

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S _____ D. _____

Re: P1.-GRUNENTHAL GMBH.-Solicitud de Patente de
Invencción para "BASES DE MANNICH DE 1-NAFTOL
SUSTITUIDOS, PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN
ESTOS COMPUESTOS, ASÍ COMO EL USO DE ESTOS
COMPUESTOS PARA LA PREPARACIÓN DE
MEDICAMENTOS".-Clase C07.-Expediente número 00-
097.388.-

1. Me refiero a mi solicitud de 22 de Diciembre de 2000.
2. Anexos me permito presentar a usted:
 - (1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 19963179.4 de 27 de Diciembre de 1999, junto con su traducción correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y
 - (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga quien elaboró la traducción de la legalizaciones de la solicitud alemana número 19963179.4 de 27 de Diciembre de 1999.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

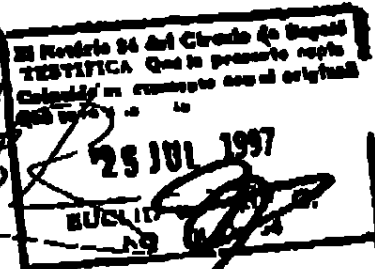
CERTIFICA

Que en los registros que se llevan en el área de legalizaciones aparece la firma de la señora **LUZ ARRIAGA DE HERBER** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPANOL ESPANOL ALEMAN** según resolución No 599 de marzo de 1978

La anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería No [illegible] expedida en Bogotá

Dada en Santafé de Bogotá D.C. a los veintiseis días del mes de febrero de 1997

CARLOS GUILLEMO DIAZ BOTTAGIO
Jefe Área de Legalizaciones



TRADUCCION OFICIAL No. 8098

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 199 63 179.4, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	199 63 179.4
Fecha solicitud	27 de diciembre 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidas
IPC:	C 07 C 217/56

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 22 de noviembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Waasmaier

(Cinta y sello de oblea)

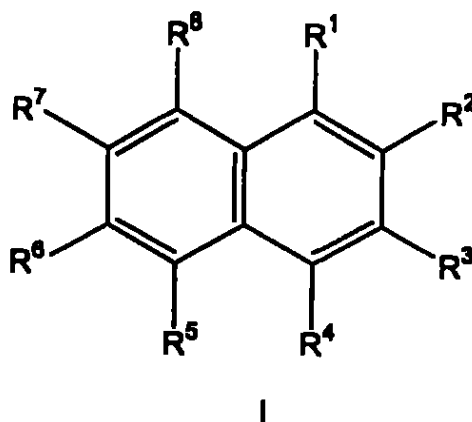
199 63 179.4 OR 938

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.598 Minjusticia

Reivindicaciones

1. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos de la fórmula general I



donde

R^1 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y el radical R^2 representa OR^{12} ,

o

R^1 representa OR^{12} y R^2 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$

y respectivamente los radicales

199 63 179.4 OR 938

LUZ ARTAGA DE HERBER
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
 Resolución No. 668 Injusticia

R^3 a R^8 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{13} , NHR^{13} , SR^{15} , OR^{16} , $CO(OR^{20})$, $CH_2CO(OR^{21})$, $CO(R^{22})$, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R^9 representa un radical arilo, heteroarilo o alquilo sin protón ácido en posición α ,

R^{10} y R^{11} , que puede ser iguales o diferentes, representan un radical C_{1-10} -alquilo, un radical arilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

o R^{10} y R^{11} , juntos, representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ o $(CH_2)_n$, siendo n un número entero de 3 a 6,

R^{12} representa H, COR^{22} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo, o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R¹³ representa H, COR¹⁴, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo, o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos,

R¹⁴ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos,

R¹⁵ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos,

R¹⁶ representa H, CO(R¹⁷), un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos,

R¹⁷ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos,

R¹⁸ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos,

R^{20} representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R^{21} representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R^{22} representa H, $NHNH_2$, NHR^{18} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos

y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables,

excluyéndose

los racematos de los compuestos en los cuales los radicales R^1 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y R^2 representa OR^{12} , y respectivamente

los radicales R^3 hasta R^8 y $R^{12} = H$, el radical $R^9 =$ fenilo, 2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-

118. *721*

fluorofenilo, 2-bromofenilo, benzo-1,3-dioxol o 2-metoxifenilo y los radicales R^{10} y R^{11} juntos = $(CH_2)_5$

o

los radicales R^3 a R^6 y R^{12} representan H, el radical R^9 representa fenilo, 4-metoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-hidroxi-2,3-di-ter-butilfenilo, 2,3-dihidrobenzodioxano y los radicales R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$

o

el radical R^3 representa $CO(OR^{20})$, los radicales R^4 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, el radical R^9 representa fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, p-benzaldehido, y los radicales R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_5$ y el radical R^{20} representa CH^3 ,

o

LUZ ARRIAGA DE VERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.588 Minjusticia

119 122

los radicales R^3 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, el radical R^9 representa fenilo y cada uno de los radicales R^{10} y R^{11} representan CH_3 , C_2H_5 o $n-C_3H_7$,

o

los radicales R^3 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, el radical R^9 representa 4-metoxifenilo o benzo-1,3-dioxol y cada uno de los radicales R^{10} y R^{11} representan CH_3 ,

o

los radicales R^3 hasta, R^5 , R^7 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, el radical R^6 representa Br, el radical R^9 representa fenilo y los radicales R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_5$,

o

los radicales R^3 hasta R^5 , R^7 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, el radical R^6 representa Br, el radical R^9 representa 4-hidroxí-3,5-di-ter-butilfenilo y los radicales R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$,

o

los radicales R^3 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, el radical R^9 representa fenilo y cada uno de los radicales R^{10} y R^{11} representan CH_3 , como clorhidrato,

o

los radicales R^3 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo o 4-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_5$, como clorhidrato,

o

el radical R^3 representa $CO(OR^{20})$, los radicales R^4 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo, los radicales R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_5$ y el radical R^{20} representa CH_3 , como clorhidrato,

o

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.698 Minjusticia

12/ 121
los radicales R^3 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, el radical R^9 representa tiofeno, los radicales R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$,

o

los radicales R^3 hasta R^8 representan hidrógeno, el radical R^{12} representa CH_3 , el radical R^9 representa tiofeno, 4-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo y los radicales R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$,

y los enantiómeros del compuesto de la fórmula general I, en que R^1 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y R^2 representa OR^{12} y los radicales R^3 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo, R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_5$,

excluyéndose

los racematos de los compuestos en que los radicales R^1 representa OR^{12} y R^2 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y los respectivos radicales

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

122 125

10

R³ hasta R⁸ y R¹² representan hidrógeno, el radical R⁹ representa fenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo o 4-bromofenilo y los radicales R¹⁰ y R¹¹ juntos representan (CH₂)₅,

o

R³ hasta R⁸ y R¹² representan H, R⁹ representa fenilo o 2-nitrofenilo y R¹⁰ y R¹¹ juntos representan (CH₂)₂O(CH₂)₂,

o

R³, R⁴, R⁶, R⁸ y R¹² representan H, los radicales R⁵ y R⁷ representan sendos radicales CH₃, el radical R⁹ representa fenilo o 4-metoxifenilo y los radicales R¹⁰ y R¹¹ juntos representan (CH₂)₅,

o

R³ hasta R⁶, R⁸, R¹² representan hidrógeno, el radical R⁷ representa CH₃, el radical R⁹ representa 4-metoxifenilo o fenilo y los radicales R¹⁰ y R¹¹ juntos representan (CH₂)₅,

123 126
M

o

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan H, el radical R^9 representa fenilo, R^{10} representa CH_3 , el radical R^{11} representa C_6H_{11} o los radicales R^{10} y R^{11} representan sendos radicales CH_3 ,

o

R^3 hasta R^6 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, el radical R^7 representa CH_3 , el radical R^9 representa fenilo o 4-metoxifenilo y los radicales R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$,

o

R^3 , R^4 , R^6 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, cada uno de los radicales R^5 y R^7 representa CH_3 , el radical R^9 representa 4-metoxifenilo y los radicales R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$,

o

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 899 Minjusticia

124
12
R2X

R³ hasta R⁶, R¹² representan hidrógeno, el radical R⁹ representa fenilo, y los radicales R¹⁰ y R¹¹ juntos representan (CH₂)₂O(CH₂)₂, como clorhidrato.

2. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según la reivindicación 1, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ o R⁸ representan H y los demás radicales R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, o R⁸, R⁹ hasta R¹⁸ y R²⁰ hasta R²² tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
3. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según la reivindicación 1, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ o R⁸ representan un radical C₁₋₆-alquilo y los demás radicales R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, o R⁸, R⁹ hasta R¹⁸ y R²⁰ hasta R²² tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
4. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según la reivindicación 1, caracterizadas porque al menos uno de los radiales R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ o R⁸ representa un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquileno y los demás radicales R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, o

199 63 179.4 OR 938

LUZ ANRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 699 Minjusticia

125
128
13

R⁸, R⁹ hasta R¹⁸ y R²⁰ hasta R²² tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

5. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según la reivindicación 1, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ o R⁸ representa Cl o Br y los demás radicales R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, o R⁸, R⁹ hasta R¹⁸ y R²⁰ hasta R²² tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
6. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizadas porque el radical R⁹ representa un radical fenilo, tiofeno, furfurilo o C₁₋₆-alquilo y los radicales R¹⁰ hasta R¹⁸ y R²⁰ hasta R²² tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
7. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R¹⁰ o R¹¹ representa C₁₋₆-alquilo y el correspondiente otro radical R¹⁰ o R¹¹ así como los radicales R¹² hasta R¹⁸ y R²⁰ hasta R²² tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

199 63 179.4 OR 938

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

126 28
14

8. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R^{10} y R^{11} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileo y el correspondiente otro radical R^{10} o R^{11} así como los radicales R^{12} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado según la reivindicación 1.
9. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque el radical R^{12} representa H y los radicales R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
10. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque el radical R^{12} representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
11. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas

199 63 179.4 OR 938

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 MinjusUch

127

15

porque el radical R^{12} un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquilenos y los radicales R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

12. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque el radical R^{13} representa H y los radicales R^{14} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

13. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque R^{13} representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{14} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

14. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque R^{13} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquilenos y los radicales R^{14} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

199 63 179.4 OR 938

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

15. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizadas porque el radical R^{14} representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{15} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
16. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizadas porque el radical R^{14} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileno y los radicales R^{15} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
17. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizadas porque el radical R^{15} representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{16} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
18. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizadas porque el radical R^{15} representa un radical arilo ligado

199 63 179.4 OR 938

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.588 Minjusticia

a través de un grupo C_{1-2} -alquileo y los radicales R^{16} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

19. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizadas porque el radical R^{16} representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{17} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
20. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizadas porque el radical R^{16} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileo y los radicales R^{17} , R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
21. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizadas porque el radical R^{17} representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

22. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizadas porque el radical R^{17} representa un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y los radicales R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
23. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizadas porque el radical R^{18} representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
24. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizadas porque el radical R^{18} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileo y los radicales R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
25. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizadas porque el radical R^{20} representa un radical C_{1-6} -alquilo y

199 63 179.4 OR 938

LUZ ARIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.588 Minjusticia

los radicales R^{21} y R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

26. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizadas porque el radical R^{20} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquilenos y los radicales R^{21} y R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
27. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizadas porque el radical R^{21} representa un radical C_{1-6} -alquilo y el radical R^{22} tiene el significado indicado en la reivindicación 1.
28. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizadas porque el radical R^{21} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquilenos y el radical R^{22} tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

132 TST

29. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizadas porque el radical R^{22} representa un radical C_{1-6} -alquilo.
30. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizadas porque el radical R^{22} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquilenos.
31. Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según la reivindicación 1, caracterizadas porque están elegidas del grupo que comprende:

6-(dimetilaminofenilmetil)-5-hidroxi-naftalen-1-sulfonamida

4-amino-2-(dimetilaminofenilmetil)-naftalen-1-ol

4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxihidrazida

4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxilato de metilo

199 63 179.4 OR 938

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

133 133

Acido 4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico

4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxilato de metilo

[5-(dimetilaminofenilmetil)-6-hidroxi-naftalen-2-il]-fenilmetanona

3-amino-1-(dimetilaminofenilmetil)-naftalen-2-ol

4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxilato de (2-metoxi-fenil)-amina

4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxi-o-tolilamida

4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxi-naftalen-1-il-amida

Acido 4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-7-metoxi-naftalen-2-carboxílico

Acido 5-(dimetilaminofenilmetil)-6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico

1-(dimetilaminofenilmetil)-7-metoxi-naftalen-2-ol

1-(dimetilaminofenilmetil)-6-metoxinaftalen-2-ol

Acido 5-(dimetilaminofenilmetil)-6-hidroxinaftalen-1-carboxílico

4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-7-metoxinaftalen-2-carboxilato de sodio

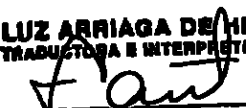
4-cloro-2-(morfolin-4-il-o-tolilmetil)-naftalen-1-ol

4-cloro-2-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-naftalen-1-ol

4-cloro-2-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-naftalen-1-ol

4-cloro-2-[(2,3-dimetoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-naftalen-1-ol

199 63 179.4 OR 938

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.588 Minjusticia

135

+37

5-amino-2-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-
naftalen-1-ol

5-amino-2-[(2,3-dimetoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-
naftalen-1-ol

3-hidroxi-4-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-naftalen-2-
carboxi hidracida

7-metoxi-1-(morfolin-4-il-o-tolilmetil)-naftalen-2-ol

1-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-7-metoxi-
naftalen-2-ol

1-[(2,3-dimetoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-7-metoxi-
naftalen-2-ol

6-bromo-1-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-
naftalen-2-ol

Acido 6-hidroxi-5-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-
naftalen-1-carboxílico

199 63 179.4 OR 938

LUZ ABRIAGA DE MERSE
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

7-metoxi-1-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-
naftalen-2-ol

6-metoxi-1-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-
naftalen-2-ol

4-cloro-2-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-
naftalen-1-ol

6-bromo-1-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-
naftalen-2-ol

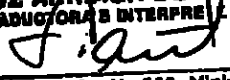
6-metoxi-1-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-
naftalen-2-ol

7-metoxi-1-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-
naftalen-1-ol

5-cloro-2-[dimetilamino-(2-metoxifenil)-metil]-naftalen-
1-ol

{[1-(4-metoxibenciloxi)-naftalen-2-il]-fenilmetil}-
dimetilamina

199 63 179.4 QR 938

LUZ ADRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.598 Minjusticia

{[2-(4-metoxibenciloxi)-naftalen-1-il]-fenilmetil}-
dimetilamina

4-metoxibenzoato de 1-(dimetilaminofenilmetil)-naftalen-
2-ilo

2-clorobenzoato de 1-(dimetilaminofenilmetil)-naftalen-
2-ilo

1-(morfolin-4-il-fenilmetil)-naftalen-2-ol

1-(fenilpiperidin-1-il-metil)-naftalen-2-ol

32. Procedimiento de preparación de bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos de la fórmula general I, según una de las reivindicaciones 1 a 31, en donde el radical R^{12} representa H y los radicales R^1 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la fórmula general I, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos aldehídicos aromáticos y/o compuestos aldehídicos heteroaromáticos y/o

199 63 179.4 OR 938

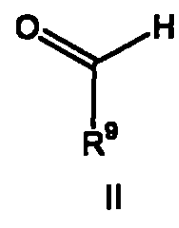
LUZ ARRIAGA DE PERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.598 Minjusticia

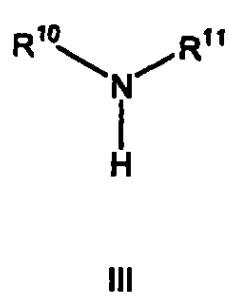
138 ~~139~~

compuestos aldehídicos alifáticos de la fórmula general

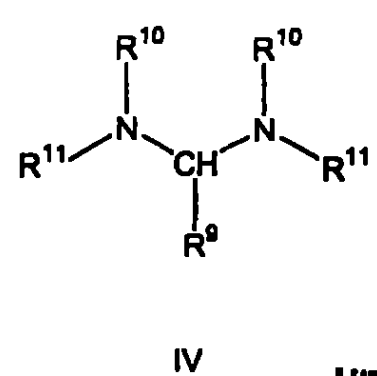
II



en donde R^9 tiene el significado según la fórmula general I, en solución, en presencia de una base, preferiblemente a una temperatura de -10 hasta $+110^\circ\text{C}$ con aminos secundarias de la fórmula general III,



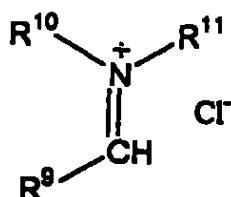
en donde R^{10} y R^{11} tiene los significados según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



199 63 179.4 OR 938

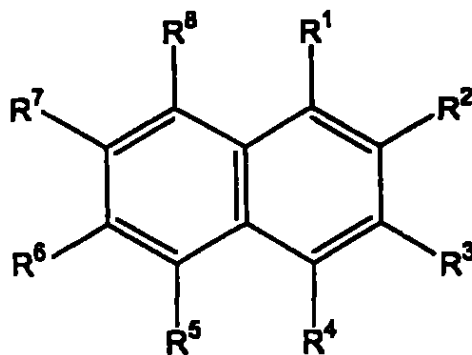
LUZ ARRIAGA DE HERBER
 TRADUCTORA Y INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga
 Resolución No. 569 Minjusticia

y este compuesto de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hace reaccionar con un cloruro de ácido, en solvente absoluto para dar sales de iminio de la fórmula general V



V

y estas sales de iminio de la fórmula general V sin ulterior purificación, en solución, preferiblemente en acetonitrilo, se hacen reaccionar con compuestos de 1-naftol y 2-naftol sustituidos y/o no sustituidos de la fórmula general VI



VI

en donde R¹ = H y R² = OH o R¹ = OH y R² = H y respectivamente los radicales R³ hasta R⁸, R¹³ hasta R¹⁸ y

199 63 179.4 OR 938

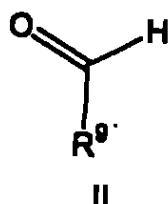
LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 599 Minjusticia

R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los compuestos así obtenidos de 1-naftol y 2-naftol de la fórmula general I, en donde R^{12} representa H y los radicales R^1 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado indicado en la fórmula general I, se purifican por extracción y se aíslan por métodos convencionales.

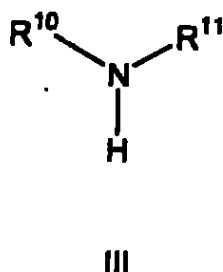
33. Procedimiento de preparación de bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos de la fórmula general I, según una de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^{12} representa COR^{22} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo y heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos y los radicales R^1 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la fórmula general I, caracterizado porque compuestos aldehídicos aromáticos y/o compuestos aldehídicos heteroaromáticos, y/o compuestos aldehídicos alifáticos de la fórmula general II

199 63 179.4 OR 938

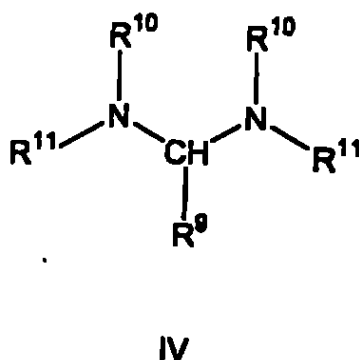
LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Abriaga de Herber
Resolución No.599 Minjusticia



en donde R^9 tiene el significado para la fórmula general I, se hace reaccionar en solvente en presencia de una base, preferiblemente a una temperatura de -10 hasta $+110^\circ\text{C}$ con aminas secundarias de la fórmula general III



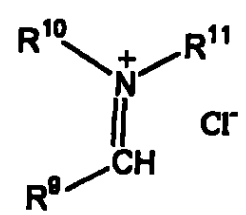
en donde R^{10} y R^{11} tienen el significado indicado en la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



199 63 179.4 OR 938

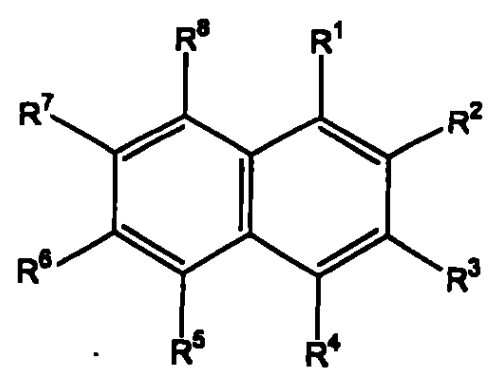
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 598 Minjusticia

y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con cloruro de ácido, en un solvente absoluto, para dar sales de iminio de la fórmula general V,



V

y estas sales de iminio de la fórmula general V se hacen reaccionar sin ulterior purificación, en solución, preferiblemente en acetonitrilo, con compuestos de 1-naftol y 2-naftol sustituidos y/o no sustituidos de la fórmula general VI,



VI

en donde R¹ representa H y R² representa OH o R¹ representa OH y R² representa H y respectivamente los

199 63 179.4 OR 938

ROSARIO ANTONIA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

demás radicales R^3 hasta R^6 , R^{13} hasta R^{16} , y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los compuestos así obtenidos de la fórmula general VI en donde R^1 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y R^2 representa HO o R^1 representa OH y R^2 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y los radicales R^3 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{16} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados según la fórmula general I, se hacen reaccionar en solución con compuestos de la fórmula general $XR^{12'}$, en donde X representa Cl , Br o I , y $R^{12'}$ representa COR^{22} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos, en presencia de una base, preferiblemente a una temperatura de 10 a 150°C, y las bases de Mannich de 1-naftol o de 2-naftol de la fórmula general I así obtenidas, en donde el radical R^{12} representa COR^{22} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo, heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquilenos, y los radicales R^1 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{16} , R^{20} hasta R^{22} tienen los significados según la fórmula general I, se purifican por filtración, y se aíslan por métodos convencionales.

144

34. Procedimiento según la reivindicación 33, caracterizado porque la reacción con los compuestos de la fórmula general XR^{12} se lleva a cabo en dimetilformamida.
35. Procedimiento según las reivindicaciones 33 o 34, caracterizado porque X representa Cl.
36. Procedimiento según una de las reivindicaciones 33 a 35, caracterizado porque la reacción de los compuestos de la fórmula general XR^{12} se lleva a cabo en presencia de trietilamina o butilato terciario potásico como base.
37. Procedimiento según una de las reivindicaciones 33 a 36, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I, en donde R^{12} es distinto de hidrógeno, se purifica por filtración sobre una resina secuestrante, preferiblemente por filtración sobre tris(2-aminoetil)amina ligada a polímero y/o 3-(3-mercaptofenil)propanamidometil-poliestireno.
38. Procedimiento según una de las reivindicaciones 32 a 37, caracterizado porque los compuestos aldehídicos aromáticos y/o los compuestos aldehídicos

199 63 179.4 OR 938

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

heteroaromáticos aldehído o los compuestos aldehídicos alifáticos de la fórmula general II se hacen reaccionar en un solvente orgánico, preferiblemente en tolueno, con aminas secundarias de la fórmula general III.

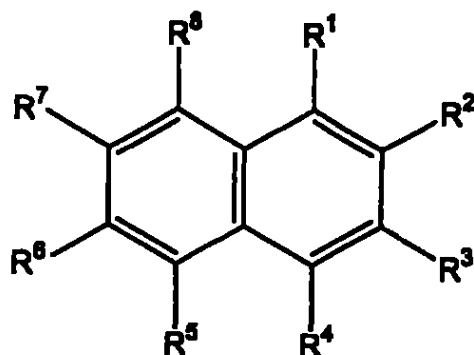
39. Procedimiento según una de las reivindicaciones 32 a 38, caracterizado porque los compuestos aldehídicos aromáticos y/o los compuestos aldehídicos heteroaromáticos y/o los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II, se hacen reaccionar en presencia de carbonato de potasio o anhídrido bórico como base.
40. Procedimiento según una de las reivindicaciones 32 a 39, caracterizado porque los compuestos de amina de la fórmula general IV se hacen reaccionar con cloruro de acetilo para dar sales de iminio de la fórmula general V.
41. Procedimiento según una de las reivindicaciones 32 a 40, caracterizado porque los compuestos de amina de la fórmula general IV se hacen reaccionar en éter dietílico

199 63 179.4 OR 938

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga
Resolución No.598 Minjusticia

absoluto para dar sales de iminio de la fórmula general V.

42. Medicamento que contiene como sustancia activa al menos una base de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos de la fórmula general I



I

en donde

$R^1 = CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y R^2 representa OR^{12} ,

o

$R^1 = OR^{12}$ y R^2 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$

y

199 63 179.4 OR 938

LIZ AHRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.588 M.-L.-H.C.12

R^3 a R^6 que pueden ser iguales o diferentes, representan H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{13} , NHR^{13} , SR^{15} , OR^{16} , $CO(OR^{20})$, $CH_2CO(OR^{21})$, $CO(R^{22})$, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquileno, preferiblemente = H, Cl, Br, un radical C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileno,

R^9 representa un radical arilo, heteroarilo o alquilo sin protón ácido en posición α , preferiblemente un radical fenilo, tiofeno o furfurilo o un radical C_{1-6} -alquilo sin protón ácido en posición α ,

R^{10} y R^{11} que pueden ser iguales o diferentes, representan un radical C_{1-10} -alquilo, un radical arilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileno, preferiblemente un radical C_{1-10} -alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileno,

o R^{10} y R^{11} juntos representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ o $(CH_2)_n$, siendo n = un número entero de 3 a 6,

R¹² representa H, COR²², un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo, o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente = H, un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R¹³ representa H, COR¹⁴, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo, o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, y preferiblemente = H, un radical C₁₋₆-alquilo o arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R¹⁴ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R¹⁵ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R¹⁶ representa H, CO(R¹⁷), un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R¹⁷ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R¹⁸ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R²⁰ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un

radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R²¹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente representa H, un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R²² representa H, NHNH₂, NHR¹⁸, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo, heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente representa H, un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

- 43. Medicamento según la reivindicación 42, caracterizado porque contiene como sustancia activa presenta una mezcla de enantiómeros de al menos una base de Mannich de 1-naftol sustituido y/o una base de Mannich de 2-

naftol sustituido de la fórmula general I, estando la mezcla los enantiómeros en proporciones no equimolares.

44. Medicamento según la reivindicación 43, caracterizado porque la proporción relativa de uno de los enantiómeros en la mezcla es de 5 a 45 mol%, preferiblemente 10 a 40 mol% con relación a la mezcla de enantiómeros.
45. Medicamento según una de las reivindicaciones 42 a 44 para el tratamiento y/o para combatir dolores y/o reacciones inflamatorias y/o reacciones alérgicas y/o abuso de drogas y/o abuso de alcohol y/o diarrea y/o gastritis y/o úlcera y/o enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia urinaria y/o depresiones y/o estados se shock y/o migraña y/o narcolepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hiperkinético.
46. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para combatir dolores.
47. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de

un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias.

48. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas.

49. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de abuso de drogas y/o alcohol.

50. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarrea.

51. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis.

- 153
M
52. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de úlcera.
53. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
54. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.
55. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.
56. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de shock.

57. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de migraña.
58. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de narcolepsia.
59. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de sobrepeso.
60. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.
61. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma.
62. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de

45 155
un medicamento para el tratamiento de síndrome
hipercinético.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en
los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 18 de enero 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber se
Resolución No. 019 Minjusticia

199 63 179.4 OR 938



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 63 179.4

Anmeldetag: 27. Dezember 1999

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen

IPC: C 07 C 217/58

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. November 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

J. J. J. J.

Waasmaat.

X

Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen

Die Erfindung betrifft substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opiode, wie z.B. das Morphin, sind bei der Therapie starker bis sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte Begleiterscheinungen weisen sie jedoch unter anderem Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation sowie eine Toleranzentwicklung auf.

Tramadolhydrochlorid - (1RS, 2RS) - 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol - nimmt unter den zentral wirksamen Analgetika eine Sonderstellung ein, da dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opiode bekannten Nebenwirkungen hervorruft. (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)). Nach weiteren schmerzhemmenden Mitteln wird weltweit geforscht.

