

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. August 2004 (19.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/069840 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 491/04**,
A61K 31/445, A61P 25/04, 25/06, 25/00 // (C07D 491/04,
307:00, 221:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001009

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Februar 2004 (04.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 04 950.9 6. Februar 2003 (06.02.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PRZEWOSNY**,
Michael [DE/DE]; Suermondtplatz 3, 52062 Aachen
(DE). **ENGLBERGER**, Werner [DE/DE]; Sonnenweg
1, 52223 Stolberg (DE). **SCHIENE**, Klaus [DE/DE];
Mindener Strasse 13, 40227 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PRODUCTION OF TETRAHYDROQUINOLINE BENZOFURANS

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON TETRAHYDROCHINOLINBENZOFURANEN

(57) Abstract: The invention relates to methods for producing tetrahydro- 7-oxa-5-aza-benzo[c]fluorene-6-carboxylic acids, selected tetrahydro-7 oxa-5-aza-benzo[c]fluorene-6-carboxylic acid derivatives, medicaments containing these compounds and to the use thereof for producing medicaments for certain indications, particularly for treating pain.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Tetrahydro- 7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäuren, ausgewählte Tetrahydro-7 oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln für bestimmte Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Schmerz.



WO 2004/069840 A2

gekoppelten Rezeptoren gehören. Die biochemische und pharmakologische Charakterisierung von Subtypen dieser Rezeptoren hat nun die Hoffnung geweckt, dass subtypenspezifische Opioide über ein anderes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil als z.B. Morphin verfügen. Weitere pharmakologische
5 Untersuchungen haben inzwischen die Existenz mehrerer Subtypen dieser Opioidrezeptoren (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 und δ_2) wahrscheinlich gemacht.

Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und Schmerzweiterleitung beteiligt
10 sind. Besonders wichtig ist dabei der NMDA-Ionenkanal: Über ihn läuft ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen ab. Durch diesen Kanal wird der Calcium-Ionenaustausch zwischen neuronaler Zelle und seiner Umgebung gesteuert.

15 Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden. So lässt sich eindeutig die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Einfluss von Calcium-Ionen in das Zellinnere nachweisen. Es stellte sich auch dabei heraus, dass diese Substanzen über ein eigenständiges
20 antinociceptives Potential verfügen (z.B. Ketamin). Wichtig dabei ist, dass der Wirkmechanismus ein ganz anderer ist, wie beispielsweise bei den Opiaten, denn durch NMDA-Antagonisten wird direkt in den entscheidenden Calciumhaushalt der Zellen bei der Schmerzweiterleitung eingegriffen. Daher besteht erstmalig die Möglichkeit, die Behandlung von neuropathischen
25 Schmerzformen erfolgreich durchzuführen.

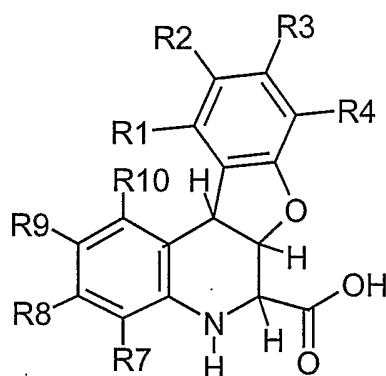
Verschiedene NMDA-Antagonisten, wobei es sich in diesem Falle um Tetrahydrochinolinderivate handelte, wurden bereits in den Artikeln J. Med. Chem. (1992) 35, 1954-1968, J. Med. Chem. (1992) 35, 1942-1953 und
30 Med. Chem. Res. (1991) 1; 64-73 sowie den Patentanmeldungen EP 386 839, WO 97/12879 A1, WO 98/07704 A1 und WO 98/42673 A1 beschrieben. Dabei wurde insbesondere in den Patentanmeldungen eine

Vielzahl von möglichen Indikationen angegeben, unter anderen auch die Schmerztherapie. Die Wirksamkeit und Verwendbarkeit dieser Substanzen ist allerdings weiter offen, so dass hier ein Bedarf nach weiteren Substanzen besteht.

5

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, ein Verfahren zur Herstellung entsprechend analgetisch wirksamer Substanzen, insbesondere NMDA-Antagonisten, zur Verfügung zu stellen. Entsprechend ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure der allgemeinen Formel I,

10



worin

15

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder

unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(O)NR¹¹R^{11'}, NR¹¹R^{11'}
S(O₂)R¹¹ oder SR¹¹, wobei R¹¹ und R^{11'} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10 H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
15 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

20

R¹ und R², R² und R³ oder R³ und R⁴ gemeinsam

-CR²³=CH-CH-, -CR²³-CH=CH-, =CR²³-CH=CH-CH=, -CR²³=CH-CH=CH-, -CH=CR²³-CH=CH- oder =CH-CR²³=CH-CH= bilden, mit R²³ ausgewählt aus

25

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30

R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR¹⁸, OC(O)R¹⁸, OC(S)R¹⁸, C(O)R¹⁸, C(O)OR¹⁸, C(S)R¹⁸, C(S)OR¹⁸, SR¹⁸, S(O)R¹⁸ bzw. S(O₂)R¹⁸, wobei R¹⁸ ausgewählt ist aus

10 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
15 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 NR¹⁹R²⁰, NR¹⁹C(O)R²⁰, C(NR¹⁹)NR²⁰R²¹ NR¹⁹C(S)R²⁰, C(S)NR¹⁹R²⁰ oder C(S)NR¹⁹NR²⁰R²¹ oder S(O₂)NR¹⁹R²⁰, wobei R¹⁹, R²⁰ und R²¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
25 H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
30 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R^{19} und R^{20} oder R^{20} und R^{21} zusammen ein C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

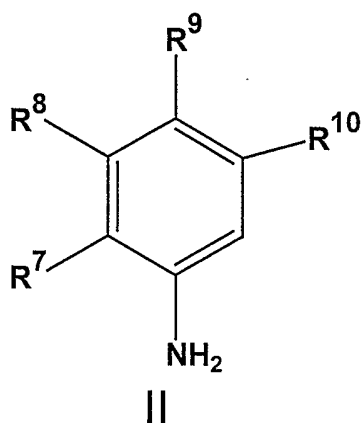
R^7 und R^8 , R^8 und R^9 oder R^9 und R^{10} gemeinsam

$-CR^{22}=CH-CH-$, $-CR^{22}-CH=CH-$, $=CR^{22}-CH=CH-CH=$, $-CR^{22}=CH-CH=CH-$, $-CH=CR^{22}-CH=CH-$ oder $=CH-CR^{22}=CH-CH=$ bilden, mit R^{22} ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

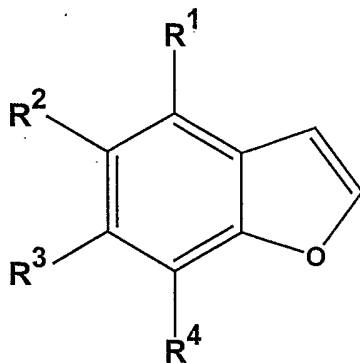
dadurch gekennzeichnet, dass man

ein gegebenenfalls substituiertes Anilin der Formel II, worin R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die vorstehend genannte Bedeutung haben,



Glyoxylsäure oder Glyoxylsäurehydrat und

ein Benzofuran der Formel III, worin R¹, R², R³ und R⁴ die vorstehend genannte Bedeutung haben,



III

5 unter Mikrowellenbestrahlung, vorzugsweise während der gesamten Reaktionszeit, in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer Brönstedt-Säure oder Lewis-Säure gleichzeitig umgesetzt, wobei das Olefin der Formel III und die Glyoxylsäure oder das Glyoxylsäurehydrat im Überschuss eingesetzt werden.

10 Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cycloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C₁₋₂-Alkyl für C1- oder C2-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C₁₋₅-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C₁₋₇-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und C₁₋₁₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C₃₋₄-Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C₄₋₅-Cycloalkyl für C4- oder C5-

Cycloalkyl, C₄₋₆-Cycloalkyl für C₄-, C₅- oder C₆-Cycloalkyl, C₄₋₇-Cycloalkyl für C₄-, C₅-, C₆- oder C₇-Cycloalkyl, C₅₋₆-Cycloalkyl für C₅- oder C₆-Cycloalkyl und C₅₋₇-Cycloalkyl für C₅-, C₆- oder C₇-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfasst der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2
5 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cycloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl,
10 Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF₂, CF₃ oder CH₂OH
15 sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH oder OH, wobei unter
20 „mehrfach substituiert“ Resten zu verstehen ist, dass die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Besonders bevorzugte Substituenten
25 sind hier F, Cl und OH.

Unter dem Begriff (CH₂)₃₋₆ ist -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- und CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen, unter (CH₂)₁₋₄ ist -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen, etc.
30

Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem
aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe
verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-,
Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste,
5 die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit
mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere
Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel
10 enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können.
Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Benzofuran,
Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin,
Isochinolin, Phthalazin, Benzo-1,2,5 thiadiazol, Benzothiazol, Indol,
Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin
15 aufgeführt.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter
substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R^{26} , OR^{26} einem
Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF_3 , einem CN, einem NO_2 ,
20 einem $NR^{24}R^{25}$, einem C_{1-6} -Alkyl (gesättigt), einem C_{1-6} -Alkoxy, einem
 C_{3-8} -Cycloalkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkyl oder einem C_{2-6} -Alkylen.

Dabei steht der Rest R^{26} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -
Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-
25 Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und
Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein
dürfen,

die Reste R^{24} und R^{25} , gleich oder verschieden, für H, einen C_{1-10} -Alkyl-,
30 vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen
über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest

bedeuten, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

5 oder die Reste R^{24} und R^{25} bedeuten zusammen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{27}\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$, und

der Rest R^{27} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man

15

als gegebenenfalls substituiertes Anilin eine Verbindung der Formel II, worin

20

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Benzyl oder Phenyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

OR^{18} oder C(O)OR^{18} , wobei R^{18} ausgewählt ist aus

30

H; C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R^7 und R^8 , R^8 und R^9 oder R^9 und R^{10} gemeinsam
-CH=CH-CH=CH- oder -CH=CH-CH=CH- bilden,
einsetzt.

5 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein
erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man

als gegebenenfalls substituiertes Anilin eine Verbindung der Formel II,
worin

10

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OH, OCH_3 ,
 OC_2H_5 , $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$ oder $C(O)OC_2H_5$,

15

vorzugsweise aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F oder CH_3 ,

20

insbesondere

R^8 und R^{10} unabhängig voneinander, vorzugsweise jeweils beide
gleich, ausgewählt aus Cl oder CF_3

25

und

R^9 und R^7 unabhängig voneinander ausgewählt aus H, F, Cl, Br, I,
 CF_3 , CHF_2 oder CH_2F ; vorzugsweise H, F, Cl, Br, I; insbesondere H,
einsetzt.

30

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man als Benzofuran eine Verbindung der Formel III, worin

5 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem
10 entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
15 unsubstituiert;

OR^{11} , $OC(O)R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11'}$ oder SR^{11} , wobei R^{11} und $R^{11'}$ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H; C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 oder

R^1 und R^2 , R^2 und R^3 oder R^3 und R^4 gemeinsam

$-CR^{23}=CH-CH-$, $-CR^{23}-CH=CH-$, $-CR^{23}=CH-CH=CH-$ oder $-CH=CR^{23}-CH=CH-$ bilden,

30 mit R^{23} ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 einsetzt.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man als Benzofuran eine Verbindung der Formel III, worin

10

R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H, F, Cl, Br, I; CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Benzyl oder Phenyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

OH, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₅, C(O)OH, C(O)OCH₃,
C(O)OC₂H₅, C(O)OC₃H₇

oder

R¹ und R², R² und R³ oder R³ und R⁴ gemeinsam

25

-CH=CH-CH-, -CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH- oder -CH=CH-CH=CH- bilden,

einsetzt.

