino]-benzoësäure;  
 1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonyl]-piperidin-3-carbonsäure;  
 (S)-1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-sulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure;  
 ({1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-essigsäure;  
 (S)-2-({1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-propiionsäure;  
 ({1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-methylamino)-essigsäure;  
 (S)-1-{1-[2-(3',4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure;  
 (S)-2-({1-[2-(4'-tert-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-methanoyl}-amino)-pentanidisäure;  
 2-[6-(4-tert-Butylphenyl)-pyridin-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(3,4-Dichlorphenyl)furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-Benzo[b]thiophen-2-yl-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 9-Hydroxy-2-[5-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 9-Hydroxy-2-[4-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-6-methoxybiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-6-fluor-biphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-4-fluorbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[6-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-Trifluormethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 9-Hydroxy-2-[5-(3-isopropylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 9-Hydroxy-2-[4-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 9-Hydroxy-2-[5-(4-tert-butylphenyl)-furan-2-yl]-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(4-tert-Butylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(3,4-Dichlorphenyl)furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-Benzo[b]thiophen-2-yl-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-6-methoxybiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[6-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-Fluor-3',4'-dimethylbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-4-fluorbiphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4'-tert-Butyl-6-fluor-biphenyl-3-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(4-tert-Butylphenyl)-pyridin-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[(2-Fluor-4-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[(2,5-Difluor-4-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[(4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl)-3-yl]-9-hydroxy-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[5-(4-Trifluormethylphenyl)-furan-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[4-(4-Trifluormethylphenyl)-thiophen-2-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Ethylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Propylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Butylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Carboxy-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Cyano-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(4'-Fluor-3'-methylbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-[1-(4-tert-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
 2-(3',4'-Difluorbiphenyl-3-yl)-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure; und

2-[3-(9H-Fluoren-2-yl)-phenyl]-9-hydroxy-3H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-carbonsäure;  
und pharmazeutisch akzeptable Salze, Hydrate, Solvate und Ester davon.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in der Behandlung von Thrombozytopenie, die eine Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfaßt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in der Verabreichung an und Steigerung der Blutplättchenproduktion in einem Säugetier, einschließlich Mensch, das der gesteigerten Blutplättchenproduktion bedarf, wobei die Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfaßt.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 8, die eine orale Dosierungseinheit zur humanen Verabreichung ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 8 zur parenteralen Verabreichung.

11. Verwendung einer Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von Thrombozytopenie.

12. Verwendung einer Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert in der Herstellung eines Medikaments, worin das Medikament zur Verwendung in der Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung an ein Säugetier dient und zur Verwendung in der Steigerung der Blutplättchenproduktion im Säugetier dient und worin das Säugetier, einschließlich Mensch, der gesteigerten Blutplättchenproduktion bedarf.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen