

(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  
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/014124 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 491/04,  
A61K 31/445, 31/34, A61P 25/04, 25/06, 25/00 // (C07D  
491/04, 221:00, 307:00)

Scherberger Strasse 5, 52146 Würselen (DE). MAUL,  
Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen  
(DE). JAGUSCH, Utz-Peter [DE/DE]; Bismarckstrasse  
161, 52066 Aachen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08886

(22) Internationales Anmeldedatum:  
5. August 2002 (05.08.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 37 487.9 3. August 2001 (03.08.2001) DE

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

(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*): GERLACH, Matthias  
[DE/DE]; Pfarrgasse 1, 63636 Brachtal (DE). PRZE-  
WOSNY, Michael [DE/DE]; Suermondtplatz 3, 52062  
Aachen (DE). ENGLBERGER, Werner, Günter  
[DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE). REISS-  
MÜLLER, Elke [DE/DE]; Astastrasse 36, 33617  
Bielefeld (DE). BLOMS-FUNKE, Petra [DE/DE];

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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



WO 03/014124 A1

(54) Title: SUBSTITUTED 5,6,6A,11B-TETRAHYDRO-7-OXA-5-AZA-BENZO[C]FLUORENE-6-CARBOXYLIC ACID  
DERIVATIVES SERVING AS NMDA ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 5,6,6a,11b-TETRAHYDRO-7-OXA-5-AZA-BENZO[C]FLUOREN-6-CARBONSÄURE-  
DERIVATE ALS NMDA-ANTAGONISTEN

(57) Abstract: The invention relates to substituted 5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluorene-6-carboxylic acid deriva-  
tives, to methods for the production thereof, medicaments containing these compounds, and to their use for producing medicaments  
for certain indications, particularly for treating pain.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-  
carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und deren Verwendung  
zur Herstellung von Arzneimitteln für bestimmte Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Schmerz.

**SUBSTITUIERTE 5, 6, 6A, 11B-TETRAHYDRO-7-OXA-5-AZA-BENZO[C]IFLUOREN-6-CARBONSAUREDERIVATE ALS NMDA-ANTAGONISTEN**

**(54) Bezeichnung:** SUBSTITUIERTE 5,6,6a,11b-TETRAHYDRO-7-OXA-5-AZA-BENZO[C]IFLUOREN-6-CARBONSAURE-DERIVATE ALS NMDA-ANTAGONISTEN

5

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren  
10 Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln für bestimmte Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Schmerz.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in  
15 der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist. Dies zeigt sich in der großen Anzahl von  
20 wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten  
25 Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an  
30 membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehören. Die biochemische und pharmakologische Charakterisierung von Subtypen dieser Rezeptoren hat nun die Hoffnung

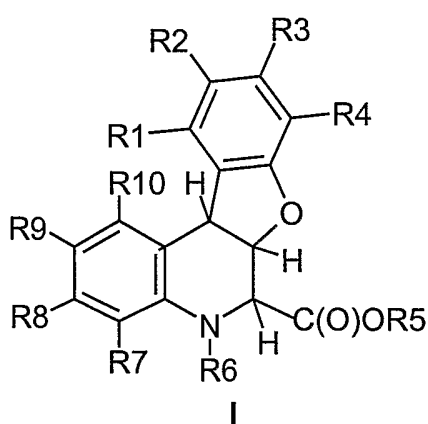
geweckt, daß subtypenspezifische Opiode über ein anderes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil als z.B. Morphin verfügen. Weitere pharmakologische Untersuchungen haben inzwischen die Existenz mehrerer Subtypen dieser Opioidrezeptoren ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ,  $\kappa_3$ ,  $\delta_1$  und  $\delta_2$ ) wahrscheinlich gemacht.

5 Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und Schmerzweiterleitung beteiligt 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  
10 Umgebung gesteuert.

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  
15 dabei heraus, daß diese Substanzen über ein eigenständiges 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  
20 besteht erstmalig die Möglichkeit, die Behandlung von neuropathischen 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  
25 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  
30 ist allerdings weiter offen, so daß hier ein Bedarf nach weiteren Substanzen besteht.

Eine 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 sind Gegenstand der Erfindung 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



10

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; insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; 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;

20

worin

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

5 H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-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;

10

OR<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11'</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>11'</sup> S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup> oder SR<sup>11</sup>, wobei R<sup>11</sup> und R<sup>11'</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-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

25

R<sup>5</sup> ausgewählt ist aus

30

H; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-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

$R^6$  ausgewählt ist aus

$R^{12}$  oder  $ZR^{12}$  mit  $Z = C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_2-C_6$ -Alkenyl oder  $C_2-C_6$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit  $R^{12}$  ausgewählt aus

10

H;  $C_1-C_{12}$ -Alkyl,  $C_2-C_{12}$ -Alkenyl oder  $C_2-C_{12}$ -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; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

20

$C(O)R^{13}$ ,  $C(O)OR^{13}$ ,  $C(S)R^{13}$ ,  $C(S)OR^{13}$  bzw.  $S(O_2)R^{13}$  mit  $R^{13}$  ausgewählt aus

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

25

30

unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

5  $SR^{14}$  mit  $R^{14}$  ausgewählt aus

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

10  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$ ,  
 $C(S)NR^{15}R^{16}$  oder  $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , wobei  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  und  $R^{17}$   
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H;  $C_1$ - $C_{18}$ -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  
20 oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach  
substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,  
jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder  
unsubstituiert;

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

H, F, Cl, Br, I, CN,  $NO_2$ ;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -  
Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach  
substituiert oder unsubstituiert;

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

5 H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-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;

10

NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)R<sup>20</sup>, C(NR<sup>19</sup>)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> NR<sup>19</sup>C(S)R<sup>20</sup>, C(S)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> oder C(S)NR<sup>19</sup>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> oder S(O<sub>2</sub>)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, wobei R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H, O; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-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

oder

30

R<sup>19</sup> und R<sup>20</sup> oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen ein C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-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

= $CR^{22}-CH=CH-CH=$  oder = $CH-CR^{22}=CH-CH=$  bilden,

mit  $R^{22}$  ausgewählt aus

- 5 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.

10 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.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte,  
15 unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht  $C_{1-2}$ -Alkyl für  $C_1$ - oder  $C_2$ -Alkyl,  $C_{1-3}$ -Alkyl für  $C_1$ -,  $C_2$ - oder  $C_3$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl für  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ - oder  $C_4$ -Alkyl,  $C_{1-5}$ -Alkyl für  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ -,  $C_4$ - oder  $C_5$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl für  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ - oder  $C_6$ -Alkyl,  $C_{1-7}$ -Alkyl für  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ -,  
20  $C_6$ - oder  $C_7$ -Alkyl,  $C_{1-8}$ -Alkyl für  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ -,  $C_6$ -,  $C_7$ - oder  $C_8$ -Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkyl für  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ -,  $C_6$ -,  $C_7$ -,  $C_8$ -,  $C_9$ - oder  $C_{10}$ -Alkyl und  $C_{1-18}$ -Alkyl für  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ -,  $C_6$ -,  $C_7$ -,  $C_8$ -,  $C_9$ -,  $C_{10}$ -,  $C_{11}$ -,  $C_{12}$ -,  $C_{13}$ -,  $C_{14}$ -,  $C_{15}$ -,  $C_{16}$ -,  $C_{17}$ - oder  $C_{18}$ -Alkyl. Weiter steht  $C_{3-4}$ -Cycloalkyl für  $C_3$ - oder  $C_4$ -Cycloalkyl,  $C_{3-5}$ -Cycloalkyl für  $C_3$ -,  $C_4$ - oder  $C_5$ -  
25 Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl für  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ - oder  $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl für  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ -,  $C_6$ - oder  $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl für  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ -,  $C_6$ -,  $C_7$ - oder  $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_{4-5}$ -Cycloalkyl für  $C_4$ - oder  $C_5$ -Cycloalkyl,  $C_{4-6}$ -Cycloalkyl für  $C_4$ -,  $C_5$ - oder  $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_{4-7}$ -Cycloalkyl für  $C_4$ -,  $C_5$ -,  $C_6$ - oder  $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_{5-6}$ -Cycloalkyl für  $C_5$ - oder  $C_6$ -Cycloalkyl  
30 und  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl für  $C_5$ -,  $C_6$ - oder  $C_7$ -Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 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. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, 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,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{CH}_2\text{OH}$  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,  $\text{NH}_2$ , SH oder OH, wobei unter „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  $\text{CF}_3$  oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ . Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH.

Unter dem Begriff  $(\text{CH}_2)_{3-6}$  ist  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  und  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  zu verstehen, unter  $(\text{CH}_2)_{1-4}$  ist  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  zu verstehen, etc.

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, 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 enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können.

5 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 aufgeführt.

10

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit  $R^{23}$ ,  $OR^{23}$  einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem  $CF_3$ , einem CN, einem  $NO_2$ , einem  $NR^{24}R^{25}$ , einem  $C_{1-6}$ -Alkyl (gesättigt), einem  $C_{1-6}$ -Alkoxy, einem

15  $C_{3-8}$ -Cycloalkoxy, einem  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder einem  $C_{2-6}$ -Alkylen.

15

Dabei steht der Rest  $R^{23}$  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-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und

20 Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

20

die Reste  $R^{24}$  und  $R^{25}$ , gleich oder verschieden, für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen

25 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,

25

oder die Reste  $R^{24}$  und  $R^{25}$  bedeuten zusammen  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$ , und

30

30

der Rest R<sup>26</sup> für H, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-,  
einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-  
Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und  
Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein  
5 dürfen.

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  
10 Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen  
Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über  
ionische Wechselwirkungen komplexiert sind.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder  
15 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  
physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder  
Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali-  
20 und Erdalkalimetalle aber auch mit NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, insbesondere aber (Mono-) oder  
(Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder  
Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der  
25 erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff,  
protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch –  
insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich  
sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit  
einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des  
30 jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die  
physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder  
Säugetier - verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze

bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethylbenzoessäure,  $\alpha$ -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz.

10 Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^6$  ausgewählt ist aus

15 H;  $C_1$ - $C_{10}$ - Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; vorzugsweise H,  $CH_3$  oder  $C_2H_5$ , insbesondere H.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^5$  ausgewählt ist aus

25 H;  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H,  $CH_3$  oder  $C_2H_5$ , insbesondere H.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR<sup>18</sup>, C(O)R<sup>18</sup>, C(O)OR<sup>18</sup> oder SR<sup>18</sup>, wobei R<sup>18</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10

vorzugsweise R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

OR<sup>18</sup> oder SR<sup>18</sup>, mit R<sup>18</sup> ausgewählt aus

H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

20

insbesondere R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, t-Butyl, i-Butyl, OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -O-Phenyl.

25

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>10</sup> H sowie R<sup>9</sup> Cl oder  
R<sup>7</sup> und R<sup>9</sup> H sowie R<sup>8</sup> und R<sup>10</sup> Cl bedeuten,

30

vorzugsweise R<sup>7</sup> und R<sup>9</sup> H sowie R<sup>8</sup> und R<sup>10</sup> Cl bedeuten.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen

- 5             $R^5 = H,$   
               $R^6 = H,$   
               $R^7 = H,$   
               $R^8 = Cl,$   
               $R^9 = H$  und  
10            $R^{10} = Cl$  ist.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^1, R^2, R^3$   
15 oder  $R^4$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN,  $NO_2$ ;  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

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

25

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

30

H, F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup> oder SR<sup>11</sup>, wobei R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

insbesondere

H, F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; SH; OR<sup>11</sup>  
15 oder C(O)OR<sup>11</sup>, wobei R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

oder besonders bevorzugt

H, F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-Propyl, i-Propyl, i-Butyl, sek-Butyl, n-Butyl, t-Butyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, SH, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C(O)OH  
25 C(O)OCH<sub>3</sub> oder C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

25

Bevorzugte Gegenstände sind insbesondere folgende substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate bzw. ihre Salze:

30

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

- 1,3-Dichlor-8-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 5 - 1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 1,3-Dichlor-8-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 10 - 1,3,8-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 8-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 8-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 15 - 1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,8-dicarbonensäure,
- 1,3-Dichlor-10-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 1,3-Dichlor-10-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 20 - 1,3,10-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 10-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 25 - 10-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
- 1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,10-dicarbonensäure oder
- 30 - 1,3-Dichlor-10-cyano-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,

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

35 Besonders bevorzugt sind die freien Carbonsäuren oder die Salze der erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I in Form ihrer Alkali-Salze, vorzugsweise der Kalium- oder Natrium-Salze, oder in Form der Salze anorganischer Säuren, vorzugsweise des Hydrochlorids.

40

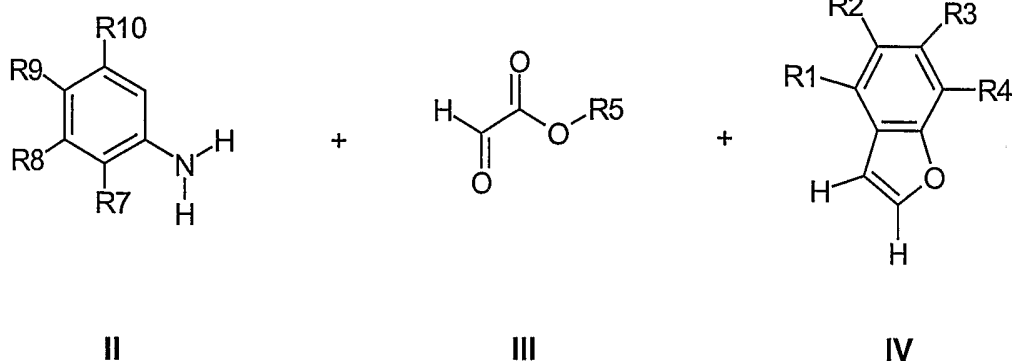
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Salze eines substituierten 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats.

- 5 In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Darstellung von Tetrahydrochinolinen, dem Grundkörper der erfindungsgemäßen Verbindungen, beschrieben:
- ein Festphasen-Ansatz (WO 98/34111),
  - mehrstufige Prozessführungen (WO 98/42673; Bioorganic and Medicinal  
10 Chemistry Letters Vol. 2, S. 371, 1992; Journal of Heterocyclic Chemistry Vol. 25, S. 1831, 1988; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I (1989), Seite 2245) oder
  - ein Lewis-Säure-katalysiertes "Eintopf"-Verfahren (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1999, S. 651; Journal of  
15 the American Chemical Society, Vol. 118, S. 8977, 1996).

Alle diese Verfahren weisen aber klar einige Nachteile auf.

Abweichend von diesen ist das hier beschriebene sog. Grundverfahren ein Trifluoressigsäure vermitteltes – vorzugsweise "Eintopf"- Verfahren, bei dem  
20 je eine aromatische Amin-, Aldehyd- und elektronenreiche Olefinkomponente miteinander reagieren.

Zunächst werden in dem Grundverfahren substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^6 = H$ , während die anderen Reste eine der bereits genannten  
25 Bedeutungen haben, hergestellt. Dabei werden Aniline gemäß Formel II, in denen  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander jeweils eine der bereits für Formel I angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind,



5 mit Glyoxalsäureester oder Glyoxalsäure gemäß Formel III und einem Benzofuran gemäß IV, in denen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander jeweils eine der bereits für Formel I angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind, mit Trifluoressigsäure  
 10 Reaktionsdauer 0.25 – 12 h, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist.

15 Ein entscheidender Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß das Verfahren gemäß einer Dominoreaktion (Iminbildung und nachgeschaltete Aza-Diels-Alder-Reaktion) sehr selektiv bei zudem guten Ausbeuten zu den gewünschten Systemen führt.

20 Ohne einen Knüpfungs- bzw. Abspaltungsschritt durchführen zu müssen, wie im Falle des solid phase-Ansatzes, ferner ohne Aufreinigung der Zwischenstufen - wie im Falle der beschriebenen Lösungsschemie - unterscheidet sich das erfindungsgemäße Verfahren neben seiner einfachen Durchführbarkeit ferner durch seine Aufreinigungsmethode. Durch mehrmaliges Waschen mit unpolaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise n-Hexan lassen sich größtenteils die Produkte in hoher Reinheit erhalten.  
 25 Anderenfalls gelingt ihre Aufreinigung mittels Säulenchromatographie. Insbesondere lassen sich Verbindungen der Formel I durch die Waschprozesse mit unpolaren Lösungsmitteln - wie beispielsweise nHexan - oder durch Kristallisation ihrer Salze diastereomerenrein erhalten.

Allgemein wird bei einer günstigen Form des Herstellungsverfahrens nach Abschluß der Bildung einer Verbindung nach Formel I die Verbindung mit einer Base oder Säure, die bereits das gewünschte Kation bzw. Anion enthalten kann, in Verbindung gebracht und das entstehende Salz anschließend gereinigt.

Die meisten der hier eingesetzten Reagenzien, insbesondere nach Formel II, III und IV sind käuflich zu erwerben oder können durch einfache, dem Fachmann bekannte Syntheseschritte hergestellt werden.

Im Anschluß an das Grundverfahren können in Folgereaktionen die gemäß dem Grundverfahren entstandenen Produkte gemäß dem Fachmann bekannter Vorgehensweise zu erfindungsgemäßen Folgeprodukten gemäß Formel I umgesetzt werden, wobei zunächst der Wasserstoff an  $R^6$  substituiert wird.

So kann, wenn das Produkt substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^6 =$  Alkylformyl, Acyl, Sulfenyl und Sulfonyl sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit entsprechenden Chlor- oder Fluorformiaten, Säurechloriden, Sulfenylchloriden und Sulfonylchloriden in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Triethylamin, Pyridin oder NaOH in Wasser, Dioxan-Wasser- oder THF-Wasser-Gemischen bei einer Temperatur zwischen 0-20°C umgesetzt werden (J. Org. Chem. 1989, 54, 5574-5580).

Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^6 = C(S)NR^{15}R^{16}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem Thionierungsreagenz, vorzugsweise Lawessons Reagenz (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithio-1,3,2,4-dithiaphosph-etan), in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise THF oder Toluol bei einer Temperatur von 30-50°C umgesetzt werden.

Oder es kann, wenn das Produkt substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^6 = C(O)NR^{15}R^{16}$  oder  $C(S)NR^{15}R^{16}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit Kaliumcyanat oder Kaliumisothiocyanat in Wasser

bei Temperaturen bis zu 100°C bzw. mit organischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten in Alkoholen, vorzugsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur, umgesetzt werden.

5 Weiter kann, wenn das Produkt substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^6 = C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt unter alkalischen Bedingungen mit O-Methylisoharnstoffen oder S-Methylisothio-harnstoffen bei Temperaturen von 20-50°C, vorzugsweise ethanolische oder methanolische NaOH oder KOH umgesetzt  
10 werden.

Weiter kann auch, wenn das Produkt substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^6 = C(O)NR^{15}R^{16}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/Eisessig bei 30-60°C mit Propanon-2-  
15 semicarbazon umgesetzt werden.

Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^6 = C(S)NR^{15}R^{16}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/NaOH bei 30-60°C mit CS<sub>2</sub> und Hydrazinen  
20 umgesetzt werden.

Als letzte hier zu nennende Möglichkeit kann, wenn das Produkt substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^6 = \text{Alkyl, Benzyl oder Phenethyl}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem entsprechenden  
25 Alkylierungshalogenid, Benzylhalogenid oder Phenethylhalogenid und einer geeigneten Base, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol zwischen 0 und 100°C umgesetzt wird (J. Org. Chem. 1947, 12, 760; Zh. Obshch. Khim 1942, 12, 418).

30 Unter vielen der genannten Reaktionsbedingungen können OH- SH und NH<sub>2</sub>-Gruppen möglicherweise unerwünschte Nebenreaktionen eingehen. Es ist daher bevorzugt, diese mit Schutzgruppen zu versehen oder im Falle von

NH<sub>2</sub> durch NO<sub>2</sub> zu ersetzen und vor der Aufreinigung des Endprodukts die Schutzgruppe abzuspalten, bzw. die NO<sub>2</sub>-Gruppe zu reduzieren. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahrens, bei dem in den Ausgangsverbindungen  
5 mindestens eine OH-Gruppe durch eine OSi(Ph)<sub>2</sub>tert-Butyl-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine NO<sub>2</sub>-Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle - OSi(Ph)<sub>2</sub>tert-Butyl-Gruppe/n, mit Tetrabutylammoniumfluorid in  
10 Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamin, bevorzugt Natriumamin, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - NO<sub>2</sub>-Gruppe/n zu NH<sub>2</sub> reduziert wird.

Weiter sind Carbonsäure- oder Thiocarbonsäure-Gruppen unter den  
15 genannten Reaktionsbedingungen unter Umständen nicht stabil, so daß es bevorzugt ist, deren Methylester in den Reaktionen einzusetzen und das Verfahrensprodukt anschließend mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C zu verseifen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahren, in  
20 dem vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer C(O)OCH<sub>3</sub>- OC(O)OCH<sub>3</sub>- und/oder C(S)OCH<sub>3</sub>-Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei 0°C - 100°C, vorzugsweise 40°C – 60°C, verseift wird.

Daher kann es auch günstig sein, zur Herstellung substituierter 5,6,6a,11b-  
25 Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R<sup>5</sup> = H für das Grundverfahren Ausgangsprodukte gemäß Formel III zu verwenden, in denen R<sup>5</sup> ≠ H und R<sup>5</sup> vorzugsweise Alkyl, insbesondere CH<sub>3</sub> und C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> sind, einzusetzen. Nach dem Grundverfahren und auch den möglicherweise daran anschließenden Folgereaktionen wird  
30 das Reaktionsprodukt mit einer entsprechenden Base, vorzugsweise NaOH oder KOH, in Ethanol oder Methanol, bei Temperaturen zwischen 0-100 °C, vorzugsweise 40°C – 60°C, verseift (Organikum, 1990, S. 418).

Zur Herstellung der Salze insbesondere der physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen wird wie folgt vorgegangen:

Ein Äquivalent einer Verbindung gemäß Formel I, vorzugsweise eine  
5 Iminosäure, bzw. eine Carbonsäure, insbesondere mit  $R^3 = H$ , 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  
10 Raumtemperatur wird im Rotationsverdampfer eingeengt, die verbliebene Lösung bei tiefen Temperaturen in einem Gemisch aus Isopropanol/Trockeneis eingefroren und gefriergetrocknet. Die Salze, insbesondere der Iminosäuren, bzw. Carbonsäuren, vorzugsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, werden als meist farblose Feststoffe erhalten. Alternativ ist es auch möglich, die Kalium- bzw. Natriumsalze mit Kalium-  
15 bzw. Natriumtrimethylsilanolat herzustellen (E.D. Laganis, B.L. Chenard; Tetrahedron Letters 25, 5831 - 5834 (1984)). Kalium- bzw. Natriumtrimethylsilanolat wird dabei unter Stickstoff in einem organischen Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan, Toluol, THF) gelöst und der Ester, bzw. die Säure, in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird mehrere  
20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und abfiltriert. Der meist farblose Feststoff wird gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Kalium- bzw. Natriumsalze werden als Feststoffe erhalten.

Die erfindungsgemäßen substituierten 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-  
25 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  
30 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivat gemäß Formel I 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 5,6,6a,11b-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 5,6,6a,11b-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 5,6,6a,11b-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 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats der Formel I appliziert.

5

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen substituierten 5,6,6a,11b-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 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß Formel I 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.

25 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.

30 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, Hirnödem, 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  
5 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß Formel I; 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  
10 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  
15 Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Ototoxizität, Entzugerscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

20 Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats auch für weitere Indikationen, insbesondere zur  
25 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 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß Formel I; in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base  
30 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 Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe

Aber auch in anderen Indikationen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß Formel I; 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 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.

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 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-

benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß Formel I; 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.

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

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

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

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektroskopie.

15

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

### Beispiel 0

20

#### Grundverfahren

a) Je ein Äquivalent Anilinderivat und Trifluoressigsäure werden unter Rühren bei Raumtemperatur in 6 ml/mmol Acetonitril gelöst und anschließend 1,1 Äquivalente Ethylglyoxalat (50 % in Toluol) bzw. 1,1

25 Äquivalente Glyoxalsäuremonohydrat zugegeben. Nach zehn Minuten werden hierzu 3 Äquivalente der Benzofuran-Komponente zugesetzt und der Verlauf der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1). Die Reaktion ist nach 2 Stunden beendet (DC-Kontrolle). Der Reaktionsansatz wird mit einem

30 Überschuß an gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die organische Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und nach Einengen durch Umkristallisation bzw. Kieselgel-Chromatographie isoliert. Die Charakterisierung der 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäureester erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

5

**b) Optionale anschließende Darstellung der freien 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäuren.**

Der zuvor beschriebene 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäureester (1 Äquivalent) wird in 4 ml/mmol Ethanol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 1,2 Äquivalenten wässriger 6N Natronlauge versetzt. Der Verlauf der Ester-Verseifung wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1) und ist nach 30 Minuten beendet (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, in ca. 10 ml Wasser aufgenommen und mit 32 %-iger HCl auf pH 1 eingestellt. Die wässrige Lösung wird fünf Mal mit Diethylether extrahiert und nach Trocknen über Magnesiumsulfat eingeeengt.

10

15

**Automatisiertes Verfahren**

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde mit einem Rührer versehen und mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde in den auf 20 °C temperierten Rührblock gestellt. Anschließend wurden nacheinander die folgenden Reagenzien hinzupipettiert:

25

1 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, 0,1 M, und Anilinkomponente, 0,1 M, in Acetonitril;

1 ml einer 0,11 M Lösung des Aldehyds in Acetonitril;

1 ml einer 0,3 M Lösung des Benzofurans in Acetonitril.

30

Dabei ist hier unter Aldehyd sowohl die Glyoxalsäure als auch der Glyoxalester, vorzugsweise der Alkylester, insbesondere der Ethyl- oder

Methylester, zu verstehen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 20 °C in einem der Rührblöcke 10 h lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1,5 ml einer 7,5% NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gespült.

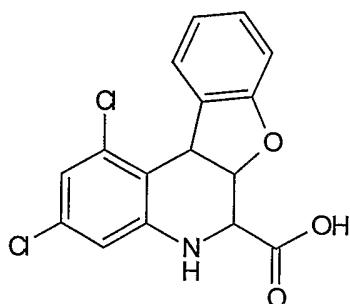
5 Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml Ethylacetat versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde die wässrige Phase erneut mit 2 ml Ethylacetat versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die  
10 organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO<sub>4</sub> (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

Die Charakterisierung der freien 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure oder des -esters erfolgt durch ESI-  
15 Massenspektrometrie.

Grundsätzlich kann sich bei Verbindungen mit R<sub>3</sub> ≠ H sowohl nach automatisierten wie normalem Grundverfahren eine Verseifung nach dem Fachmann bekannten Methoden anschliessen, so beispielsweise mit KOH-  
20 Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei 0°C – 100°C, vorzugsweise 40°C – 60°C.

### Beispiel 1

25

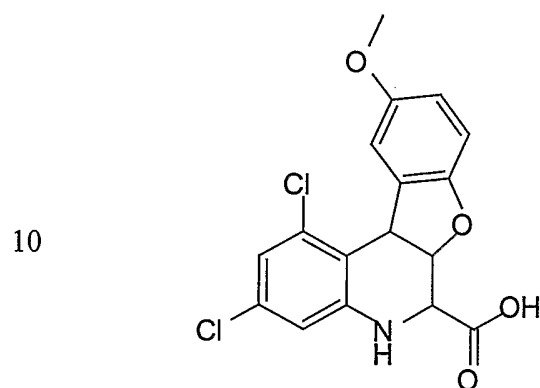


30

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

Verbindung 1 wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und dem unsubstituierten Benzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

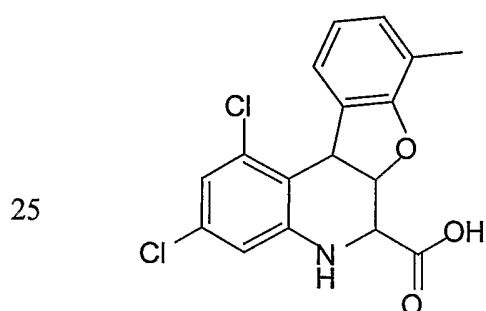
5 **Beispiel 2**



15 1,3-Dichlor-10-methoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (2)

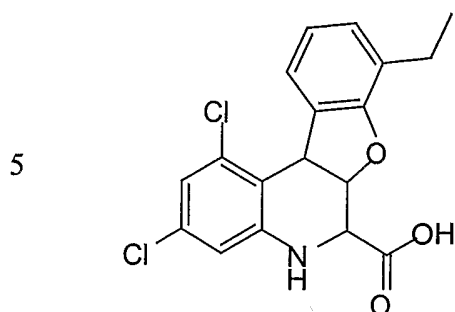
Verbindung 2 wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 5-Methoxybenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

20 **Beispiel 3**



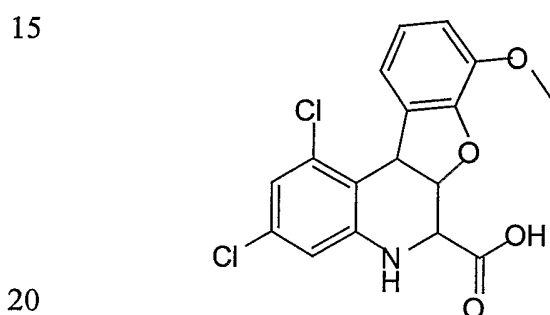
30 1,3-Dichlor-8-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (3)

Verbindung 3 wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 7-Methylbenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

**Beispiel 4**

10 1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (4)

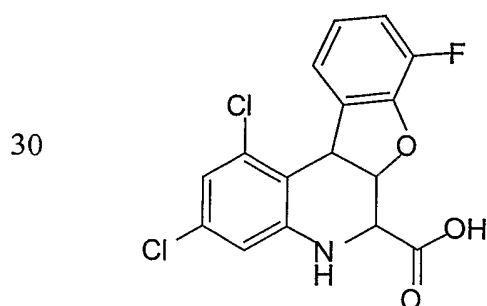
Verbindung 4 wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 7-Ethylbenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

**Beispiel 5**

20

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

25 Verbindung 5 wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 7-Methoxybenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

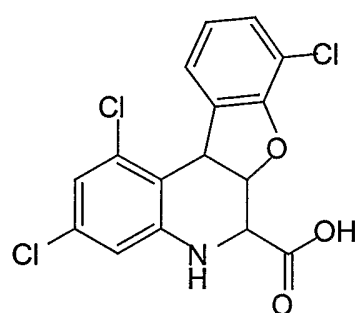
**Beispiel 6**

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

Verbindung **6** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 7-Fluorbenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

### Beispiel 7

10



15

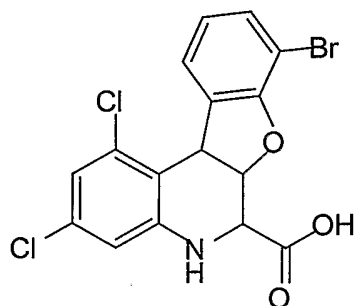
1,3,8-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (**7**)

Verbindung **7** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 7-Chlorbenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

20

### Beispiel 8

25



30

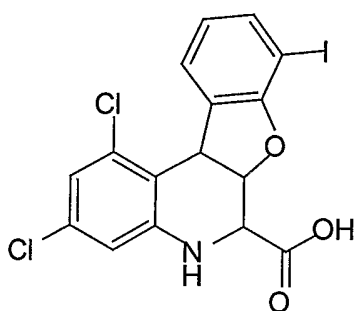
8-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (**8**)

Verbindung **8** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 7-Brombenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

5

**Beispiel 9**

10



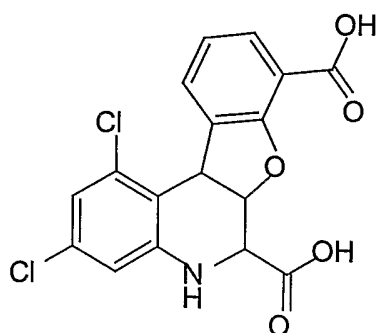
15 8-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (**9**)

Verbindung **9** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 7-Iodbenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

20

**Beispiel 10**

25



30

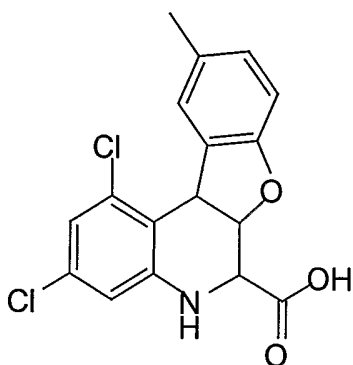
5 1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,8-  
dicarbonsäure (**10**)

Verbindung **10** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-  
Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und Benzofuran-7-carbonsäure  
hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

10

### Beispiel 11

15



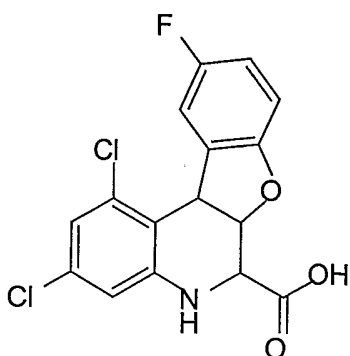
20 1,3-Dichlor-10-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-  
carbonsäure (**11**)

Verbindung **11** nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-  
Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und dem 5-Methylbenzofuran  
hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

25

### Beispiel 12

30



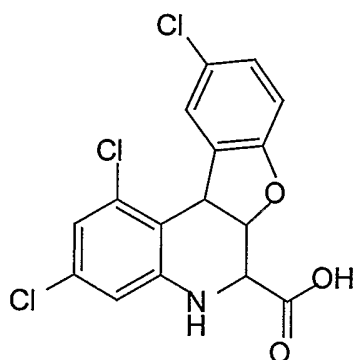
1,3-Dichlor-10-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (**12**)

Verbindung **12** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 5-Fluorbenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

### Beispiel 13

10

15



1,3,10-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (**13**)

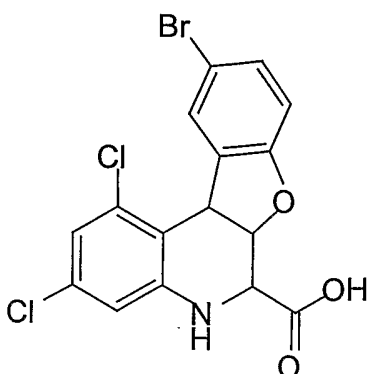
Verbindung **13** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 5-Chlorbenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

20

### Beispiel 14

25

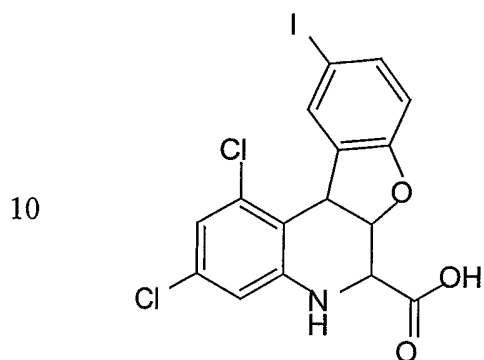
30



10-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (**14**)

Verbindung **14** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und dem 5-Brombenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

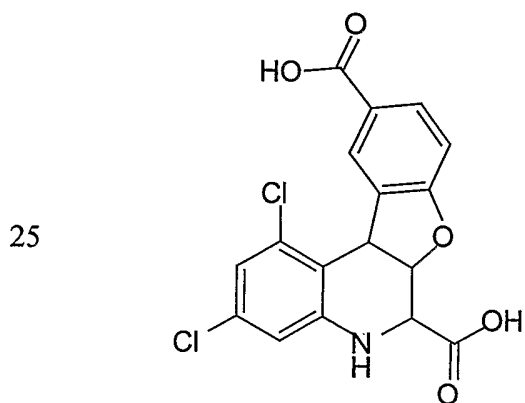
5 **Beispiel 15**



15 10-Iodo-1,3-dichloro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (**15**)

Verbindung **15** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, dem Glyoxalsäureethylester und dem 5-Iodbenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

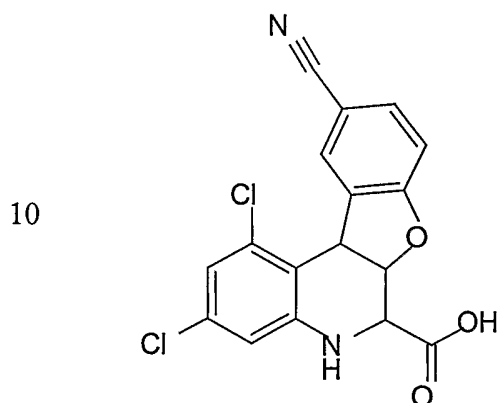
20 **Beispiel 16**



30 1,3-Dichloro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,10-dicarbonsäure (**16**)

Verbindung **16** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und Benzofuran-5-carbonsäure hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

5 **Beispiel 17**



15 1,3-Dichlor-10-cyano-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure (**17**)

Verbindung **17** wurde nach dem Grundverfahren nach Beispiel 0 aus 3,5-Dichloranilin, Glyoxalsäureethylester und 5-Cyanobenzofuran hergestellt, wobei der entstehende Ester abschließend verseift wurde.

20

**Beispiel 18: Allgemeine Darstellung der Salze mit Kationen am Beispiel der Verbindungen gemäß einem der Beispiele 1-17.**

Ein Äquivalent der Verbindung gemäß einem der Beispiele 1 bis 17, vorzugsweise eine Iminosäure, wird in wenig Wasser suspendiert und ein Äquivalent 1-normaler wässriger Lauge, vorzugsweise NaOH oder KOH, zugegeben. Bei schlechter Löslichkeit wird soviel Methanol zugetropft, bis vollständige Lösung eintritt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird im Rotationsverdampfer eingengt, die verbliebene Lösung bei  $-60^{\circ}\text{C}$  in einem Gemisch aus Isopropanol/Trockeneis eingefroren und gefriergetrocknet. Die Salze, insbesondere der Iminosäuren, vorzugsweise

25

30

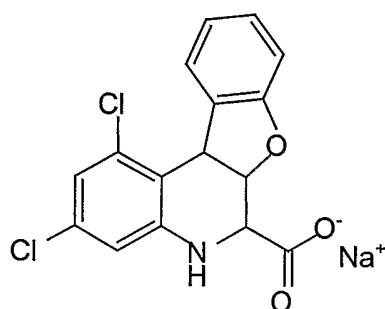
die Natrium- oder Kaliumsalze, werden als meist farblose Feststoffe erhalten.

Alternativ ist es auch möglich, die Kalium- bzw. Natriumsalze mit Kalium-  
5 bzw. Natriumtrimethylsilanolat herzustellen (E.D. Laganis, B.L. Chenard;  
Tetrahedron Letters 25, 5831 - 5834 (1984)). Kalium- bzw.  
Natriumtrimethylsilanolat wird unter Stickstoff in einem organischen  
Lösungsmittel (Dichlormethan, Toluol, THF) gelöst und der Ester, bzw. die  
10 Säure, in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden  
bei Raumtemperatur gerührt und abfiltriert. Der meist farblose Feststoff wird  
mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Kalium- bzw.  
Natriumsalze werden als Feststoffe erhalten.

Die Verbindungen gemäß Beispiel 19 bis 35 sind nach diesen beispielhaften  
15 Vorschriften hergestellte Natriumsalze der Verbindungen 1 bis 17, die  
Verbindungen gemäß Beispielen 36 bis 52 die entsprechend hergestellten  
Kaliumsalze.

### Beispiel 19

20



25

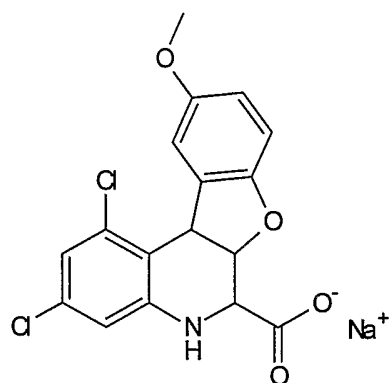
1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat;  
Natriumsalz (19)

30 Verbindung 19 wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 18 aus  
Verbindung 1 hergestellt.

5

**Beispiel 20**

10



15

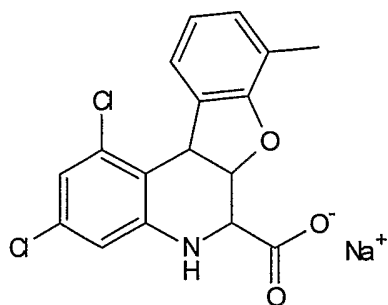
1,3-Dichlor-10-methoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**20**)

Verbindung **20** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 18 aus Verbindung **2** hergestellt.

20

**Beispiel 21**

25



30

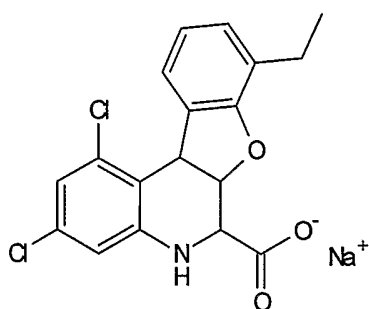
1,3-Dichlor-8-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**21**)

Verbindung **21** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **3** hergestellt.

5

### Beispiel 22

10



15

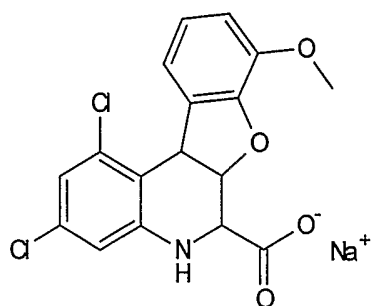
1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**22**)

Verbindung **22** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **4** hergestellt.

20

### Beispiel 23

25



30

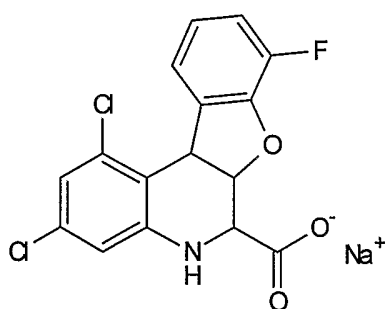
1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**23**)

Verbindung **23** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **5** hergestellt.

5

### Beispiel 24

10



15

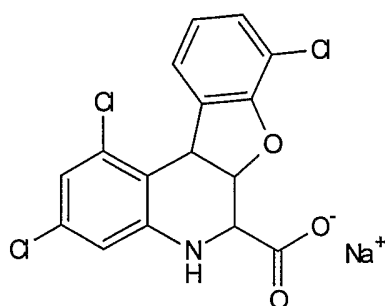
1,3-Dichlor-8-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**24**)

Verbindung **24** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **6** hergestellt.

20

### Beispiel 25

25



30

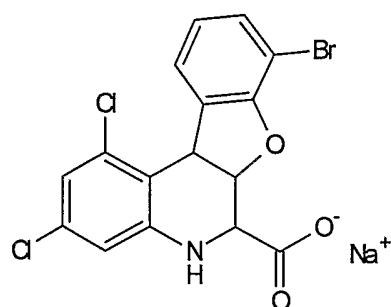
1,3,8-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**25**)

Verbindung **25** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **7** hergestellt.

5

### Beispiel 26

10



15

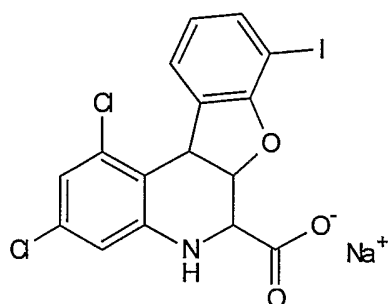
8-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**26**)

20

Verbindung **26** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **8** hergestellt.

### Beispiel 27

25



30

8-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**27**)

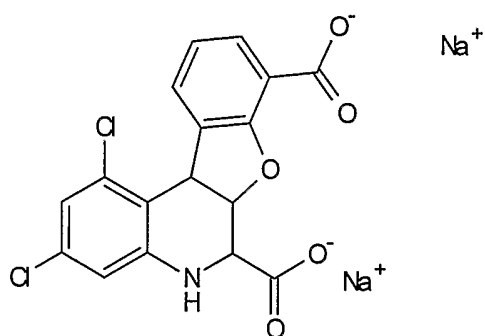
Verbindung **27** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **9** hergestellt.

5

### Beispiel 28

10

15



1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,8-dicarboxylat; Dinatriumsalz (**28**)

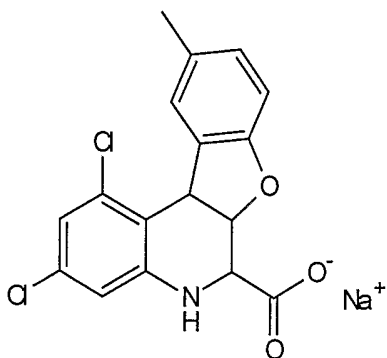
20

Verbindung **28** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **10** hergestellt.

### Beispiel 29

25

30



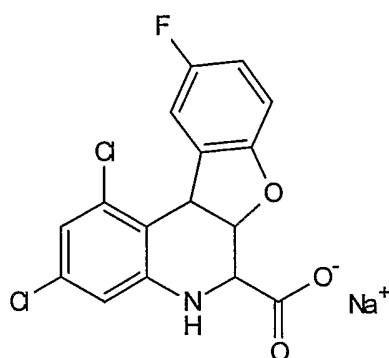
1,3-Dichlor-10-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**29**)

5 Verbindung **29** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **11** hergestellt.

### Beispiel 30

10

15



1,3-Dichlor-10-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**30**)

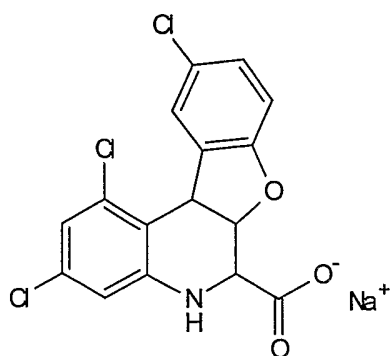
20

Verbindung **30** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **12** hergestellt.

### Beispiel 31

25

30



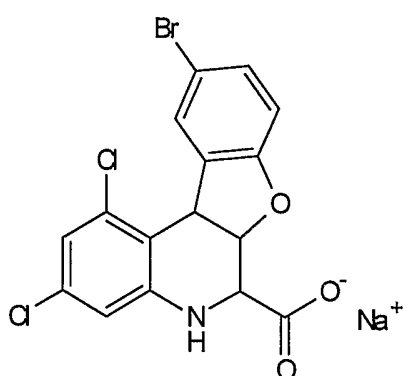
1,3,10-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**31**)

5 Verbindung **31** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **13** hergestellt.

### Beispiel 32

10

15



10-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**32**)

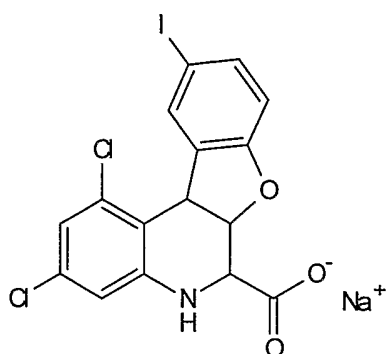
20

Verbindung **32** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **14** hergestellt.

25

### Beispiel 33

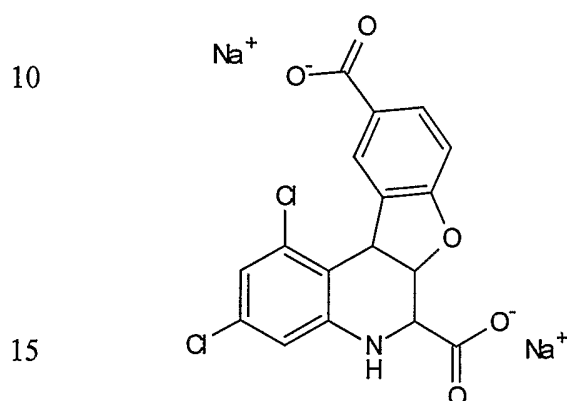
30



10-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**33**)

- 5 Verbindung **33** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **15** hergestellt.

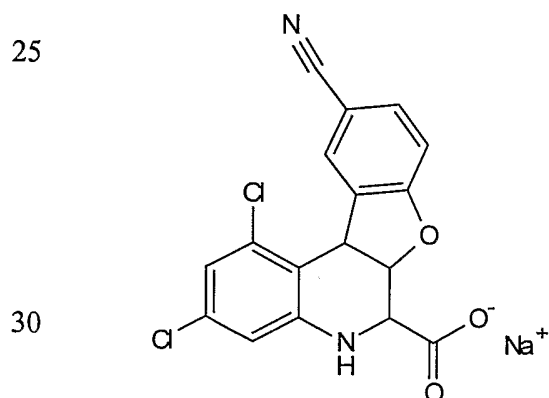
### Beispiel 34



1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,10-dicarboxylat; Dinatriumsalz (**34**)

- 20 Verbindung **34** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **16** hergestellt.

### Beispiel 35

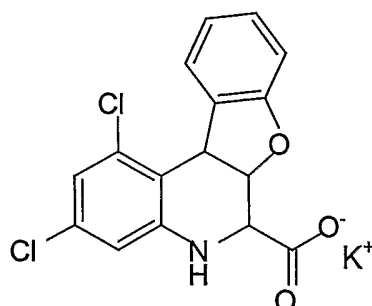


1,3-Dichlor-10-cyano-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Natriumsalz (**35**)

5 Verbindung **35** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **17** hergestellt.

### Beispiel 36

10



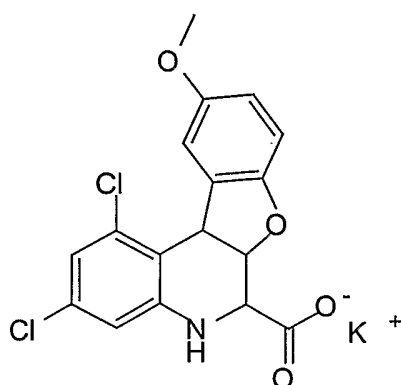
15

1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**36**)

20 Verbindung **36** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **1** hergestellt.

### Beispiel 37

25



30

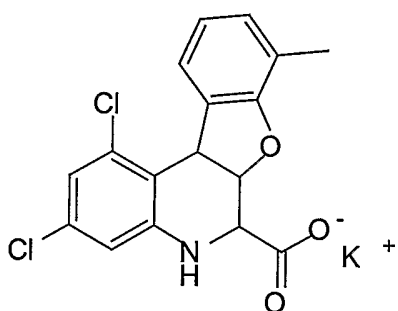
1,3-Dichlor-10-methoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**37**)

Verbindung **37** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **2** hergestellt.

5

### Beispiel 38

10



15

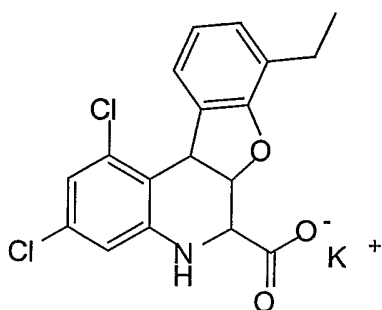
1,3-Dichlor-8-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**38**)

20

Verbindung **38** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **3** hergestellt.

### Beispiel 39

25



30

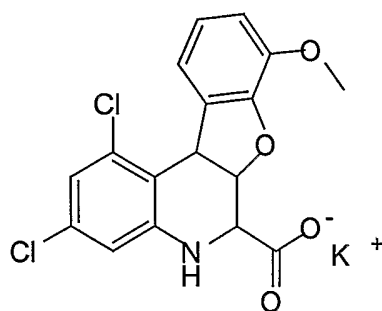
1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**39**)

Verbindung **39** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **4** hergestellt.

5

**Beispiel 40**

10



15

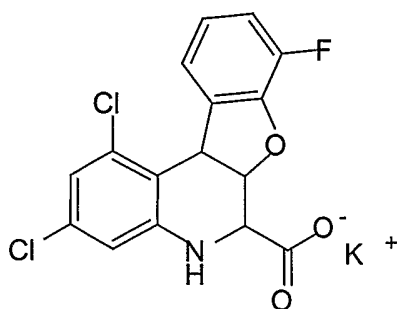
1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**40**)

Verbindung **40** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **5** hergestellt.

20

**Beispiel 41**

25



30

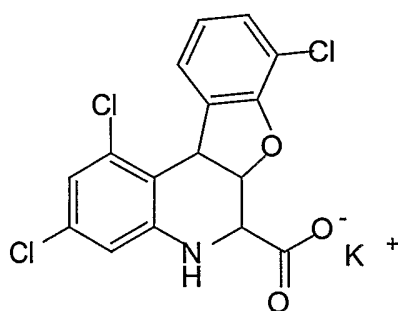
1,3-Dichlor-8-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**41**)

Verbindung **41** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 18 aus Verbindung **6** hergestellt.

5

### Beispiel 42

10



15

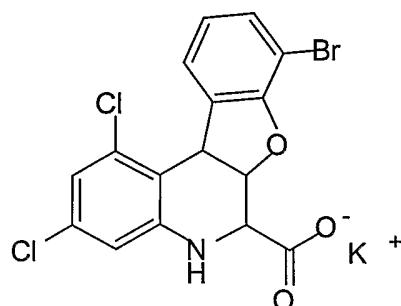
1,3,8-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**42**)

20

Verbindung **42** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 18 aus Verbindung **7** hergestellt.

### Beispiel 43

25



30

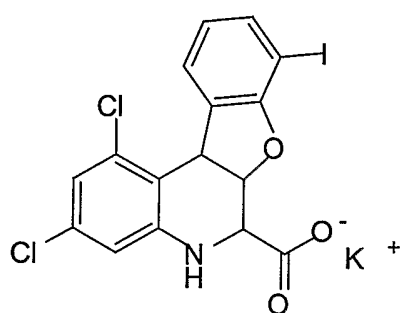
8-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**43**)

Verbindung **43** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **8** hergestellt.

5

### Beispiel 44

10



15

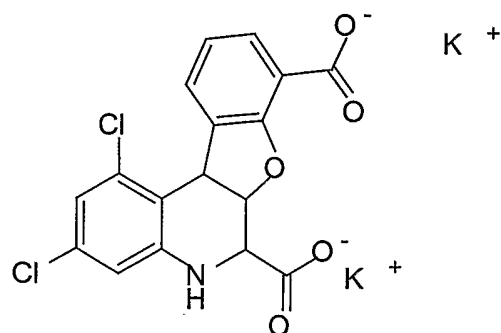
8-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**44**)

Verbindung **44** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **9** hergestellt.

20

### Beispiel 45

25



30

1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,8-dicarboxylat; Dikaliumsalz (**45**)

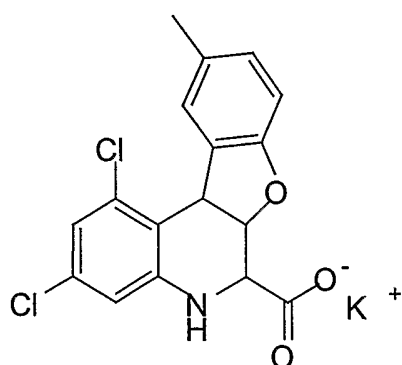
Verbindung **45** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **10** hergestellt.

5

### Beispiel 46

10

15



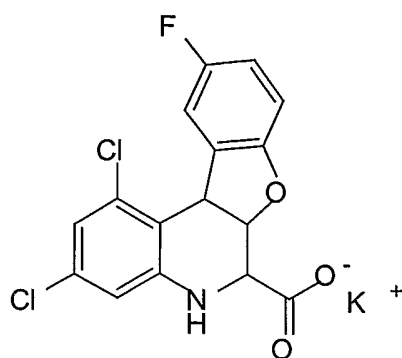
1,3-Dichlor-10-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**46**)

20

Verbindung **46** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **11** hergestellt.

### Beispiel 47

30



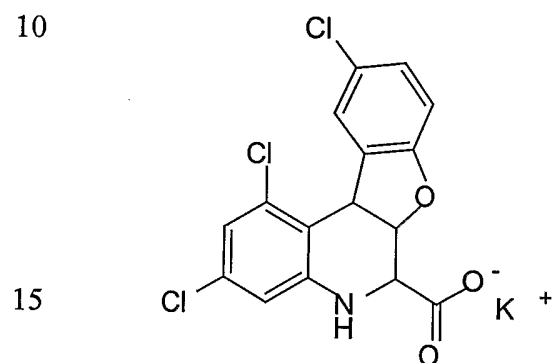
1,3-Dichlor-10-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**47**)

5

Verbindung **47** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **12** hergestellt.

#### Beispiel 48

10



15

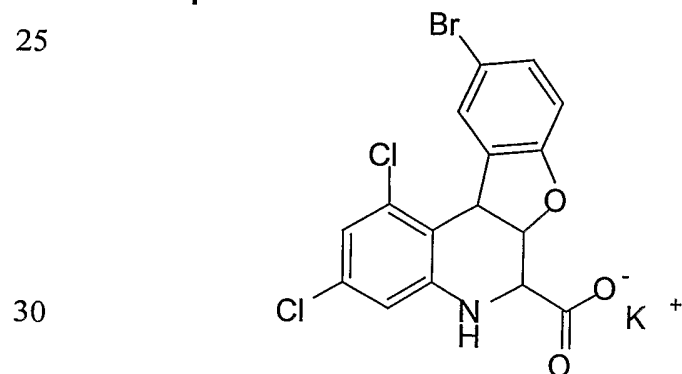
1,3,10-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**48**)

20

Verbindung **31** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **13** hergestellt.

#### Beispiel 49

25

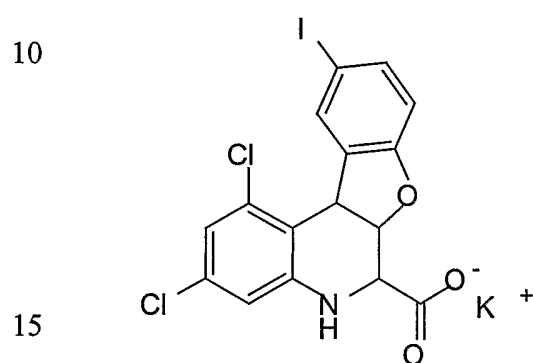


30

10-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**49**)

- 5 Verbindung **49** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **14** hergestellt.

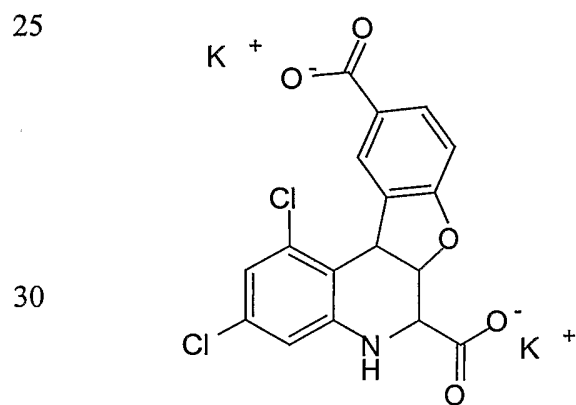
### Beispiel 50



10-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**50**)

- 20 Verbindung **50** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **15** hergestellt.

### Beispiel 51



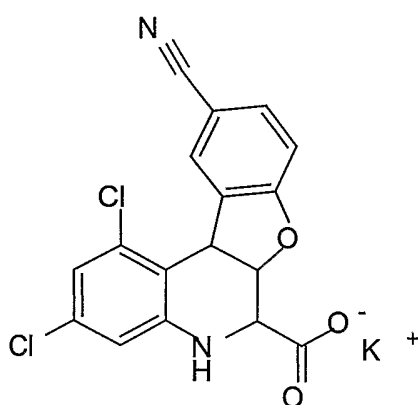
1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,10-dicarboxylat; Dikaliumsalz (**51**)

- 5 Verbindung **51** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **16** hergestellt.

### Beispiel 52

10

15



1,3-Dichlor-10-cyano-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carboxylat; Kaliumsalz (**52**)

20

- Verbindung **52** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **18** aus Verbindung **17** hergestellt.

- 25 **Beispiel 53: Allgemeine Darstellung der Salze mit Anionen am Beispiel des Hydrochloridsalzes der Verbindungen gemäß einem der Beispiele 1-17.**

30

Ein Äquivalent der Verbindung gemäß einem der Beispiele 1 bis 17 wird in ca. 10 ml 2-Butanon je Gramm Substanz gelöst. Dann wird ein halbes Moläquivalent Wasser zugegeben, gefolgt von 1,1 Moläquivalenten Chlortrimethylsilan. Dann folgt Rühren über Nacht. Bildete sich auch bei Kühlung

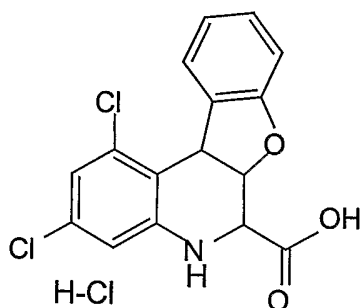
auf ca. 4 °C kein Hydrochlorid, wurde der Fällungsansatz im doppelten Volumen Wasser aufgenommen, mit drei kleinen Portionen Ether gewaschen, die wäßrige Phase mit wenig ca. 30 %iger Natronlauge alkalisch gestellt und dreimal mit Ether extrahiert ("Säure-Base-Extraktion"). Diese letzten Extrakte wurden wiederum vereinigt und einer erneuten Hydrochlorid-fällung zugeführt.

Die Verbindungen gemäß Beispiel 54 bis 70 sind nach dieser beispielhaften Vorschrift hergestellte Hydrochloridsalze der Verbindungen 1 bis 17.

10

**Beispiel 54**

15



1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**54**)

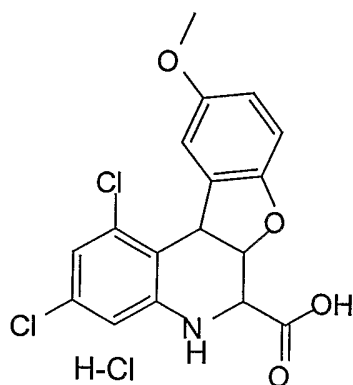
20

Verbindung **54** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **1** hergestellt.

25

**Beispiel 55**

30



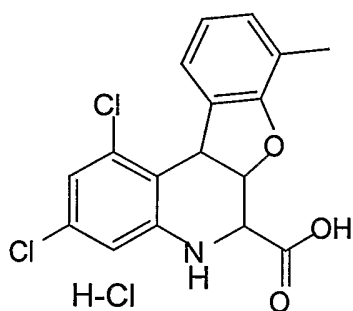
5

1,3-Dichlor-10-methoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**55**)

Verbindung **55** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus  
10 Verbindung **2** hergestellt.

### Beispiel 56

15



20

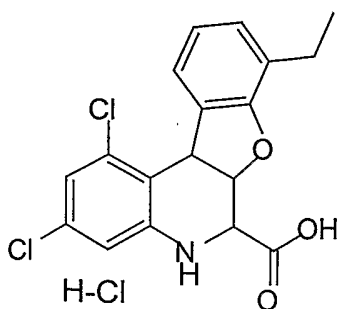
1,3-Dichlor-8-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**56**)

Verbindung **56** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus  
Verbindung **3** hergestellt.

25

### Beispiel 57

30



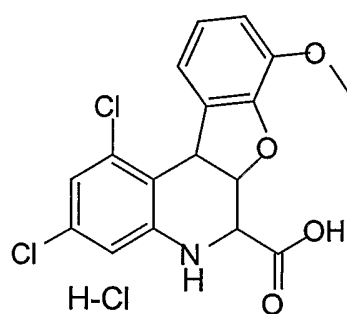
1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**57**)

5

Verbindung **57** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **4** hergestellt.

### Beispiel 58

10



15

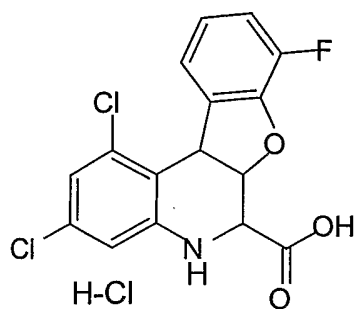
1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**58**)

20

Verbindung **58** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **5** hergestellt.

### Beispiel 59

25



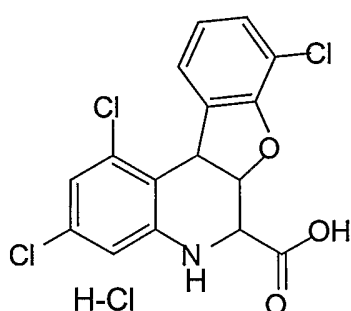
30

1,3-Dichlor-8-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**59**)

Verbindung **59** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus  
5 Verbindung **6** hergestellt.

### Beispiel 60

10



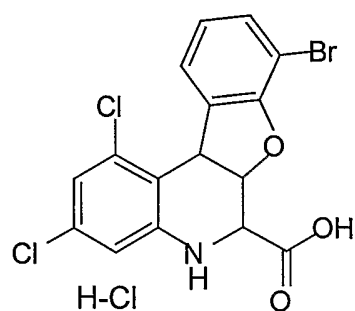
15

1,3,8-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**60**)

Verbindung **60** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus  
20 Verbindung **7** hergestellt.

### Beispiel 61

25



30

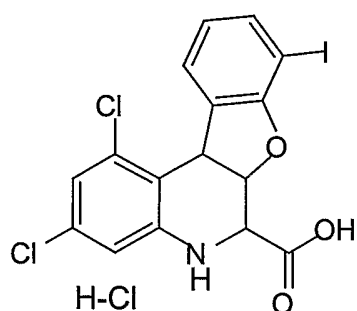
8-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**61**)

Verbindung **61** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **8** hergestellt.

5

**Beispiel 62**

10



15

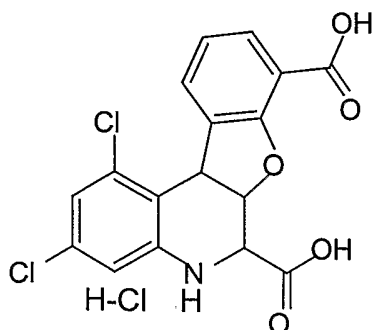
8-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**62**)

Verbindung **62** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **9** hergestellt.

20

**Beispiel 63**

25



30

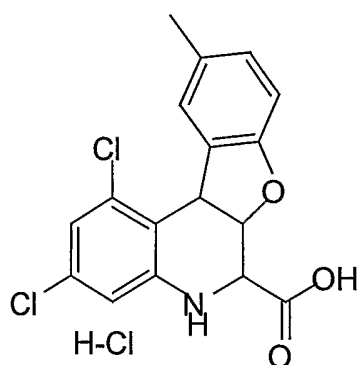
1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,8-dicarbonsäure; Hydrochloridsalz (**63**)

5 Verbindung **63** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **10** hergestellt.

### Beispiel 64

10

15



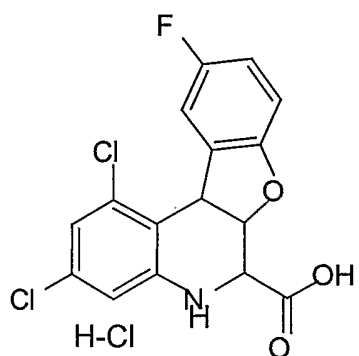
1,3-Dichlor-10-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**64**)

20 Verbindung **64** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **11** hergestellt.

### Beispiel 65

25

30



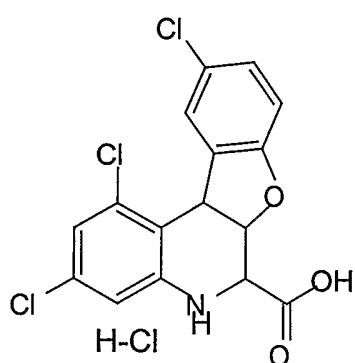
1,3-Dichlor-10-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**65**)

- 5 Verbindung **65** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **12** hergestellt.

### Beispiel 66

10

15



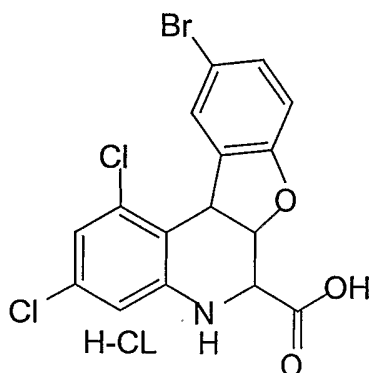
1,3,10-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**66**)

- 20 Verbindung **66** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **13** hergestellt.

### Beispiel 67

25

30



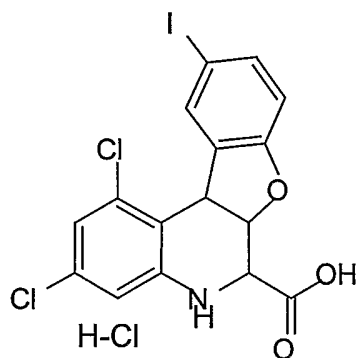
10-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**67**)

Verbindung **67** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **14** hergestellt.

5

### Beispiel 68

10



15

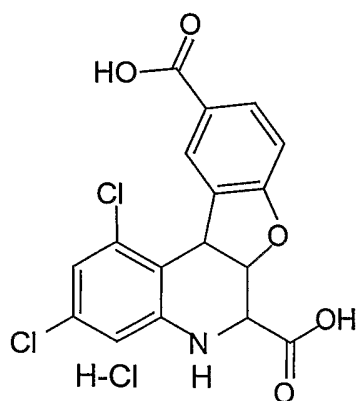
10-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**68**)

Verbindung **68** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **15** hergestellt.

20

### Beispiel 69

25



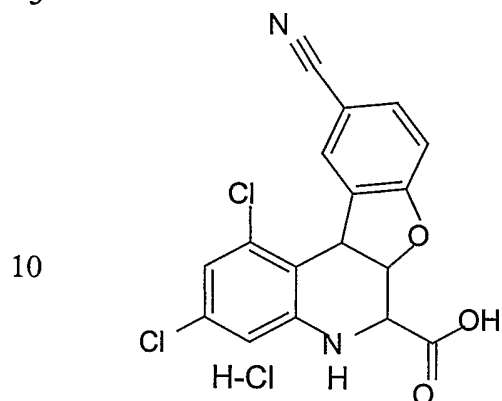
30

1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,10-dicarbonsäure; Hydrochloridsalz (**69**)

Verbindung **69** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **16** hergestellt.

### Beispiel 70

5



1,3-Dichlor-10-cyano-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure; Hydrochloridsalz (**70**)

15

Verbindung **70** wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel **53** aus Verbindung **17** hergestellt.

### Beispiel 71

20

Rezeptorbindung (Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals)

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **I** zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde an Hirnmembran-Homogenaten (Homogenat von

25 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, Vol. 279, S. 62, 1996].

Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen

30 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 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung

homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Sacharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10

5 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der 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 Membran-sediment mit 5 mmol/l

10 TRIS-Acetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Zentrifugen-röhrchen mit dem Membransediment mit

15 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 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und

20 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-

25 Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.

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

30 homogenisiert und für 60 Minuten bei 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand 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 wurden jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im Rezeptorbindungstest eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

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

10 In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-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 radioaktiven Liganden mittels Filtration  
15 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 Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC<sub>50</sub> (Konzentration mit 50 %  
20 Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in Tabelle 1 nach Umrechnung (nach der Cheng-Prussoff-Beziehung) als Ki-Wert (Mittelwert von 3 unabhängigen Versuchen) angegeben oder als prozentualer Anteil des zuvor gebundenen radioaktiven Liganden s.o., der  
25 bei einer Konzentration von 10 µmol/l der zu testenden erfindungsgemäßen Substanz aus seiner spezifischen Bindung verdrängt wird.

Tabelle 1

Beispiel	Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals	
	Ki (µmol/l)	Verdrängung (%; 10 µmol/l)

1	0,053	100
---	-------	-----

## Beispiel 72

### Formalin-Test, Ratte

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I 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, Vol. 52, S. 259, 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) berechnet. Die verschiedenen Verhaltensparameter erhielten eine unterschiedliche Gewichtung (Faktor 0, 1, 2, 3). Die Kalkulation erfolgte in Teilintervallen von 3 min nach folgender Formel:

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

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. Substanz- und Vehikelgruppen umfassen jeweils  $n = 10$  Tiere. Basierend auf den PR-Berechnungen wurde die Substanzwirkung als Änderung gegen Kontrolle in Prozent ermittelt. Die  $ED_{50}$ -Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse.

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

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

Tabelle 2:

Verbindung	Applikationsart	$ED_{50}$
1	i.v.	7,27 mg/kg

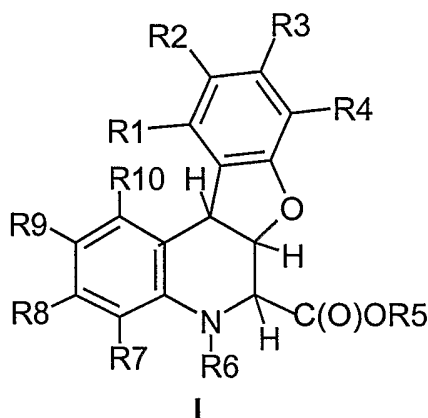
**Beispiel 73: Parenterale Applikationsform.**

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

## Patentansprüche

1. Substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I

5



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; insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen oder Basen oder mit Anionen oder Säuren; 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;

15

worin

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

20

H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens

25

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

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

10

H;  $C_1$ - $C_{18}$ -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

20

$R^5$  ausgewählt ist aus

H;  $C_1$ - $C_{18}$ -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;

25

30

$R^6$  ausgewählt ist aus

$R^{12}$  oder  $ZR^{12}$  mit  $Z = C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_2-C_6$ -Alkenyl oder  $C_2-C_6$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit  $R^{12}$  ausgewählt aus

5

H;  $C_1-C_{12}$ -Alkyl,  $C_2-C_{12}$ -Alkenyl oder  $C_2-C_{12}$ -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; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

15

$C(O)R^{13}$ ,  $C(O)OR^{13}$ ,  $C(S)R^{13}$ ,  $C(S)OR^{13}$  bzw.  $S(O_2)R^{13}$  mit  $R^{13}$  ausgewählt aus

20

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, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

25

30

$SR^{14}$  mit  $R^{14}$  ausgewählt aus

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

5  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$ ,  
 $C(S)NR^{15}R^{16}$  oder  $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , wobei  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  und  $R^{17}$   
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10 H;  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{18}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{18}$ -Alkynyl,  
jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder  
mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -  
10 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  
15 substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,  
jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder  
unsubstituiert;

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

H, F, Cl, Br, I, CN,  $NO_2$ ;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -  
Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach  
substituiert oder unsubstituiert;

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

30 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  
 5 unsubstituiert;

$NR^{19}R^{20}$ ,  $NR^{19}C(O)R^{20}$ ,  $C(NR^{19})NR^{20}R^{21}$   $NR^{19}C(S)R^{20}$ ,  
 $C(S)NR^{19}R^{20}$  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  
 10 H, O;  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{18}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{18}$ -Alkinyl, 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  
 15 ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder  
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder  
 Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder  
 unsubstituiert;

20

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  
 25 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  
 30  $=CR^{22}-CH=CH-CH=$  oder  $=CH-CR^{22}=CH-CH=$  bilden,  
 mit  $R^{22}$  ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

- 5      2.    Substituierte    5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>6</sup> ausgewählt ist aus

10                    H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; vorzugsweise H, CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, insbesondere H.

- 15      3.    Substituierte    5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> ausgewählt ist aus

20                    H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, insbesondere H.

- 25      4.    Substituierte    5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30                    H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

                     OR<sup>18</sup>, C(O)R<sup>18</sup>, C(O)OR<sup>18</sup> oder SR<sup>18</sup>, wobei R<sup>18</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

5 vorzugsweise R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 OR<sup>18</sup> oder SR<sup>18</sup>, mit R<sup>18</sup> ausgewählt aus

H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

15 insbesondere R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, t-Butyl, i-Butyl, OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -O-Phenyl.

20 5. Substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>10</sup> H sowie R<sup>9</sup> Cl oder

25 R<sup>7</sup> und R<sup>9</sup> H sowie R<sup>8</sup> und R<sup>10</sup> Cl bedeuten,

vorzugsweise R<sup>7</sup> und R<sup>9</sup> H sowie R<sup>8</sup> und R<sup>10</sup> Cl bedeuten.

30 6. Substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^5 = H,$   
 $R^6 = H,$   
 $R^7 = H,$   
 $R^8 = Cl,$   
5  $R^9 = H$  und  
 $R^{10} = Cl$  ist.

7. Substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch  
10 gekennzeichnet, daß  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  oder  $R^4$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN,  $NO_2$ ;  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach  
15 substituiert oder unsubstituiert;

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

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

25 vorzugsweise

H, F, Cl, Br, I, CN,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ;  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_4$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder  
30 mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

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

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 insbesondere

H, F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; SH; OR<sup>11</sup> oder C(O)OR<sup>11</sup>, wobei R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus

10

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder besonders bevorzugt

15

H, F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-Propyl, i-Propyl, i-Butyl, sek-Butyl, n-Butyl, t-Butyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, SH, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C(O)OH C(O)OCH<sub>3</sub> oder C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

20 8. Substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um folgende Verbindungen bzw. ihre Salze handelt:

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

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

30

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

35

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

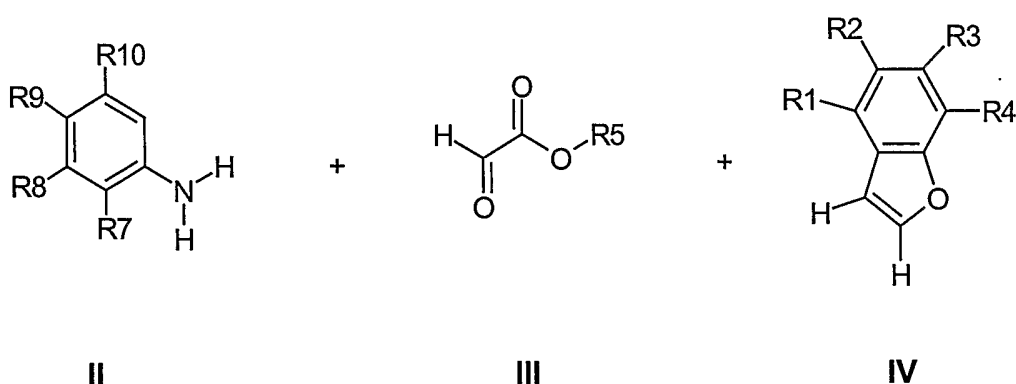
- 5
- 1,3-Dichlor-8-ethyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 1,3-Dichlor-8-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 1,3,8-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 10 - 8-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 8-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 15 - 1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,8-dicarbonensäure,
  - 1,3-Dichlor-10-methyl-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 20 - 1,3-Dichlor-10-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 1,3,10-Trichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 25 - 10-Brom-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 30 - 10-Iod-1,3-dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6,10-dicarbonensäure oder
  - 35 - 1,3-Dichlor-10-cyano-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure,
  - 40 vorzugsweise 1,3-Dichlor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäure.

9. Substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form ihrer Alkali-Salze, vorzugsweise der
- 45

Kalium- oder Natrium-Salze, oder in Form der Salze anorganischer Säuren, vorzugsweise des Hydrochlorids, vorliegen.

- 5 10. Verfahren zur Herstellung von substituierten 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivaten gemäß Anspruch 1 mit  $R^6 = H$ , dadurch gekennzeichnet, daß Aniline gemäß Formel II, in denen  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander jeweils eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind,

10



- 15 mit Glyoxalsäureester oder Glyoxalsäure gemäß Formel III und einem Benzofuran gemäß IV, in denen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander jeweils eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind, in Gegenwart von Trifluoressigsäure zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $100^\circ\text{C}$  umgesetzt werden.

20

- 25 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 Stunden, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen  $20$  und  $40^\circ\text{C}$ , vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist.

12. Verfahren zur Herstellung von substituierten 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivaten gemäß Anspruch 1

- mit  $R^6 \neq H$ , dadurch gekennzeichnet, daß nach Ablauf der Reaktion nach Anspruch 10 das Reaktionsprodukt mit  $R^6 = H$  in einer Folgereaktion in bekannter Weise umgesetzt wird, so daß der Wasserstoff für  $R^6$  entsprechend der übrigen Bedeutungen von  $R^6$  in Anspruch 1 substituiert wird.
- 5
13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß in einem in den Verfahren eingesetzten Ausgangsprodukt mindestens einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  oder  $R^{10}$  mit einer Schutzgruppe versehen ist, vorzugsweise mindestens eine OH-Gruppe durch eine  $OSi(Ph)_2$ tert-Butyl-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine  $NH_2$ -Gruppe durch eine  $NO_2$ -Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle -  $OSi(Ph)_2$ tert-Butyl-Gruppe/n mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamid, bevorzugt Natriumamid, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle -  $NO_2$ -Gruppe/n - vorzugsweise alle - zu  $NH_2$  reduziert wird.
- 10
- 15
- 20
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer  $C(O)OCH_3$ - und/oder  $C(S)OCH_3$ -Gruppe oder ein Verfahrensprodukt mit  $R^5 = C_{1-4}$ -Alkyl, insbesondere ein Verfahrensprodukt mit  $R^5 = CH_3$  oder  $C_2H_5$ , mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei  $0^\circ C - 100^\circ C$ , vorzugsweise  $40^\circ C - 60^\circ C$ , verseift wird.
- 25
- 30
15. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein substituiertes 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in Form

- 5 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.
- 10
16. Verwendung mindestens eines substituierten 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 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.
- 15
- 20
- 25
17. Verwendung mindestens eines substituierten 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 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
- 30

- 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 Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.
18. Verwendung mindestens eines substituierten 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 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, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.
19. Verwendung mindestens eines substituierten 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäurederivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 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  
10 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 Schizophrenie, Morbus Alzheimer,  
15 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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08886

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D491/04 A61K31/445 A61K31/34 A61P25/04 A61P25/06  
 A61P25/00 //(C07D491/04, 221:00, 307:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 58875 A (GRÜNENTHAL GMBH) 16 August 2001 (2001-08-16) claims 1-25	1-19
A	R. W. CARLING ET AL.: "2-Carboxytetrahydroquinolines. Conformational and Stereochemical Requirements for Antagonism of the Glycine Site on the NMDA Receptor" J. MED. CHEM., vol. 35, no. 11, 1992, pages 1942-1953, XP001002472 tables I-VI	1-19
A	WO 99 64411 A (GLAXO WELLCOME SPA) 16 December 1999 (1999-12-16) claims 1-20	1-19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2002

Date of mailing of the international search report

26/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte 1al Application No

PCT/EP 02/08886

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 34111 A (TREGA BIOSCIENCES, INC.) 6 August 1998 (1998-08-06) claims 1-15 ---	1-19
A	E. BORRIONE ET AL.: "Synthesis and Cycloaddition Reactions of Ethyl Glyoxylate Imines. Synthesis of Substituted Furo'3,2-c!quinolines and 7H-Indeno'2,1-c!quinolines" J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 25, 1988, pages 1831-1835, XP000670083 tables I-V ---	1-19
A	EP 0 386 839 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 12 September 1990 (1990-09-12) cited in the application claims 1-9 ---	1-19
A	WO 98 42673 A (GLAXO WELLCOME S.P.A.) 1 October 1998 (1998-10-01) cited in the application claims 1-11 -----	1-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08886

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0158875	A	16-08-2001	DE	10005302 A1	17-01-2002
			AU	2679401 A	20-08-2001
			WO	0158875 A2	16-08-2001
			EP	1254118 A2	06-11-2002
WO 9964411	A	16-12-1999	AU	4509299 A	30-12-1999
			BG	105123 A	30-11-2001
			BR	9911145 A	06-03-2001
			CA	2334727 A1	16-12-1999
			CN	1311785 T	05-09-2001
			EE	200000733 A	17-06-2002
			WO	9964411 A1	16-12-1999
			EP	1086093 A1	28-03-2001
			HR	20000845 A1	31-10-2001
			HU	0102767 A2	28-12-2001
			JP	2002517492 T	18-06-2002
			NO	20006227 A	08-02-2001
			PL	344694 A1	19-11-2001
			TR	200003652 T2	20-04-2001
			US	6362199 B1	26-03-2002
			US	2002052391 A1	02-05-2002
ZA	200007225 A	06-03-2002			
WO 9834111	A	06-08-1998	US	5925527 A	20-07-1999
			AU	5592898 A	25-08-1998
			EP	0983507 A1	08-03-2000
			NZ	337046 A	28-01-2000
			WO	9834111 A1	06-08-1998
EP 386839	A	12-09-1990	AT	147732 T	15-02-1997
			AU	5114490 A	13-09-1990
			CA	2011686 A1	08-09-1990
			DE	69029668 D1	27-02-1997
			DE	69029668 T2	07-08-1997
			EP	0386839 A2	12-09-1990
			JP	3034969 A	14-02-1991
			NO	901082 A	10-09-1990
			PT	93362 A	07-11-1990
			US	5231102 A	27-07-1993
			ZA	9001706 A	27-02-1991
WO 9842673	A	01-10-1998	AU	731394 B2	29-03-2001
			AU	7209498 A	20-10-1998
			BR	9808424 A	23-05-2000
			CN	1257482 T	21-06-2000
			WO	9842673 A1	01-10-1998
			EP	0971896 A1	19-01-2000
			HU	0001661 A2	28-09-2000
			JP	2001518901 T	16-10-2001
			NO	994679 A	24-11-1999
			NZ	337793 A	23-02-2001
			PL	335865 A1	22-05-2000
			TR	9902315 T2	22-05-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/08886

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D491/04 A61K31/445 A61K31/34 A61P25/04 A61P25/06  
A61P25/00 //(C07D491/04, 221:00, 307:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTER GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 58875 A (GRÜNENTHAL GMBH) 16. August 2001 (2001-08-16) Ansprüche 1-25	1-19
A	R. W. CARLING ET AL.: "2-Carboxytetrahydroquinolines. Conformational and Stereochemical Requirements for Antagonism of the Glycine Site on the NMDA Receptor" J. MED. CHEM., Bd. 35, Nr. 11, 1992, Seiten 1942-1953, XP001002472 Tabellen I-VI	1-19
A	WO 99 64411 A (GLAXO WELLCOME SPA) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Ansprüche 1-20	1-19

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. November 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/11/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 34111 A (TREGA BIOSCIENCES, INC.) 6. August 1998 (1998-08-06) Ansprüche 1-15 ----	1-19
A	E. BORRIONE ET AL.: "Synthesis and Cycloaddition Reactions of Ethyl Glyoxylate Imines. Synthesis of Substituted Furo'3,2-c!quinolines and 7H-Indeno'2,1-c!quinolines" J. HETEROCYCL. CHEM., Bd. 25, 1988, Seiten 1831-1835, XP000670083 Tabellen I-V ----	1-19
A	EP 0 386 839 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 12. September 1990 (1990-09-12) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9 ----	1-19
A	WO 98 42673 A (GLAXO WELLCOME S.P.A.) 1. Oktober 1998 (1998-10-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-11 -----	1-19

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/08886

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0158875	A	16-08-2001	DE 10005302 A1 17-01-2002
			AU 2679401 A 20-08-2001
			WO 0158875 A2 16-08-2001
			EP 1254118 A2 06-11-2002
WO 9964411	A	16-12-1999	AU 4509299 A 30-12-1999
			BG 105123 A 30-11-2001
			BR 9911145 A 06-03-2001
			CA 2334727 A1 16-12-1999
			CN 1311785 T 05-09-2001
			EE 200000733 A 17-06-2002
			WO 9964411 A1 16-12-1999
			EP 1086093 A1 28-03-2001
			HR 20000845 A1 31-10-2001
			HU 0102767 A2 28-12-2001
			JP 2002517492 T 18-06-2002
			NO 20006227 A 08-02-2001
			PL 344694 A1 19-11-2001
			TR 200003652 T2 20-04-2001
			US 6362199 B1 26-03-2002
			US 2002052391 A1 02-05-2002
			ZA 200007225 A 06-03-2002
WO 9834111	A	06-08-1998	US 5925527 A 20-07-1999
			AU 5592898 A 25-08-1998
			EP 0983507 A1 08-03-2000
			NZ 337046 A 28-01-2000
			WO 9834111 A1 06-08-1998
EP 386839	A	12-09-1990	AT 147732 T 15-02-1997
			AU 5114490 A 13-09-1990
			CA 2011686 A1 08-09-1990
			DE 69029668 D1 27-02-1997
			DE 69029668 T2 07-08-1997
			EP 0386839 A2 12-09-1990
			JP 3034969 A 14-02-1991
			NO 901082 A 10-09-1990
			PT 93362 A 07-11-1990
			US 5231102 A 27-07-1993
			ZA 9001706 A 27-02-1991
WO 9842673	A	01-10-1998	AU 731394 B2 29-03-2001
			AU 7209498 A 20-10-1998
			BR 9808424 A 23-05-2000
			CN 1257482 T 21-06-2000
			WO 9842673 A1 01-10-1998
			EP 0971896 A1 19-01-2000
			HU 0001661 A2 28-09-2000
			JP 2001518901 T 16-10-2001
			NO 994679 A 24-11-1999
			NZ 337793 A 23-02-2001
			PL 335865 A1 22-05-2000
			TR 9902315 T2 22-05-2000