30

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man das gegebenenfalls substituierte Anilin der Formel II, die Glyoxylsäure oder das

Glyoxylsäurehydrat und das Benzofuran der Formel III im molaren Verhältnis 1:1,5-3:1,5-3 umsetzt.

5 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man das Verfahren in Gegenwart einer Lewis-Säure,

10 vorzugsweise eines Triflats (eines Trifluormethansulfonsäuresalzes), insbesondere eines Lanthan-, (beispielsweise Scandium-) oder Indium-Triflats, besonders vorzugsweise eines Indiumtriflats, durchführt,

oder

15 in Gegenwart einer polymer-gebundenen Lewis-Säuren oder Tonmineralien, vorzugsweise Montmorillonit, durchführt.

20 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man als Lösungsmittel Acetonitril verwendet.

25 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man die Umsetzung bei einer Temperatur in Bereich von 40-80°C, vorzugsweise von 50-60°C, durchführt.

30 Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man zur Isolierung der Verbindung der allgemeinen Formel I das Lösungsmittel entfernt oder die schwerlösliche Verbindung der allgemeinen Formel I abfiltriert.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man zur Reinigung der

Verbindung der allgemeinen Formel I mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise mit einem unpolaren organischen Lösungsmittel, die isolierte Verbindung wäscht und/oder die Verbindung umkristallisiert.

5

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man als Lösungsmittel zum Waschen Hexan oder Acetonitril verwendet.

10

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem man durch Zugabe einer Base, vorzugsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid, insbesondere Natriumhydroxid, zu der isolierten und gegebenenfalls gereinigten Verbindung der allgemeinen Formel I das entsprechende Salz bildet.

15

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, bei dem man 3,5-Dichloranilin, Glyoxylsäure oder Glyoxylsäurehydrat und Benzofuran umsetzt.

20

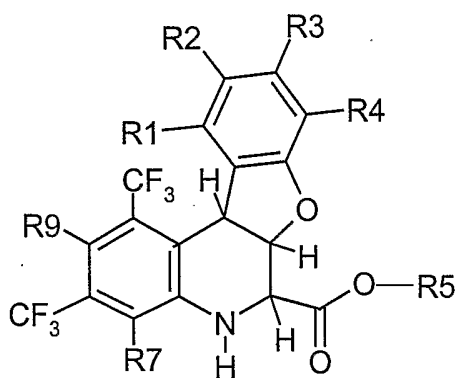
Zur Herstellung der Salze insbesondere der physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen wird wie folgt vorgegangen:
Ein Äquivalent einer Verbindung gemäß Formel I wird in wenig Wasser suspendiert und ein Äquivalent 1-normaler wässriger Lauge, beispielsweise NaOH oder KOH, zugegeben. Bei schlechter Löslichkeit wird soviel Methanol zugetropft, bis vollständige Lösung eintritt. Nach Rühren bei
Raumtemperatur wird im Rotationsverdampfer eingeeengt, die verbliebene Lösung bei tiefen Temperaturen in einem Gemisch aus
Isopropanol/Trockeneis eingefroren und gefriergetrocknet. Die Salze,

25

30

insbesondere der Carbonsäuren, vorzugsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, werden als meist farblose Feststoffe erhalten.

Eine weitere der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, analgetisch wirksame Substanzen, insbesondere NMDA-Antagonisten, zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst wenig Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen. Entsprechend ist Gegenstand der Erfindung ein Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivat der allgemeinen Formel VI,



VI

15

worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(O)NR¹¹R^{11'}, NR¹¹R^{11'}
S(O₂)R¹¹ oder SR¹¹, wobei R¹¹ und R^{11'} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R¹ und R², R² und R³ oder R³ und R⁴ gemeinsam

-CR²³=CH-CH-, -CR²³-CH=CH-, =CR²³-CH=CH-CH=, -CR²³=CH-CH=CH-, -CH=CR²³-CH=CH- oder =CH-CR²³=CH-CH= bilden, mit R²³ ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R⁵ gleich H ist;

R^7 und R^9 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $OC(S)R^{18}$, $C(O)R^{18}$, $C(O)OR^{18}$, $C(S)R^{18}$, $C(S)OR^{18}$, SR^{18} , $S(O)R^{18}$ bzw. $S(O_2)R^{18}$, wobei R^{18} ausgewählt ist aus

15 H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

25 $NR^{19}R^{20}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $C(NR^{19})NR^{20}R^{21}$ $NR^{19}C(S)R^{20}$, $C(S)NR^{19}R^{20}$ oder $C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$ oder $S(O_2)NR^{19}R^{20}$, wobei R^{19} , R^{20} und R^{21} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30 H, O; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

5

R^{19} und R^{20} oder R^{20} und R^{21} zusammen ein C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

10

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder

15 Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

20

Die erfindungsgemäßen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate zeigen eine deutliche analgetische Wirkung und sind auch NMDA-Antagonisten, die selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen.

25

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind.

30

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen

Verbindungen, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter physiologisch verträgliche Salze mit Kationen oder Basen oder physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren.

5

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die

10 physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit NH_4^+ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

15

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich

20 sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind.

25

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung ist ein erfindungsgemäßes Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivat gemäß Formel VI, bei dem

30

R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(O)NR¹¹R^{11'}, NR¹¹R^{11'}, S(O₂)R¹¹ oder SR¹¹, wobei R¹¹ und R^{11'} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10 H; C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise R¹, R², R³ oder R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H, F, Cl, Br, I; C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 OR¹¹, C(O)OR¹¹ oder SR¹¹, wobei R¹¹ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 insbesondere R¹, R², R³ oder R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30 H, F, Cl, Br, I; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; SH; OR¹¹ oder C(O)OR¹¹, wobei R¹¹ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder besonders bevorzugt R¹, R², R³ oder R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CH₃, C₂H₅, n-Propyl, i-Propyl, i-Butyl, sek-Butyl, n-Butyl, t-Butyl, CF₃, CHF₂, SH, OH, OCH₃, OC₂H₅, C(O)OH
C(O)OCH₃ oder C(O)OC₂H₅,

R⁵ gleich H ist,

R⁷ und R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR¹⁸ oder SR¹⁸, mit R¹⁸ ausgewählt aus

H, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise R⁷ und R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, -OCH₃,

insbesondere R⁷ und R⁹ ausgewählt sind aus H.

Eine weitere der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, analgetisch wirksame Substanzen, insbesondere NMDA-Antagonisten, zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch

chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst wenig Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen. Entsprechend ist Gegenstand der Erfindung eine Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure der allgemeinen Formel I,

worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H oder Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R^1 und R^2 , R^2 und R^3 oder R^3 und R^4 gemeinsam

$-CR^{23}=CH-CH-$, $-CR^{23}-CH=CH-$, $=CR^{23}-CH=CH-CH=$, $-CR^{23}=CH-CH=CH-$, $-CH=CR^{23}-CH=CH-$ oder $=CH-CR^{23}=CH-CH=$ bilden, mit R^{23} ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $OC(S)R^{18}$, $C(O)R^{18}$, $C(O)OR^{18}$, $C(S)R^{18}$,
 $C(S)OR^{18}$, SR^{18} , $S(O)R^{18}$ bzw. $S(O_2)R^{18}$, wobei R^{18} ausgewählt ist
aus

5 H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils
verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt
oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei
10 dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N
ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder
Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert;

15 $NR^{19}R^{20}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $C(NR^{19})NR^{20}R^{21}$ $NR^{19}C(S)R^{20}$,
 $C(S)NR^{19}R^{20}$ oder $C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$ oder $S(O_2)NR^{19}R^{20}$, wobei
 R^{19} , R^{20} und R^{21} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
H, O; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils
20 verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt
oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei
dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N
25 ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder
Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert;

oder

30 R^{19} und R^{20} oder R^{20} und R^{21} zusammen ein C_3 - C_8 -
Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach

substituiert oder unsubstituiert, bilden bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

5 gegebenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder
10 in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung ist entsprechend eine erfindungsgemäße Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure
15 gemäß allgemeiner Formel I, bei der

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR^{18} , $C(O)R^{18}$, $C(O)OR^{18}$ oder SR^{18} , wobei R^{18} ausgewählt ist aus

25 H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander
30 ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR¹⁸ oder SR¹⁸, mit R¹⁸ ausgewählt aus

H, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach
oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

insbesondere R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander
ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; CH₃, CF₃, t-Butyl, i-Butyl, OH, -OCH₃, -OCF₃, -
SCH₃, -O-Phenyl,

besonders bevorzugt

R⁷ und R⁹ H sowie R⁸ und R¹⁰ Cl bedeuten.

Die erfindungsgemäßen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate
zeigen eine deutliche analgetische Wirkung und sind auch NMDA-
Antagonisten, die selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen.

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung ist ein erfindungsgemäßes
Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivat gemäß den
allgemeinen Formeln I oder VI, bei dem die Verbindung in Form ihrer Alkali-
Salze, vorzugsweise der Kalium- oder Natrium-Salze vorliegt.

Die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydro-7-oxa-5-aza-
benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate sind toxikologisch unbedenklich, so
dass sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Arzneimittel
enthaltend als Wirkstoff mindestens ein erfindungsgemäßes substituiertes
Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivat gemäß den

allgemeinen Formeln I oder VI in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden und enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivat je nach galenischer Form gegebenenfalls Trägermaterialien Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße substituierte Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten

Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate verzögert freisetzen. Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 2 bis 500 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats der allgemeinen Formel I oder VI appliziert.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate zur Schmerzbehandlung, insbesondere chronischer und neuropathischer Schmerzen, aber auch bei Migräne eingesetzt, so dass ein weiterer Erfindungsgegenstand die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß allgemeiner Formel I oder VI in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere des neuropathischen und/oder chronischen Schmerzes, und/oder zur Behandlung von Migräne ist.

Aus der Affinität an den NMDA-Rezeptor ergeben sich weitere Anwendungsgebiete, da NMDA-Antagonisten bekanntermaßen u.a. eine neuroprotektive Wirkung haben und daher auch gut bei mit Neurodegeneration und –schädigung einhergehenden Krankheitsbildern, wie Morbus Parkinson und Morbus Huntington etc. eingesetzt werden können. Weitere Indikationen der erfindungsgemäßen NMDA-Antagonisten sind

Epilepsie, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, die mit Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch einhergehenden Entzugserscheinungen, der Schlaganfall, sowie damit zusammenhängend cerebrale Ischämien, cerebrale Infarkten, Hirnödemen, Hypoxie, Anoxie, sowie auch der Einsatz zur Anxiolyse und in der Anästhesie. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß allgemeiner Formel I oder VI; in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödemen, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats auch für weitere Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß allgemeiner Formel I oder VI; in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate;

insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren,
5 insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe

Aber auch in anderen Indikationen sind die erfindungsgemäßen
10 Verbindungen wirksam. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß allgemeiner Formel I oder VI; in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch
15 verträglichen Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren,
20 insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie
25 inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch

Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß allgemeiner Formel I oder VI; in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe, zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie oder zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiele

Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

5

Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc.) oder werden nach

10

allgemeinen, dem Fachmann bekannten Herstellungsverfahren synthetisiert. Insbesondere werden einige der Benzofurane, aber auch andere eingesetzte Verbindungen vor der unten beschriebenen Grundsynthese als

15

Synthesebausteine nach bekannten Synthesevorschriften synthetisiert.

Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

20

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektroskopie.

Die Verbindungen sind nummeriert, wobei die Angabe in Klammern grundsätzlich der Nummer der zugeordneten Verbindung entspricht.

25

Beispiel 1: Auffinden geeigneter Katalysatoren:

a)

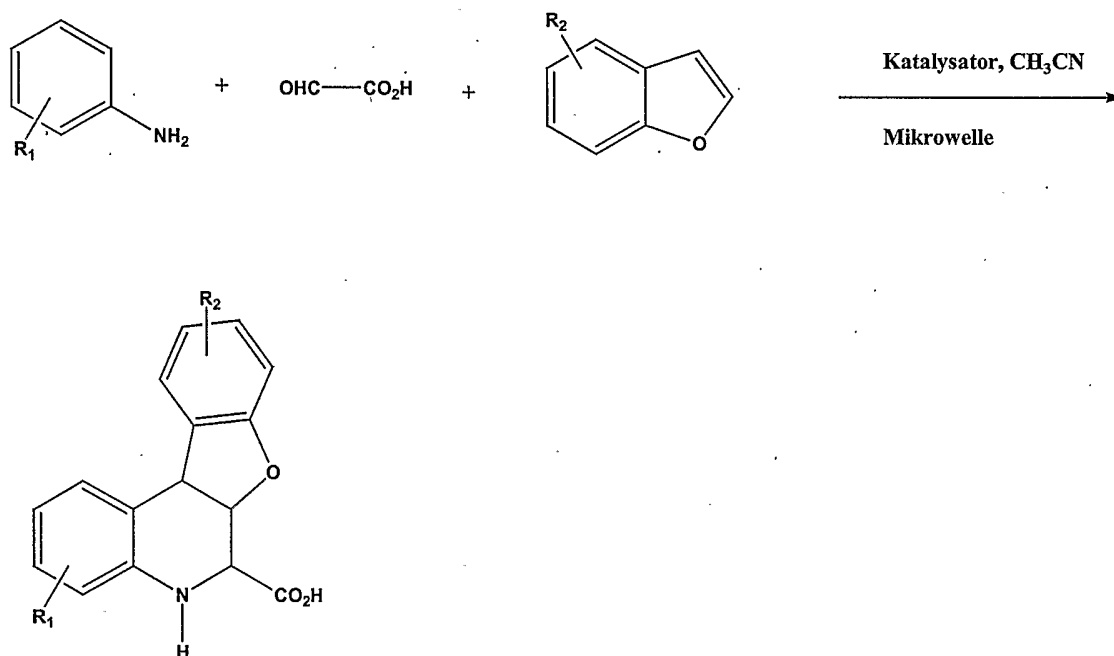
30

Die Verwendung von Indiumtriflat als Katalysator bei der Imino-Diels-Alder-Reaktion von in-situ-gebildeten 2-Aza-1,3-dienen mit cyclischen Enolethern wurde von Sandu et al beschrieben (S. Gadwal, J.S. Sandhu; J. Chem. Soc., Perkin Trans.1 (2000), 2827 - 2829). Eine Umsetzung von 2-Aza-1,3-dienen mit geeigneten Reaktionspartnern wie Olefinen oder

heteroaromatischen Systemen wurde bisher noch nicht beschrieben.

Es galt zu überprüfen, ob Indiumtriflat als Katalysator für die
5 erfindungsgemäße Reaktion (s. Beispiel 2 und 3) geeignet ist und
überraschend zeigte sich, dass dieser Katalysator zur
Direktsynthese der 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-
benzo[c]fluoren-6-carbonsäuren verwendet werden konnte.
Dabei wurden Anilin (1 Äquivalent), Glyoxylsäure (1,5
10 Äquivalente) und Benzofuran (3 Äquivalente) mit 10 mol-%
Indiumtriflat als Katalysator in geschlossenen Gefäßen mit
Mikrowellen bestrahlt. Die gewünschten Heterocyklen konnten in
einer Ein-Stufen-Synthese innerhalb weniger Minuten
reproduzierbar nahezu quantitativ und in analysenreiner Form
15 hergestellt werden konnten (Schema).

Tabelle 1 zeigt die Ausbeuten bei der Herstellung verschiedener
Verbindungen gemäß Beispiel 4 (s.u.).



20

Schema

b)

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Tetrahydrochinolinen ist der Einsatz von heterogenen Katalysatoren wie polymergebundenen Lewis-Säuren oder Tonmineralien. Der Vorteil dieser Katalysatoren ist die leichte Abtrennbarkeit aus dem Reaktionsgemisch bzw. die Trennung von nicht umgesetzten Edukten vom Produkt. Obwohl die 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäuren eine sehr schwer lösliche Substanzklasse darstellen, konnte eine Methode entwickelt werden, mit dem die Heterocyclen unter Verwendung von heterogenen Katalysatoren hergestellt werden konnten.

Unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung wurden Anilin, Glyoxylsäure, Benzofuran und Montmorillonit KSF als Heterogenkatalysator zu den 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäuren umgesetzt. Die feste Masse wird abfiltriert und nicht umgesetzte Ausgangssubstanzen und Nebenprodukte durch Waschen mit dem Reaktionsmedium, z.B. Acetonitril, abgetrennt. Das schwerlösliche Produkt blieb am Katalysator gebunden und konnte mit einem polaren Lösungsmittel, wie z.B. Aceton, aus dem Montmorillonit herausgewaschen werden. Nach Einengen der Acetonphase und Trocknen im Hochvakuum wurde das Produkt analysenrein isoliert. Tabelle 1 zeigt die Ausbeuten bei der Herstellung verschiedener Verbindungen gemäß Beispiel 4 (s.u.).

Verbindung	In(OTf) ₃	Montmorillonit KSF
1	100%	79%
2	55%	
3	62%	
4	76%	
5	28%	
6	60%	
7	46%	43%
8	91%	
9	81%	
10	88%	
11		
12	36%	40%
13	15%	
14	32%	
15	95%	

5 Tabelle 1: Ausbeuten bei der Drei-Komponenten-Synthese mit Benzofuranen als Dienophil.

c)

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Verwendbarkeit von Übergangsmetall-Katalysatoren wie den Lanthanid-Triflaten (S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama; Synthesis (1995), 1195 - 1202).

5 Unter den bei Indiumtriflat beschriebenen Reaktionsbedingungen (gleiche Äquivalente der angegebenen Edukte, gleiche mol-% Katalysator und Einwirkung von Mikrowellenstrahlung) konnten Ytterbium(III)triflat, Scandium(III)triflat und Cer(IV)triflat zu den
10 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäuren umgesetzt werden. Die Aufarbeitung und Isolierung der Produkte wurde unter identischen Bedingungen durchgeführt wie bei der Umsetzung von Indium(III)triflat beschrieben durchgeführt. Die Produkte wurden analysenrein erhalten.

15

Beispiel	Sc(OTf) ₃	Yb(OTf) ₃	Ce(OTf) ₄
1	76%	77%	53%

20 Tabelle 2: Ausbeuten bei der Drei-Komponenten-Synthese mit Benzofuranen als Dienophil und Übergangsmetalltriflaten als Katalysatoren.

d)

25 Als vierte Möglichkeit zur Auffindung von neuen Katalysatoren für die Synthese von 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäuren wurden einige Hauptgruppen-Salze und Brönstedt-Säuren untersucht.

Lithiumtetrafluoroborat wurde erfolgreich bei der Umsetzung von 2-Aza-1,3-dienen mit cyclischen Enolethern von Yadav et al eingesetzt (J.S. Yadav, B.V. Subba Reddy, C. Reddy Madhuri, G. Sabitha, Synthesis (2001), 1065 - 1068) und ähnlich positive
5 Ergebnisse wurden bei der Verwendung von Wismut(III)-Salzen wie Wismuttrichlorid (B.V. Subba Reddy, R. Srinivas, J.S. Yadav, T. Ramalingam; Synth. Commun. 31, 1075 - 1080 (2001); G. Sabitha, E.V. Reddy, J.S. Yadav; Synthesis (2001), 1979 - 1984; G. Sabitha, E. Venkata Reddy, C. Maruthi, A. Ravi Sankar;
10 Tetrahedron Lett. 43, 1573 - 1575 (2002); G. Sabitha, E. Venkata Reddy, J.S. Yadav, K.V.S. Rama Krishna, A. Ravi Sankar; Tetrahedron Lett. 43, 4029 - 2032 (2002)) und Wismut(III)triflat (H. Laurent-Robert, B. Garrigues, J. Dubac; Synlett (2000), 1160 - 1162) beobachtet.

15

Neben den Hauptgruppen-Salzen Wismuttrichlorid, Lithiumtetrafluoroborat und Zinnchlorid wurde auch Borsäure unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen (gleiche Äquivalente der angegebenen Edukte, gleiche mol-% Katalysator
20 und Einwirkung von Mikrowellenstrahlung). Die Verwendung von Borsäure könnte bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes gegenüber allen anderen beschriebenen Katalysatoren einige Vorteile ergeben. Borsäure ist sehr gut wasserlöslich und nicht umweltschädlich und könnte somit bei der Isolierung der
25 Produkte einfach mit Wasser ausgewaschen werden. Überraschend konnten auch bei diesen Umsetzungen die gewünschten 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäuren in guten Ausbeuten und hoher Reinheit isoliert werden (Tabelle 3).

30

Verbindung	Li[BF ₄]	BiCl ₃	SnCl ₂	Borsäure
1	46%	20%	28%	22%

5 Tabelle 3: Ausbeuten bei der Drei-Komponenten-Synthese mit Benzofuranen als Dienophil und Hauptgruppen-Salzen als Katalysatoren.

Beispiel 2: Synthese der Benzofuran-THCs

Allgemeines

10

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Aldrich, Avocado, Fluka, Lancaster, Merck).

15

Die Umsetzungen unter Mikrowellen-Bestrahlung werden in einer Labor-Mikrowelle des Fabrikats MLS ETHOS 600 der Firma MLS-GmbH (D-88299 Leutkirch, Auenweg 37, Deutschland) durchgeführt.

20

Die Dünnschichtchromatographie wurde auf RP-8-DC-Platten mit Fluoreszenz-Indikator (Merck, Darmstadt) mit folgendem Laufmittelgemisch durchgeführt: Methanol/Wasser/NaCl; 12:5:3. Die Detektion erfolgte durch Anfärben in der Iodkammer.

25

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit 300 MHz-Spektrometer Rheinstetten (Avance DPX 300 MHz) der Firma Bruker Analytik GmbH, Silberstreifen 4, D-76287 gemessen.

Die ESI-MS-Spektren wurden mit einem Gerät der Firma Thermoquest, Analytische Systeme GmbH, Boschring 12, D-63329 Egelsbach gemessen (Gerätebezeichnung Finnigan LCQ).

5 Die GC-Analytik wurde mit dem Gaschromatographen HP 6890 (mit PTV-Injektor) und einem gekoppelten Massen-Detektor 5973 (Mass selective Detector) der Firma Hewlett-Packard gemessen.

Die verwendeten Benzofurane (5-Methylbenzofuran, 5-
10 Phenylbenzofuran, 5-Methoxybenzofuran, 5-Chlorbenzofuran, 5-Brombenzofuran, 5-Ethoxycarbonylbenzofuran; 7-Methylbenzofuran, 7-Ethylbenzofuran, 7-Phenylbenzofuran, 7-Methoxybenzofuran, 7-Chlorbenzofuran, (Naphthofuran ?), 4,6-Dimethylbenzofuran, 4,7-Dimethylbenzofuran, 5,7-
15 Dimethylbenzofuran, 5-Chlor-6-methyl-benzofuran) wurden nach dem von Barker et al beschriebenen Verfahren (P. Barker, P. Finke, K. Thompson, Synthetic Communications 19, 257 - 265 (1994) oder (4-Methylbenzofuran, 6-Methylbenzofuran) nach der Methode von Acardi et al (A. Acardi, F. Marinelli, S. Cacchi,
20 Synthesis (1986), 749 - 751 bzw. A. Arcadi, S. Cacchi, M. Del Rosario, G. Fabrizi, F. Marinelli, J. Org. Chem. 61, 9280 - 9288 (1996)) hergestellt.

Beispiel 3:

25 **Synthese der THC-Benzofurane durch Drei-Komponenten-Synthese**

Allgemeine Arbeitsvorschriften

a) **Verfahren 1:** Salze als Katalysator

30

3,5-Dichloranilin (10 mmol) und Glyoxylsäurehydrat (15 mmol) wurden in 20 ml Acetonitril gelöst, Katalysator (10 mol-%) und das Benzofuran (30 mmol) zugegeben (verschießbares, druckstabiles Teflon-Gefäß) und innerhalb von 90 Sekunden in der Mikrowelle mit 800 Watt Leistung auf 50°C erwärmt und
5 zehn Minuten bei dieser Temperatur belassen. Nach der Reaktion wurde das Gefäß in Eiswasser gestellt, vorsichtig geöffnet und abfiltriert. Der Feststoff wurde dreimal mit 30 ml Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurde eine farblose Kristallmasse erhalten, die analysenrein vorlag.
10 Aus der Mutterlauge und den Waschphasen konnte nach einrotieren und Umfällen aus Acetonitril noch weitere Substanz isoliert werden.

b) Verfahren 2: Montmorillonit KSF als Katalysator

15 3,5-Dichloranilin (10 mmol), Glyoxylsäurehydrat (15 mmol) und Benzofuran (30 mmol) wurden in 20 ml Acetonitril gelöst, Montmorillonit KSF (3,5 g / 63,3 mmol bezogen auf Anilin) zugegeben (verschießbares, druckstabiles Teflon-Gefäß) und
20 innerhalb von 90 Sekunden in der Mikrowelle mit 800 Watt Leistung auf 50°C erwärmt und zehn Minuten bei dieser Temperatur belassen. Nach der Reaktion wurde das Gefäß in Eiswasser gestellt, vorsichtig geöffnet, abfiltriert und das Montmorillonit mit 30 ml Acetonitril gewaschen. Anschließend
25 wird das Montmorillonit mit 50 ml Aceton gewaschen, um das an den Katalysator gebundene Produkt zu eluieren. Das Aceton wird am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff analysenrein erhalten.
30 Aus den Acetonitrilphasen konnte nach einrotieren und Umfällen aus Acetonitril noch weitere Substanz isoliert werden.

Die Charakterisierung der isolierten Produkte erfolgte durch ^1H -NMR-Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie.

Beispiel 4):

- 5 **Nach den erfindungsgemäßen, in Beispiel 2 und 3 gezeigten Verfahren hergestellte Verbindungen mit Analysedaten:**

Verbindung 1)

- 10 1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

^1H -NMR (d_6 -DMSO/ $\text{TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 3,89$ ppm (s, 1H, CH); 5,22 ppm (d, 1H, $J = 9,83$ Hz, CH); 5,71 ppm (d, 1H, $J = 10,58$ Hz, CH); 6,72 - 6,75 ppm (m, 2H, 2 x Aryl-CH); 6,90 ppm (s, 1H, Aryl-CH); 15 7,01 ppm (s, 1H, Aryl-CH); 7,07 ppm (t, 1H, $J = 7,55$ Hz, Aryl-CH); 7,33 ppm (d, 1H, $J = 7,55$ Hz, Aryl-CH); 13,26 ppm (s (breit), 1H, COOH).

ESI-MS für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$, berechnet: 338,18 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 336,0 (MH^+), 290,0 ($\text{MH}^+ - \text{CO}_2$), 218,0 ($\text{MH}^+ - \text{C}_8\text{H}_6\text{O}$); (negativ-Modus): 334,0 (M-H).

20

Verbindung 2)

- 1,3-Bis-(trifluormethyl)-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

25 ^1H -NMR (d_6 -DMSO/ $\text{TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 3,81$ ppm (d, 1H, $J = 3,02$ Hz, CH); 5,28 ppm (d, 1H, $J = 9,79$ Hz, CH); 5,83 ppm (d, 1H, $J = 10,55$ Hz, CH); 6,42 ppm (s, 1H, NH), 6,69 - 6,75 ppm (m, 3H, 3 x Aryl-H); 7,06 ppm (m, 1H, $J = 4,52$ Hz, Aryl-H); 7,37 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,64 ppm (s, 1H, Aryl-H); 13,27 ppm (s (breit), 1H, COOH).

30

ESI-MS für $C_{18}H_{11}F_6NO_3$, berechnet: 403,28 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 404,0 (MH^+), 358,4 (MH^+-CO_2); (negativ-Modus): 402,0 (M-H), 358,1 (M-H- CO_2).

5 **Verbindung 3)**

1,3-Dichlor-8-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

1H -NMR (d_6 -DMSO/ $TMS_{ext.}$): δ = 2,07 ppm (s, 3H, 8- CH_3); 3,85 ppm (d, 1H, J = 2,64 Hz, CH); 5,20 ppm (d, 1H, J = 10,17 Hz, CH); 5,70 ppm (d, 1H, J = 10,55 Hz, CH); 6,09 ppm (s, 1H, NH); 6,63 ppm (t, 1H, J = 7,53 Hz, Aryl-H); 6,89 ppm (d, 1H, J = 1,88 Hz, Aryl-H); 6,91 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,98 ppm (d, 1H, J = 1,89 Hz, Aryl-H); 7,12 ppm (d, 1H, J = 7,54 Hz, Aryl-H).

ESI-MS für $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3$, berechnet: 350,20 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 350,0 (MH^+), 304,2 (MH^+-CO_2); 218,0 ($MH^+-C_9H_8O$); (negativ-Modus): 348,1 (M-H), 303,9 (M-H- CO_2).

Verbindung 4)

1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

1H -NMR (d_6 -DMSO/ $TMS_{ext.}$): δ = 1,11 ppm (t, 3H, J = 7,54 Hz, CH_3); 2,46 ppm (m, 2H, J = 7,16 Hz, CH_2); 3,86 ppm (d, 1H, J = 2,63 Hz, CH); 5,23 ppm (d, 1H, J = 10,18 Hz, CH); 5,70 ppm (d, 1H, J = 10,55 Hz, CH); 6,08 ppm (s, 1H, NH); 6,65 ppm (t, 1H, J = 7,53 Hz, Aryl-H); 6,89 ppm (d, 1H, J = 2,26 Hz, Aryl-H); 6,92 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,98 ppm (d, 1H, J = 1,88 Hz, Aryl-H); 7,09 ppm (d, 1H, J = 7,53 Hz, Aryl-H); 13,20 ppm (s (breit), 1H, CO_2H).

ESI-MS für $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$, berechnet: 364,23 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 364,1 (MH^+), 318,3 (MH^+-CO_2); 218,0 ($MH^+-C_{10}H_{10}O$); (negativ-Modus): 362,2 (M-H), 318,2 (M-H- CO_2).

5 **Verbindung 5)**

1,3-Dichlor-8-phenyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

1H -NMR (d_6 -DMSO/ $TMS_{ext.}$): δ = 3,93 ppm (d, 1H, J = 2,64 Hz, CH);

10 5,30 ppm (d, 1H, J = 10,17 Hz, CH); 5,76 ppm (d, 1H, J = 10,55 Hz, CH); 6,19 ppm (s, 1H, NH); 6,85 ppm (t, 1H, J = 7,54 Hz, Aryl-H);

6,98 ppm (d, 1H, J = 1,88 Hz, Aryl-H); 7,02 ppm (d, 1H, J = 1,89 Hz, Aryl-H); 7,23 - 7,41 ppm (m, 6H, 6 x Aryl-H); 7,66 ppm (d, 15 1H, J = 7,16 Hz, Aryl-H); 13,36 ppm (s (breit), 1H, COOH).

ESI-MS für $C_{22}H_{15}Cl_2NO_3$, berechnet: 412,28 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 412,1 (MH^+), 366,4 (MH^+-CO_2); 218,0 ($MH^+-C_{14}H_{10}O$); (negativ-Modus): 410,4 (M-H), 366,2 (M-H- CO_2).

20 **Verbindung 6)**

1,3-Dichlor-8-methoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

1H -NMR (d_6 -DMSO/ $TMS_{ext.}$): δ = 3,74 ppm (s, 3H, OCH_3); 3,88 ppm (d, 1H, J = 2,26 Hz, CH); 5,22 ppm (d, 1H, J = 10,18 Hz,

25 CH); 5,73 ppm (d, 1H, J = 10,18 Hz, CH); 6,13 ppm (s, 1H, NH); 6,68 ppm (t, 1H, J = 7,53 Hz, Aryl-H); 6,76 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,78 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,87 ppm (d, 1H, J = 1,88 Hz, Aryl-H); 6,92 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,94 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,01 ppm (d, 1H, J = 2,26 Hz, Aryl-H); 13,25 ppm (s (breit), 1H, COOH).

30 ESI-MS für $C_{17}H_{13}Cl_2NO_4$, berechnet: 366,2 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 366,0 (MH^+), 320,1 (MH^+-CO_2); 218,0 ($MH^+-C_9H_8O_2$); (negativ-Modus): 364,2 (M-H), 320,3 (M-H- CO_2).

Verbindung 7)

1,3,8-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 3,92$ ppm (d, 1H, $J = 2,27$ Hz, CH);
5,33 ppm (d, 1H, $J = 10,17$ Hz, CH); 5,83 ppm (d, 1H, $J = 10,18$ Hz, CH); 6,18 ppm (s, 1H, NH); 6,76 ppm (t, 1H, $J = 7,54$ Hz, Aryl-H);
10 6,92 ppm (d, 1H, Aryl-H); 7,02 ppm (d, 1H, $J = 1,50$ Hz, Aryl-H);
7,16 ppm (d, 1H, $J = 7,92$ Hz, Aryl-H); 7,25 ppm (d, 1H, $J = 7,53$ Hz, Aryl-H); 13,37 ppm (s (breit), 1H, COOH).

- ESI-MS für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$, berechnet: 370,62 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 372,1 (MH^+); (negativ-Modus): 368,0 (M-H),
15 326,0 (M-H- CO_2).

Verbindung 8)

7,9-Dichlor-6b,11,12,12a-tetrahydro-13-oxa-11-aza-dibenzo[a,g]fluoren-12-carbonsäure

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 3,98$ ppm (d, 1H, $J = 2,64$ Hz, CH);
5,42 ppm (d, 1H, $J = 10,55$ Hz, CH); 5,06 ppm (d, 1H, $J = 10,55$ Hz, CH); 6,16 ppm (s, 1H, NH); 6,93 ppm (d, 1H, $J = 1,88$ Hz, Aryl-H); 7,00 ppm (d, 1H, $J = 2,27$ Hz, Aryl-H); 7,32 ppm (d, 1H,
25 $J = 8,67$ Hz, Aryl-H); 7,42 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,44 - 7,47 ppm (m, 2H, 2 x Aryl-H); 7,75 - 7,83 ppm (m, 2H, 2 x Aryl-H); 13,37 ppm (s (breit), 1H, COOH).

- ESI-MS für $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$, berechnet: 386,24 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 386,0 (MH^+), 340,2 ($\text{MH}^+\text{-CO}_2$), 217,9 ($\text{MH}^+\text{-C}_{12}\text{H}_8\text{O}$); (negativ-Modus): 384,3 (M-H), 340,2 (M-H- CO_2).
- 30

Verbindung 9)

1,3-Dichlor-10-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 2,14 ppm (s, 3H, 10-CH₃); 3,86 ppm (d, 1H, J = 2,26 Hz, CH); 5,18 ppm (d, 1H, J = 9,79 Hz, CH); 6,68 ppm (d, 1H, J = 10,17 Hz, CH); 6,09 ppm (s, 1H, NH); 6,60 ppm (d, 1H, J = 8,29 Hz, Aryl-H); 6,87 ppm (d, 1H, J = 8,66 Hz, Aryl-H); 6,90 ppm (d, 1H, J = 2,26 Hz, Aryl-H); 7,00 ppm (d, 1H, J = 1,89 Hz, Aryl-H); 7,11 ppm (s, 1H, Aryl-H); 13,24 ppm (s (breit), 1H, COOH).

ESI-MS für C₁₇H₁₃Cl₂NO₃, berechnet: 350,20 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 350,1 (MH⁺), 304,2 (MH⁺-CO₂), 218,0 (MH⁺-C₉H₈O); (negativ-Modus): 348,1 (M-H), 312,1 (M-H-CO₂).

15 Verbindung 10)

1,3-Dichlor-10-phenyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 3,95 ppm (d, 1H, J = 2,26 Hz, CH); 5,29 ppm (d, 1H, J = 9,80 Hz, CH); 5,79 ppm (d, 1H, J = 10,17 Hz, CH); 6,19 ppm (s, 1H, NH); 6,85 ppm (d, 1H, J = 8,29 Hz, Aryl-H); 6,96 ppm (d, 1H, J = 1,89 Hz, Aryl-H); 7,04 ppm (d, 1H, J = 1,88 Hz, Aryl-H); 7,28 ppm (t, 1H, J = 6,78 Hz, Aryl-H); 7,37 - 7,45 ppm (m, 5H, 5 x Aryl-H); 7,58 ppm (s, 1H, Aryl-H); 13,36 ppm (s (breit), 1H, COOH).

ESI-MS für C₂₂H₁₅Cl₂NO₃, berechnet: 412,28 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 412,3 (MH⁺), 366,3 (MH⁺-CO₂), 218,0 (MH⁺-C₁₄H₁₀O); (negativ-Modus): 410,1 (M-H), 366,1 (M-H-CO₂).

30 Verbindung 11)

1,3-Dichlor-10-methoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 3,61 ppm (s, 3H, 10-OCH₃); 3,88 ppm (d, 1H, J = 2,64 Hz, CH); 5,18 ppm (d, 1H, J = 10,17 Hz, CH); 5,68 ppm (d, 1H, J = 10,18 Hz, CH); 6,14 ppm (s, 1H, NH); 6,65 ppm (s, 2H, 2 x Aryl-H); 6,91 ppm (s, 2H, 2 x Aryl-H); 7,02 ppm (d, 1H, J = 1,51 Hz, Aryl-H); 13,27 ppm (s (breit), 1H, COOH).

ESI-MS für C₁₇H₁₃Cl₂NO₃, berechnet: 366,19 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 366,0 (MH⁺), 320,1 (MH⁺-CO₂); (negativ-Modus): 365,4 (M-H).

10

Verbindung 12)

1,3-Dichlor-10-ethoxycarbonyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 1,27 ppm (t, 3H, J = 6,78 Hz, CH₃);

3,94 ppm (d, 1H, J = 2,26 Hz, CH); 4,21 ppm (m, 1H, J = 1,88 Hz, J = 7,54 Hz, OCH₂); 4,24 ppm (m, 1H, J = 1,88 Hz, J = 7,16 Hz, OCH₂);

5,28 ppm (d, 1H, J = 10,18 Hz, CH); 5,84 ppm (d, 1H, J = 10,18 Hz, CH); 6,18 ppm (s, 1H, NH); 6,85 ppm (d, 1H, J = 8,29 Hz, Aryl-H); 6,97 ppm (d, 1H, J = 1,88 Hz, Aryl-H); 7,03 ppm (d, 1H, J = 1,88 Hz, Aryl-H); 7,75 ppm (d, 1H, J = 8,29 Hz, Aryl-H); 7,93 ppm (s, 1H, Aryl-H); 13,36 ppm (s (breit), 1H, COOH).

ESI-MS für C₁₉H₁₅Cl₂NO₅, berechnet: 408,24 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 407,0 (M-H), 365,0 (M-H-C₂H₅O).

25

Verbindung 13)

1,3,10-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 3,90 ppm (d, 1H, J = 1,89 Hz, CH); 5,24 ppm (d, 1H, J = 9,80 Hz, CH); 5,76 ppm (d, 1H, J = 10,55 Hz, CH);

30

6,17 ppm (s, 1H, NH); 6,77 ppm (d, 1H, J = 8,66 Hz, Aryl-H);
6,93 ppm (d, 1H, J = 1,89 Hz, Aryl-H); 7,03 ppm (d, 1H, J = 1,88
Hz, Aryl-H); 7,11 ppm (d/d, 1H, J = 1,88 Hz, J = 8,29 Hz, Aryl-H);
7,26 ppm (s, 1H, Aryl-H); 13,38 ppm (s (breit), 1H, COOH).

5 ESI-MS für $C_{16}H_{10}Cl_3NO_3$, berechnet: 370,62 g/mol; gefunden
(negativ-Modus): 370,1 (M-H), 332,2 (M-H-CO₂).

Verbindung 14)

10 10-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-
benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 3,90 ppm (d, 1H, J = 2,63 Hz,
CH);
5,25 ppm (d, 1H, J = 10,17 Hz, CH); 5,76 ppm (d, 1H, J = 10,18
Hz, CH); 6,17 ppm (s, 1H, NH); 6,73 ppm (d, 1H, J = 8,29 Hz,
15 Aryl-H); 6,93 ppm (d, 1H, J = 2,26 Hz, Aryl-H); 7,04 ppm (d, 1H,
J = 2,26 Hz, Aryl-H); 7,23 ppm (d/d, 1H, J = 2,26 Hz, J = 8,67 Hz,
Aryl-H); 7,38 ppm (s, 1H, Aryl-H); 13,33 ppm (s (breit), 1H,
COOH).

20 ESI-MS für $C_{16}H_{10}BrCl_2NO_3$, berechnet: 415,07 g/mol; gefunden
(positiv-Modus): 415,9 (MH⁺), 370,0 (MH⁺-CO₂); (negativ-Modus):
414,1 (M-H), 370,0 (M-H-CO₂).

Verbindung 15)

25 1,3-Dichlor-8,10-dimethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-
benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 2,02 ppm (s, 3H, CH₃); 2,10 ppm
(s, 3H, CH₃); 3,87 ppm (d, 1H, J = 2,63 Hz, CH); 5,17 ppm (d,
1H, J = 10,17 Hz, CH); 5,66 ppm (d, 1H, J = 10,17 Hz, CH); 6,09
ppm (s, 1H, NH); 6,72 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,89 ppm (s, 1H, Aryl-
30 H); 6,93 ppm (d, 1H, J = 1,89 Hz, Aryl-H); 6,99 ppm (d, 1H, J =
1,88 Hz, Aryl-H); 13,23 ppm (s (breit), 1H, COOH).

ESI-MS für $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$, berechnet: 364,23 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 364,2 (MH^+), 318,3 (MH^+-CO_2), 218,0 ($MH^+-C_{10}H_{10}O$); (negativ-Modus): 362,3 (M-H), 318,1 (M-H- CO_2).

5 **Verbindung 16)**

1,3-Dichlor-8,11-dimethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

1H -NMR (d_6 -DMSO/ $TMS_{ext.}$): δ = 1,84 ppm (s, 3H, CH_3); 2,02 ppm (s, 3H, CH_3); 3,58 ppm (d, 1H, J = 3,77 Hz, CH); 5,30 ppm (d, 10 1H, J = 9,80 Hz, CH); 5,64 ppm (d, 1H, J = 9,79 Hz, CH); 5,97 ppm (s, 1H, NH); 6,39 ppm (d, 1H, J = 7,54 Hz, Aryl-H); 6,77 ppm (d, 1H, J = 7,53 Hz, Aryl-H); 6,98 ppm (d, 1H, J = 1,88 Hz, Aryl-H); 7,01 ppm (d, 1H, J = 1,89 Hz, Aryl-H); 13,11 ppm (s (breit), 1H, COOH).

15 ESI-MS für $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$, berechnet: 364,23 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 362,4 (M-H), 318,1 (M-H- CO_2).

Verbindung 17)

20 1,3-Dichlor-9,11-dimethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

1H -NMR (d_6 -DMSO/ $TMS_{ext.}$): δ = 1,85 ppm (s, 3H, CH_3); 2,13 ppm (s, 3H, CH_3); 3,57 ppm (d, 1H, J = 3,76 Hz, CH); 5,23 ppm (d, 1H, J = 9,79 Hz, CH); 5,64 ppm (m, 1H, J = 10,17 Hz, CH); 5,97 ppm (s, 1H, NH); 6,30 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,35 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,97 ppm (d, 1H, J = 1,88 Hz, Aryl-H); 7,05 ppm (d, 1H, J = 25 1,88 Hz, Aryl-H); 13,10 ppm (s (breit), 1H, COOH).

ESI-MS für $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$, berechnet: 364,23 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 336,2 (MH^+-K), 290,2 (MH^+-CO_2); gefunden (negativ-Modus): 362,3 (M-H).

30

Verbindung 18)

1,3,10-Trichlor-9-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 2,20 ppm (s, 3H, 9-CH₃); 3,92
5 ppm (d, 1H, J = 2,26 Hz, CH); 5,20 ppm (d, 1H, J = 10,17 Hz, CH); 5,73 ppm (d, 1H, J = 9,79 Hz, CH); 6,17 ppm (s, 1H, NH); 6,78 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,95 ppm (d, 1H, J = 1,89 Hz, Aryl-H); 7,03 ppm (d, 1H, J = 1,89 Hz, Aryl-H); 7,24 ppm (s, 1H, Aryl-H); 13,31 ppm (s (breit), 1H, COOH).

10 ESI-MS für C₁₇H₁₂Cl₃NO₃, berechnet: 384,65 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 384,2 (M-H), 338,4 (M-H-CO₂).

Verbindung 19)

15 1,3-Dichlor-9-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

Verbindung 20)

20 1,3-Dichlor-11-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure

Beispiel 4: Verbindungen aus der Synthese der Alkalisalze mit Analysedaten**25 Verbindung 21)**

1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Lithiumsalz

Ausbeute: 100% der Theorie

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 3,32 ppm (m, 1H, CH); 5,03 ppm
30 (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,68 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,79 ppm (s, 1H, NH); 6,63 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 6,68 ppm

(t, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H); 6,74 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,89 ppm (s, 1H Aryl-H); 7,03 ppm (t, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H); 7,38 ppm (d, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H).

ESI-MS für $C_{16}H_{10}Cl_2LiNO_3$, berechnet: 3342,10 g/mol; gefunden
5 (negativ-Modus): 334,3 (M-H-Li).

Verbindung 22)

1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

10 Ausbeute: 100% der Theorie

1H -NMR (d_6 -DMSO/ $TMS_{ext.}$): δ = 3,32 ppm (m, 1H, CH); 5,05 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,69 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,76 ppm (s, 1 H, NH); 6,63 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 6,67 ppm (t, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H); 6,73 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,91 ppm
15 (s, 1H, Aryl-H); 7,03 ppm (t, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 7,39 ppm (d, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H).

ESI-MS für $C_{18}H_{10}Cl_2KNO_3$, berechnet: 375,28 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 334,3 (M-H-K), 290,2 (M-H-K-CO₂).

20 Verbindung 23)

1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Kaliumsalz

Ausbeute: 94% der Theorie

1H -NMR (d_6 -DMSO/ $TMS_{ext.}$): δ = 3,47 ppm (s, 1H, CH); 5,09 ppm
25 (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,69 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,90 ppm (s, 1H, NH); 6,68 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 6,71 ppm (d, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H); 6,80 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,95 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,05 ppm (t, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H); 7,37 ppm (d, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H).

30 ESI-MS für $C_{18}H_{10}Cl_2KNO_3$, berechnet: 375,28 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 334,3 (M-H-K), 290,2 (M-H-K-CO₂).

Verbindung 24)

1,3-Bis-(trifluormethyl)-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 98% der Theorie

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 3,14$ ppm (s, 1H, CH); 5,13 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,79 ppm (d, 1H, J = 10,57 Hz, CH); 6,10 ppm (s, 1H, NH); 6,63 ppm (m, 2H, Aryl-H); 6,70 ppm (d, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H); 7,01 ppm (t, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H); 7,20 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,55 ppm (s, 1H, Aryl-H).
- 10 ESI-MS für $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NNaO}_3$, berechnet: 425,26 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 402,2 (M-H-Na), 358,3 (M-H-Na-CO₂).

Verbindung 25)

1,3-Dichlor-8-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 94% der Theorie

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 2,06$ ppm (s, 3H, CH₃); 3,31 ppm (d, 1H, CH); 5,02 ppm (d, 1H, J = 10,58 Hz, CH); 5,67 ppm (d, 1H, J = 10,57 Hz, CH); 5,74 ppm (s, 1H, NH); 6,57 ppm (t, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H); 6,70 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,85 ppm (d, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H); 6,87 ppm (s, 1H, Aryl-); 7,22 ppm (d, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H).
- 20 ESI-MS für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NNaO}_3$, berechnet: 373,29 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 352,1 (MH⁺-Na), 304,3 (MH⁺-Na-CO₂); (negativ-Modus): 348,2 (M-H-Na), 304,3 (M-H-Na-CO₂).
- 25

Verbindung 26)

1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

30 Ausbeute: 100 % der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1,09$ ppm (t, 3H, J = 7,56 Hz, CH₃); 2,44 ppm (q, 2H, J = 7,56 Hz, CH₂); 3,31 ppm (d, 1H, CH);

5,04 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,68 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,75 ppm (s, 1H, NH); 6,60 ppm (t, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H); 6,72 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,87 ppm (m, 2H, 2 x Aryl-H); 7,19 ppm (d, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H).

- 5 ESI-MS für $C_{18}H_{15}Cl_2NNaO_3$, berechnet: 364,23 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 364,0 (MH^+-Na), 318,3 ($MH^+-Na-CO_2$); (negativ-Modus): 362,2 (M-H-Na), 317,9 (M-H-Na- CO_2).

Verbindung 27)

- 10 1,3-Dichlor-8-phenyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 94% der Theorie

- 1H -NMR (d_6 -DMSO/ $TMS_{ext.}$): δ = 3,31 ppm (m, 1H, CH); 5,12 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,73 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,83 ppm (s, 1H, NH); 6,78 ppm (t, 2H, J = 7,55 Hz, Aryl-H); 6,93 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,25 ppm (d, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H); 7,29 ppm (t, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H); 7,32 ppm (d, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H); 7,37 ppm (t, 2H, J = 7,55 Hz, Aryl-H); 7,69 ppm (d, 2H, J = 8,31 Hz, Aryl-H).

- 20 ESI-MS für $C_{22}H_{14}Cl_2NNaO_3$, berechnet: 434,28 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 410,3 (M-H-Na), 366,3 (M-H-Na- CO_2).

Verbindung 28)

- 25 1,3-Dichlor-8-methoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 100% der Theorie

- 1H -NMR (d_6 -DMSO/ $TMS_{ext.}$): δ = 3,31 ppm (m, 1H, CH); 3,71 ppm (s, 3H, OCH_3); 5,06 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,69 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,81 ppm (s, 1H, NH); 6,63 ppm (t, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H); 6,74 ppm (m, 2H, 2 x Aryl-H); 6,91 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,99 ppm (d, 1H, J = 7,56 Hz, Aryl-H).

ESI-MS für $C_{17}H_{12}Cl_2NNaO_4$, berechnet: 366,20 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 364,1 (M-H-Na), 320,0 (M-H-Na-CO₂).

Verbindung 29)

5 1,3,8-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 95% der Theorie

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 3,31 ppm (m, 1H, CH); 5,14 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,78 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,80
10 ppm (s, 1H, NH); 6,70 ppm (t, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H); 6,73 ppm (d, 1H, J = 1,51 Hz, Aryl-H); 6,92 ppm (d, 1H, J = 2,27 Hz, Aryl-H); 7,11 ppm (d, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H); 7,35 ppm (d, 1H, J = 7,55 Hz, Aryl-H).

ESI-MS für $C_{17}H_{12}Cl_2NNaO_4$, berechnet: 366,20 g/mol; gefunden
15 (negativ-Modus): 364,1 (M-H-Na), 320,0 (M-H-Na-CO₂).

Verbindung 30)

7,9-Dichlor-6b,11,12,12a-tetrahydro-13-oxa-11-aza-dibenzo[a,g]fluoren-12-carbonsäure, Natriumsalz

20 Ausbeute: 100% der Theorie

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 3,31 ppm (m, 1H, CH); 5,24 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,76 ppm (s, 1H, NH); 5,92 ppm (d, 1H, J = 9,78 Hz, CH); 6,74 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,87 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,25 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 7,41 ppm (m, 2H, J = 3,78 Hz, 2 x Aryl-H);

25 7,52 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 7,77 ppm (m, 1H, J = 5,29 Hz, Aryl-H); 7,79 ppm (m, 1H, J = 6,04 Hz, Aryl-H).

ESI-MS für $C_{20}H_{12}Cl_2NNaO_3$, berechnet: 408,24 g/mol; gefunden
30 (negativ-Modus): 384,2 (M-H-Na), 3340,1 (M-H-Na-CO₂).

Verbindung 31)

1,3-Dichlor-10-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 98% der Theorie

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO/ $\text{TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 2,13$ ppm (s, 3H, 10- CH_3); 3,31 ppm (m, 1H, CH); 4,99 ppm (d, 1H, $J = 9,82$ Hz, CH); 5,63 ppm (d, 1H, $J = 9,82$ Hz, CH); 5,73 ppm (s, 1H, NH); 6,51 ppm (d, 1H, $J = 8,31$ Hz, Aryl-H); 6,72 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,83 ppm (d, 1H, $J = 8,31$ Hz, Aryl-H);
- 10 6,88 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,17 ppm (s, 1H, Aryl-H).
ESI-MS für $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NNaO}_3$, berechnet: 350,2 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 350,1 ($\text{MH}^+ - \text{Na}$), 304,3 ($\text{MH}^+ - \text{Na} - \text{CO}_2$); (negativ-Modus): 348,4 ($\text{M} - \text{H} - \text{Na}$).

15 Verbindung 32)

1,3-Dichlor-10-phenyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 89% der Theorie

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO/ $\text{TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 3,31$ ppm (m, 1H, CH); 5,11 ppm (d, 1H, $J = 9,82$ Hz, CH); 5,75 ppm (d, 1H, $J = 9,82$ Hz, CH); 5,79 ppm (s, 1H, NH); 6,73 ppm (m, 2H, 2 x Aryl-H); 6,91 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,26 ppm (t, 1H, $J = 6,80$ Hz, Aryl-H); 7,34 ppm (d, 1H, $J = 8,31$ Hz, Aryl-H); 7,39 ppm (t, 2H, $J = 8,31$ Hz, 2 x Aryl-H); 7,44 ppm (d, 2H, $J = 7,55$ Hz, Aryl-H); 7,66 ppm (s, 1H, Aryl-H).
- 25 ESI-MS für $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NNaO}_3$, berechnet: 434,28 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 410,3 ($\text{M} - \text{H} - \text{Na}$), 366,2 ($\text{M} - \text{H} - \text{Na} - \text{CO}_2$).

Verbindung 33)

30 1,3-Dichlor-10-methoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 92%

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 3,31 ppm (m, 1H, CH); 3,60 ppm (s, 3H, 10-OCH₃); 5,00 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,65 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,75 ppm (s, 1, NH); 6,54 ppm (d, 1H, J = 9,07 Hz, Aryl-H); 6,62 ppm (d, 1H, J = 10,58 Hz, Aryl-H); 6,72 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,89 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,00 ppm (s, 1H, Aryl-H).

Verbindung 34)

1,3-Dichlor-10-ethoxycarbonyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 95% der Theorie

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 1,26 ppm (t, 3H, J = 7,56 Hz, CH₃); 3,31 ppm (m, 1H, CH); 4,22 ppm (q, 2H, J = 6,80 Hz, OCH₂); 5,23 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,84 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 6,05 ppm (s, 1H, NH); 6,82 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 6,92 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,01 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,74 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 7,95 ppm (s, 1H, Aryl-H).

ESI-MS für C₁₉H₁₄Cl₂NNaO₅, berechnet: 408,24 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 407,0 (M-H-Na), 365,0 (M-H-Na-CO₂).

Verbindung 35)

1,3,10-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 94% der Theorie

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 3,30 ppm (m, 1H, CH); 5,06 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,73 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,80 ppm (s, 1H, NH); 6,67 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 6,75 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,93 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,07 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 7,32 ppm (s, 1H, Aryl-H).

ESI-MS für $C_{16}H_9Cl_3NNaO_3$, berechnet: 392,62 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 368,5 (M-H-Na), 332,3 (M-H-Na-CO₂).

Verbindung 36)

5 10-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 97% der Theorie

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 3,32 ppm (m, 1H, CH); 5,10 ppm (d, 1H, J = 9,83 Hz, CH); 5,74 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,86 ppm (s, 1H, NH); 6,65 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 6,78 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,96 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,20 ppm (d, 1H, J = 8,31 Hz, Aryl-H); 7,43 ppm (s, 1H, Aryl-H).

15 ESI-MS für $C_{16}H_9BrCl_2NNaO_3$, berechnet: 437,05 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 416,0 (MH⁺-Na), 370,2 (MH⁺-Na-CO₂); (negativ-Modus): 413,9 (M-H-Na), 376,0 (M-H-Na-CO₂).

Verbindung 37)

20 1,3-Dichlor-8,10-dimethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 94% der Theorie

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 2,01 ppm (s, 3H, CH₃); 2,09 ppm (s, 3H, CH₃); 3,33 ppm (m, 1H, CH); 4,98 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,62 ppm (d, 1H, J = 9,82 Hz, CH); 5,74 ppm (s, 1H, NH); 6,66 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,72 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,89 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,02 ppm (s, 1H, Aryl-H).

25 ESI-MS für $C_{18}H_{14}Cl_2NNaO_3$, berechnet: 386,23 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 364,2 (MH⁺-Na), 318,2 (MH⁺-Na-CO₂); (negativ-Modus): 362,1 (M-H-Na), 317,9 (M-H-Na-CO₂).

Verbindung 38)

1,3-Dichlor-8,11-dimethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 38% der Theorie

5 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO/ $\text{TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1,87$ ppm (s, 3H, CH_3); 2,01 ppm (s, 3H, CH_3); 3,37 ppm (m, 1H, CH); 5,15 ppm (d, 1H, $J = 10,57$ Hz, CH); 5,59 ppm (s, 1H, NH); 5,64 ppm (d, 1H, $J = 10,58$ Hz, CH); 6,31 ppm (d, 1H, $J = 7,55$ Hz, Aryl-H); 6,71 ppm (d, 1H, $J = 7,55$ Hz, Aryl-H); 6,80 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,97 ppm (s, 1H, Aryl-H).
10

ESI-MS für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NNaO}_3$, berechnet: 386,23 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 364,0 ($\text{MH}^+ - \text{Na}$), 318,2 ($\text{MH}^+ - \text{Na} - \text{CO}_2$); (negativ-Modus): 362,1 (M-H-Na), 318,1 (M-H-Na- CO_2).

15 Verbindung 39)

1,3-Dichlor-9,11-dimethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 35 % der Theorie

20 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO/ $\text{TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1,88$ ppm (s, 3H, CH_3); 2,12 ppm (s, 3H, CH_3); 3,32 ppm (m, 1H, CH); 5,08 ppm (d, 1H, $J = 9,82$ Hz, CH);
5,53 ppm (s, 1H, NH); 5,61 ppm (d, 1H, $J = 9,82$ Hz, CH); 6,22 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,25 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,77 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,94 ppm (s, 1H, Aryl-H).

25 ESI-MS für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NNaO}_3$, berechnet: 386,23 g/mol; gefunden (negativ-Modus): 362,3 (M-H-Na).

Verbindung 40)

30 1,3,10-Trichlor-9-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Ausbeute: 79% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 2,18$ ppm (s, 3H, CH_3); 3,31 ppm (m, 1H, CH); 5,01 ppm (d, 1H, $J = 9,82$ Hz, CH); 5,69 ppm (d, 1H, $J = 9,82$ Hz, CH); 5,81 ppm (s, 1H, NH); 6,65 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,75 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,94 ppm (s, 1H, Aryl-H); 7,31 ppm (s, 1H, Aryl-H).

ESI-MS für $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{NNaO}_3$, berechnet: 406,65 g/mol; gefunden (positiv-Modus): 386,0 (MH^+), 340,2 ($\text{MH}^+ - \text{CO}_2$); (negativ-Modus): 384,2 (M-H-Na), 340,1 (M-H-Na- CO_2).

10 **Verbindung 41)**

1,3-Dichlor-9-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Verbindung 42)

15 1,3-Dichlor-11-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure, Natriumsalz

Pharmakologie

20 **Beispiel 5)**

Rezeptorbindungs-Studien (GlycinB-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals)

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindung zur GlycinB-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurden an Hirnmembranhomogenaten (Homogenat von Cortex- und Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Ratten, Stamm Wistar) durchgeführt (B.M. Baron, B.W. Siegel, B.L. Harrison, R.S. Gross, C. Hawes and P. Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (1996), Vol. 279, S. 62).

Hierzu wurden Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Rattengehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer,

0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator (Fa. Braun/Melsungen; 10 Kolbenhöhe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der erste
5 Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhöhe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der
10 resultierende Überstand wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17.000 g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand nach dieser Zentrifugation wurde verworfen und das Membransediment mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht)
15 aufgenommen und mit 10 Kolbenhöhen bei 500 Upm homogenisiert.

Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert und für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C
20 zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Zentrifugenröhrchen mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Am folgenden Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (w/v) pH
25 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhöhen bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0
30 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhöhen bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat

mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.

5 Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut, 1:10 mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 60 Minuten bei 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand
10 wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten. Von diesem Membranhomogenat
15 wurden jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im Rezeptorbindungstest eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519
20 (B.M. Baron et al. 1996) eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 1 mmol/l GlycinB bestimmt.

In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die
25 Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die GlycinB-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen
30 radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaser-Filtermatten (GF/B) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern

zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator im β -Counter gemessen.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur GlycinB-
5 Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC₅₀
(Substanzkonzentration mit 50% Verdrängung des radioaktiven
Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem
Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression
berechnet und ist in der Tabelle 5 nach Umrechnung (nach der
10 Cheng-Prussoff-Beziehung) als Ki-Wert angegeben.

Verbindung	GlycinB-Affinität Ki [$\mu\text{mol/l}$]
1	0,038
14	0,20
21	0,031
22	0,030
23	0,032
24	4,0
25	0,030
26	0,066
27	0,14
28	0,068
29	0,044
30	0,16
31	0,39
32	4,7
33	0,51
34	9,3
35	0,22
36	0,28
37	0,55

Tabelle 5: GlycinB-Bindungsdaten

Beispiel 6)**Formalin-Test (Maus)**

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven
5 Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden im
Formalin-Test an männlichen Albino-Mäusen (NMRI, 25 - 35 g,
Iffa Credo, Belgien) durchgeführt.

10 Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min
nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60
min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson et al,
Pain, Vol. 4, pp. 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als
direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für
Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für
15 persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J.
Coderre et al, Pain, Vol. 52, pp. 259 - 285 (1993)).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten
Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über
20 Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu
erhalten.

Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (20 µl, 1 %ige
wässrige Lösung) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote
wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive
25 Reaktion induziert, die sich in deutlichem Lecken und Beißen der
betroffenen Pfote äußert.

Für den Untersuchungszeitraum in der zweiten (späten) Phase
des Formalin-Tests wurde das nozizeptive Verhalten durch
Beobachtung der Tiere kontinuierlich erfasst. Die Quantifizierung
30 des Schmerzverhaltens erfolgte durch Summation der Sekunden,
in denen die Tiere im Untersuchungszeitraum Lecken und Beißen
der betroffenen Pfote zeigten. Nach Injektion von Substanzen,

die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Entsprechend den Substanzversuchen, bei denen die Tiere Testsubstanz vor Formalin injiziert bekommen hatten, wurde den Kontrolltieren Vehikel, d.h. Lösungsmittel (z.B. 0,9%ige NaCl-Lösung), vor der Formalinapplikation gespritzt. Das Verhalten der Tiere nach Substanzgabe (n=10 pro Substanzdosierung) wurde mit einer Kontrollgruppe (n=10 verglichen).

Basierend auf der Quantifizierung des Schmerzverhaltens wurde die Substanzwirkung im Formalin-Test als Änderung der Kontrolle in Prozent ermittelt. Die ED₅₀-Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception.

Die entsprechenden Ergebnisse im Formalin-Test an der Maus bzw. Ratte sind in der nachfolgenden Tabelle 6 zusammengefasst.

Beispiel 7)

Formlin-Test (Ratte)

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden im Formalin-Test an männlichen Ratten (Sprague-Dawley, 150 - 170 g) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J. Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain 52, 259 - 285 (1993)).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (50 µl, 5 %ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in folgenden Verhaltensparametern darstellt: Heben und Halten der betroffenen Pfote (Score 1), Schütteln bzw. Zucken (Score 2), Lecken und Beißen (Score 3). Die aufgrund der Formalininjektion ausgelösten differierenden Verhaltensweisen wurden durch Beobachtung der Tiere in der späten Phase des Formalin-Tests kontinuierlich erfasst und in einer Bewertung unterschiedlich gewichtet. Normalverhalten, bei dem das Tier alle vier Pfoten gleichmäßig belastet, wurde als Score 0 registriert. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min). Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen (Score 1 - 3) der Tiere

reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Das nozizeptive Verhalten wurde als sogenannte Schmerz-Rate (Pain-Rate, PR) bestimmt. Die verschiedenen Verhaltensparameter erhielten eine numerische Gewichtung (Faktor 0, 1, 2, 3). Die Schmerz-Rate wurde für 3-min-Intervalle nach folgender Formel berechnet:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)] / 180,$$

wobei T_0 , T_1 , T_2 , und T_3 jeweils der Zeit in Sekunden entspricht, in der das Tier die Verhaltensweisen 0, 1, 2 oder 3 zeigte.

Gemäß der mathematischen Formel ergab sich pro 3 Minuten-Zeitintervall ein Wert zwischen 0 und 3. Für den

Berechnungszeitraum in der zweiten (späten) Phase des Formalin-Tests wurde die Fläche über die Trapezformel als AUD (area under the data) kalkuliert. Basierend auf den AUD-Berechnungen wurde die Substanzwirkung im Formalin-Test als Änderung gegen Kontrolle in Prozent ermittelt. Die ED_{50} -Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse. Substanz- und Vehikelgruppen umfassen jeweils $n = 10$ Tiere.

Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen im Formalin-Test Ratte sind in der nachfolgenden Tabelle 6 zusammengefasst.

Verbindung (in % ist die proz. Änderung gegen Kontrolle = antinozizeptiver Effekt angegeben)	Formalin-Test (Maus)	Formalin-Test (Ratte)
1	p.o.: 2.15 - 21.5 mg/kg: n.s.; i.v.: 4.64 - 100 mg/kg: n.s.	i.v.: ed50: 16.0 mg/kg [8.95 - 65.1]; p.o.: 10 - 100 mg/kg: max. bei 46.4mg/kg: 41.6%
14		i.p.: 4.64-46.4mg/kg - bei 46.4 Max.: 46.5% ((s.) keine ed50 mögl.);p.o.: 46.4mg/kg: 46.1% (s.)
21		i.v.: 21.5mg/kg: 67.0%(s.)
22	i.v.: 21.5 mg/kg: 25.6 % (n.s.); p.o.: 4.64 - 100 mg/kg bei 46.4 mg/kg = Max.:40.3% (n.s.)	i.v.: 1- 4.64mg/kg - bei 2.15 Max.: 56.4% (kein ed50 mögl.); p.o.: 4.64 - 100 mg/kg - bei 100mg Max.: 20% (n.s.; nicht dosisabh.)
23		i.p.: 21.5mg/kg:+14.6%(n.s.)
24		
25	i.v.: 10 mg/kg: 51.9 % p.o.: ed50: 11.65 mg /kg	i.v.: 10mg/kg: 22.6% (n.s.); p.o.: 464mg/kg: 39%
26	i.v.: 10 mg/kg: 13.8 %; p.o.: 21.5 - 100mg/kg bei 100mg/kg 56.2% (ed50 nicht mögl.)	i.v.: 10mg/kg: 15.0% (n.s.); p.o.: 46.4mg/kg: 1.6% (n.s.)
27		i.p.21.5mg/kg: 15.6%(n.s.)
28	21.5 mg/kg i.p.: 15.4% (n.s.)	i.p.: 21.5mg/kg: 13.4% (n.s.); p.o.: 46.4mg/kg: 56.8% (s.)
29	10.0 mg/kg i.v.: 8.4 % (n.s.)	i.v.: 10mg/kg: 34.6%(n.s.);p.o.: 46.4mg/kg: +11.7%(n.s.)
30		i.v.Cremo: ed50: 20.2 mg/kg[15.9 - 25.7];i.v.DMSO: 4.64 u.10mg/kg: Max 55.3% (s.);p.o.:46.4mg/kg: 38.1% (n.s.)
31		i.p.: 10mg/kg: 20.35
32		

Tabelle 6.: Formalin-Test (Maus und Ratte)

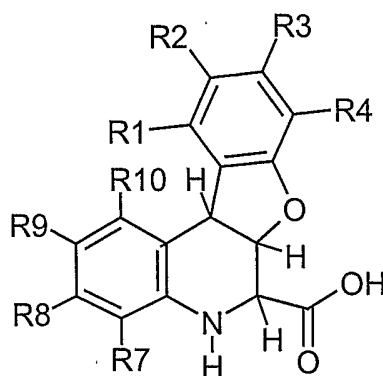
Beispiel 8: Parenterale Applikationsform.

38,5 g der Verbindung 1 werden in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei
5 Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier
Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure der allgemeinen Formel I,

5



worin

- 10 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

OR^{11} , $OC(O)R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11'}$, $NR^{11}R^{11'}$
 $S(O_2)R^{11}$ oder SR^{11} , wobei R^{11} und $R^{11'}$ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

5 H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

15 **R¹ und R², R² und R³ oder R³ und R⁴ gemeinsam**
 -CR²³=CH-CH-, -CR²³-CH=CH-, =CR²³-CH=CH-CH=, -CR²³=CH-CH=CH-, -CH=CR²³-CH=CH- oder =CH-CR²³=CH-CH= bilden, mit R²³ ausgewählt aus
 H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, F, Cl, Br, I; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 OR¹⁸, OC(O)R¹⁸, OC(S)R¹⁸, C(O)R¹⁸, C(O)OR¹⁸, C(S)R¹⁸, C(S)OR¹⁸, SR¹⁸, S(O)R¹⁸ bzw. S(O₂)R¹⁸, wobei R¹⁸ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach

substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

NR¹⁹R²⁰, NR¹⁹C(O)R²⁰, C(NR¹⁹)NR²⁰R²¹ NR¹⁹C(S)R²⁰, C(S)NR¹⁹R²⁰ oder C(S)NR¹⁹NR²⁰R²¹ oder S(O₂)NR¹⁹R²⁰, wobei R¹⁹, R²⁰ und R²¹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R¹⁹ und R²⁰ oder R²⁰ und R²¹ zusammen ein C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

R⁷ und R⁸, R⁸ und R⁹ oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam

-CR²²=CH-CH-, -CR²²-CH=CH-, =CR²²-CH=CH-CH=, -CR²²=CH-CH=CH-, -CH=CR²²-CH=CH- oder =CH-CR²²=CH-CH= bilden,
mit R²² ausgewählt aus

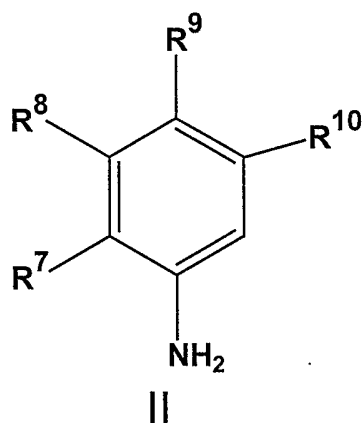
5

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

dadurch gekennzeichnet, dass man

10

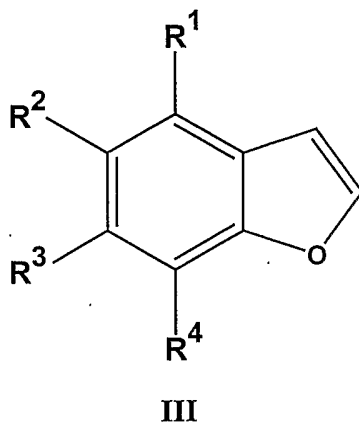
ein gegebenenfalls substituiertes Anilin der Formel II, worin R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die vorstehend genannte Bedeutung haben,



Glyoxylsäure oder Glyoxylsäurehydrat und

15

ein Benzofuran der Formel III, worin R¹, R², R³ und R⁴ die vorstehend genannte Bedeutung haben,



unter Mikrowellenbestrahlung, vorzugsweise während der gesamten Reaktionszeit, in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer Brönstedt-Säure oder Lewis-Säure gleichzeitig umgesetzt, wobei das Olefin der Formel III und die Glyoxylsäure oder das Glyoxylsäurehydrat im Überschuss eingesetzt werden.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als gegebenenfalls substituiertes Anilin eine Verbindung der Formel II, worin

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Benzyl oder Phenyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR^{18} oder $C(O)OR^{18}$, wobei R^{18} ausgewählt ist aus

H; C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R^7 und R^8 , R^8 und R^9 oder R^9 und R^{10} gemeinsam $-CH=CH-CH=CH-$ oder $-CH=CH-CH=CH-$ bilden, einsetzt.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als gegebenenfalls substituiertes Anilin eine Verbindung der Formel II, worin

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OH, OCH_3 ,
5 OC_2H_5 , $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$ oder $C(O)OC_2H_5$,

vorzugsweise aus

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F oder CH_3 ,

10 insbesondere

R^8 und R^{10} unabhängig voneinander, vorzugsweise jeweils beide
gleich, ausgewählt aus Cl oder CF_3

15 und

R^9 und R^7 unabhängig voneinander ausgewählt aus H, F, Cl, Br, I,
 CF_3 , CHF_2 oder CH_2F ; vorzugsweise H, F, Cl, Br, I; insbesondere H,
20 einsetzt.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, dass man als Benzofuran eine Verbindung der
Formel III, worin

25 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt
oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
30 unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach
oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem
entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im

Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

OR^{11} , $OC(O)R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11'}$ oder SR^{11} , wobei R^{11} und $R^{11'}$ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10

H; C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

15

R^1 und R^2 , R^2 und R^3 oder R^3 und R^4 gemeinsam

$-CR^{23}=CH-CH-$, $-CR^{23}-CH=CH-$, $-CR^{23}=CH-CH=CH-$ oder $-CH=CR^{23}-CH=CH-$ bilden,

mit R^{23} ausgewählt aus

20

H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

einsetzt.

25

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Benzofuran eine Verbindung der Formel III, worin

30

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 ; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach

substituiert oder unsubstituiert; Benzyl oder Phenyl, jeweils
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OH, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₅, C(O)OH, C(O)OCH₃,
C(O)OC₂H₅, C(O)OC₃H₇

oder

R¹ und R², R² und R³ oder R³ und R⁴ gemeinsam

-CH=CH-CH-, -CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH- oder -CH=CH-
CH=CH- bilden,

einsetzt.

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch
gekennzeichnet, dass man das gegebenenfalls substituierte Anilin der
Formel II, die Glyoxylsäure oder das Glyoxylsäurehydrat und das
Benzofuran der Formel III im molaren Verhältnis 1:1,5-3:1,5-3
umsetzt.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
gekennzeichnet, dass man das Verfahren in Gegenwart einer Lewis-
Säure,

vorzugsweise eines Triflats (eines Trifluormethansulfonsäuresalzes),
insbesondere eines Lanthan-, (beispielsweise Scandium-) oder
Indium-Triflats, besonders vorzugsweise eines Indiumtriflats,
durchführt,

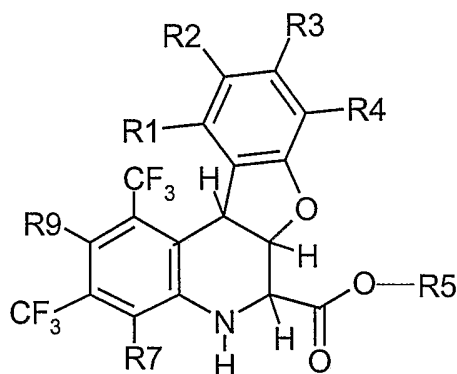
oder

in Gegenwart einer polymer-gebundenen Lewis-Säuren oder Tonmineralien, vorzugsweise Montmorillonit, durchführt.

- 5
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Acetonitril verwendet.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei einer Temperatur in Bereich von 40-80°C, vorzugsweise von 50-60°C, durchführt.
- 10
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Isolierung der Verbindung der allgemeinen Formel I das Lösungsmittel entfernt oder die schwerlösliche Verbindung der allgemeinen Formel I abfiltriert.
- 15
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Reinigung der Verbindung der allgemeinen Formel I mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise mit einem unpolaren organischen Lösungsmittel, die isolierte Verbindung wäscht und/oder die Verbindung umkristallisiert.
- 20
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel zum Waschen Hexan oder Acetonitril verwendet.
- 25
13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man durch Zugabe einer Base, vorzugsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid, insbesondere Natriumhydroxid, zu der isolierten und gegebenenfalls gereinigten Verbindung der allgemeinen Formel I das entsprechende Salz bildet.
- 30
14. Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-

carbonsäure gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man 3,5-Dichloranilin, Glyoxylsäure oder Glyoxylsäurehydrat und Benzofuran umsetzt.

- 5 15. Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivat der allgemeinen Formel VI,



VI

10 worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

OR¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(O)NR¹¹R^{11'}, NR¹¹R^{11'}
 S(O₂)R¹¹ oder SR¹¹, wobei R¹¹ und R^{11'} unabhängig voneinander
 ausgewählt sind aus

5 H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils
 verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
 substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt
 oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei
 10 dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O
 ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder
 Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert;

15

oder

R¹ und R², R² und R³ oder R³ und R⁴ gemeinsam

20 -CR²³=CH-CH-, -CR²³-CH=CH-, =CR²³-CH=CH-CH=, -CR²³=CH-
 CH=CH-, -CH=CR²³-CH=CH- oder =CH-CR²³=CH-CH= bilden,
 mit R²³ ausgewählt aus

25

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-
 C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R⁵ gleich H;

R⁷ und R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30

H, F, Cl, Br, I; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl,
 jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
 substituiert oder unsubstituiert;

OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $OC(S)R^{18}$, $C(O)R^{18}$, $C(O)OR^{18}$, $C(S)R^{18}$,
 $C(S)OR^{18}$, SR^{18} , $S(O)R^{18}$ bzw. $S(O_2)R^{18}$, wobei R^{18} ausgewählt ist
aus

5 H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils
verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt
oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei
10 dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N
ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder
Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert;

15 $NR^{19}R^{20}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $C(NR^{19})NR^{20}R^{21}$ $NR^{19}C(S)R^{20}$,
 $C(S)NR^{19}R^{20}$ oder $C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$ oder $S(O_2)NR^{19}R^{20}$, wobei
 R^{19} , R^{20} und R^{21} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
H, O; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils
20 verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt
oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei
dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N
25 ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder
Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert;

30 oder

5 R^{19} und R^{20} oder R^{20} und R^{21} zusammen ein C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder
10 Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

15 16. Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivat gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 OR^{11} , $OC(O)R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11'}$, $NR^{11}R^{11'}$, $S(O_2)R^{11}$ oder SR^{11} , wobei R^{11} und $R^{11'}$ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30 H; C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR^{11} , $C(O)OR^{11}$ oder SR^{11} , wobei R^{11} ausgewählt ist aus

10 H; C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; SH; OR^{11} oder $C(O)OR^{11}$, wobei R^{11} ausgewählt ist aus

20 H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder besonders bevorzugt R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, F, Cl, Br, I, CH_3 , C_2H_5 , n-Propyl, i-Propyl, i-Butyl, sek-Butyl, n-Butyl, t-Butyl, CF_3 , CHF_2 , SH, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , $C(O)OH$ $C(O)OCH_3$ oder $C(O)OC_2H_5$,

30

R^5 gleich H ist;

R^7 und R^9 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

OR¹⁸ oder SR¹⁸, mit R¹⁸ ausgewählt aus

H, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach
oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10

vorzugsweise R^7 und R^9 unabhängig voneinander ausgewählt sind
aus

H, F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, -OCH₃,

15

insbesondere R^7 und R^9 ausgewählt sind aus H.

17. Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure der
allgemeinen Formel I

20

worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25

H oder Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert;

oder

30

R^1 und R^2 , R^2 und R^3 oder R^3 und R^4 gemeinsam

-CR²³=CH-CH-, -CR²³-CH=CH-, =CR²³-CH=CH-CH=, -CR²³=CH-
CH=CH-, -CH=CR²³-CH=CH- oder =CH-CR²³=CH-CH= bilden,

mit R^{23} ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $OC(S)R^{18}$, $C(O)R^{18}$, $C(O)OR^{18}$, $C(S)R^{18}$, $C(S)OR^{18}$, SR^{18} , $S(O)R^{18}$ bzw. $S(O_2)R^{18}$, wobei R^{18} ausgewählt ist aus

15

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

25

$NR^{19}R^{20}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $C(NR^{19})NR^{20}R^{21}$, $NR^{19}C(S)R^{20}$, $C(S)NR^{19}R^{20}$ oder $C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$ oder $S(O_2)NR^{19}R^{20}$, wobei R^{19} , R^{20} und R^{21} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30

H, O; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt

oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R^{19} und R^{20} oder R^{20} und R^{21} zusammen ein C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

18. Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivat gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I; C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR¹⁸, C(O)R¹⁸, C(O)OR¹⁸ oder SR¹⁸, wobei R¹⁸ ausgewählt ist aus

5

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10

H, F, Cl, Br, I; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR¹⁸ oder SR¹⁸, mit R¹⁸ ausgewählt aus

15

H, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

insbesondere R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, F, Cl, Br, I; CH₃, CF₃, t-Butyl, i-Butyl, OH, -OCH₃, -OCF₃, -SCH₃, -O-Phenyl,

besonders bevorzugt

25

R⁷ und R⁹ H sowie R⁸ und R¹⁰ Cl bedeuten.

30

19. Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivat gemäß einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung in Form ihrer Alkali-Salze, vorzugsweise der Kalium- oder Natrium-Salze vorliegt.

20. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivat gemäß einem der Ansprüche 15 bis 19 in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.
21. Verwendung mindestens eines Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivats gemäß einem der Ansprüche 15 bis 19 in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne.

22. Verwendung mindestens eines Tetrahydro-7-oxa-5-aza-
benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivats gemäß einem der Ansprüche
15 bis 19 dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder
in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen
5 Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate;
insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit
Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls
in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren,
insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von
10 Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren
oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz,
Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.
- 15 23. Verwendung mindestens eines Tetrahydro-7-oxa-5-aza-
benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivats gemäß einem der Ansprüche
15 bis 19 in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base
oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch
verträglichen Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der
20 Hydrate; insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen
Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren;
gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen
Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren,
oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der
25 Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen
Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus
Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität,
Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch,
30 Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem,
Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

24. Verwendung mindestens eines Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure-Derivats gemäß einem der Ansprüche 15 bis 19 in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch
5 verträglichen Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren,
10 oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-
15 Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

20