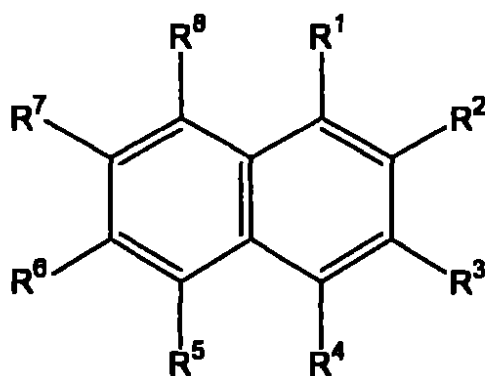
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als Wirkstoffe in Arzneimitteln eignen.

Diese Wirkstoffe sollen sich insbesondere zur Schmerztherapie und zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Diarrhoe, Gastritis, Ulcera, kardiovaskulären Erkrankungen, Harninkontinenz, Depressionen, Schockzuständen, Migräne, Narkolepsie,

Übergewicht, Asthma, Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom eignen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung substituierter 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der nachstehenden allgemeinen Formel I gelöst, die eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen und die sich darüber hinaus zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Diarrhoe, Gastritis, Ulcera, kardiovaskulären Erkrankungen, Harninkontinenz, Depressionen, Schockzuständen, Migräne, Narkolepsie, Übergewicht, Asthma, Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom eignen.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I,



I

worin

$R^1 = \text{CH}(R^9)\text{N}(R^{10})(R^{11})$ und $R^2 = \text{OR}^{12}$ bedeuten

oder

$R^1 = \text{OR}^{12}$ und $R^2 = \text{CH}(R^9)\text{N}(R^{10})(R^{11})$ bedeuten,

und jeweils die Reste

R^3 bis R^8 , gleich oder verschieden, = H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{13}$, NHR^{13} , SR^{15} , OR^{16} , $\text{CO}(\text{OR}^{20})$, $\text{CH}_2\text{CO}(\text{OR}^{21})$, $\text{CO}(\text{R}^{22})$, einen

C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, Cl, Br, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten,

R^9 einen Aryl-Rest, einen Heteroaryl-Rest oder einen Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung, vorzugsweise einen Phenyl-, einen Thiophen-, einen Pyrrolyl-, einen Furfuryl-Rest oder einen C_{1-6} -Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung bedeutet,

R^{10} , R^{11} , gleich oder verschieden, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten

oder R^{10} und R^{11} zusammen $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ oder $(CH_2)_n$ mit n = eine ganze Zahl von 3 bis 6 bedeuten,

R^{12} = H, COR²², einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{13} = H, COR¹⁴, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{14} = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{15} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-8} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{16} = H$, $CO(R^{17})$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-8} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{17} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-8} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{18} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-8} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{20} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-8} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{21} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C_{1-8} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{22} = H$, $NHNH_2$, NHR^{16} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C_{1-8} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren,

wobei

die Racemate der Verbindungen, in denen die Reste $R^1 = CH(R^8)N(R^{10})(R^{11})$ und $R^2 = OR^{12}$ sind und jeweils

die Reste R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^8 =$ Phenyl, 2-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, Benzo-1,3-dioxol oder 2-Methoxyphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^8 =$ Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl-, 4-Hydroxy-2,3-Di-tert-Butylphenyl, 2,3-Dihydrobenzodioxan oder Benzo-1,3-dioxol und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

der Rest $R^3 = CO(OR^{20})$, die Reste R^4 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^8 =$ Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, p-Benzaldehyd, die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ und der Rest $R^{20} = CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$ und beide Reste R^{10} und R^{11} jeweils $= CH_3$, C_2H_5 oder $n-C_3H_7$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = 4\text{-Methoxyphenyl}$ oder Benzo-1,3-dioxol und die Reste R^{10} und R^{11} jeweils $= CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis R^5 , R^7 , R^8 , $R^{12} = H$, der Rest $R^6 = Br$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis R^5 , R^7 , R^8 , $R^{12} = H$, der Rest $R^6 = Br$, der Rest $R^9 = 4\text{-Hydroxy-3,5-Di-tert-Butylphenyl}$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$ und die Reste R^{10} und R^{11} jeweils $= CH_3$ bedeuten als Hydrochlorid

oder

die Reste R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$ oder 4-Methoxyphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten als Hydrochlorid

oder

der Rest $R^3 = CO(OR^{20})$, die Reste R^4 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$, die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ und der Rest $R^{20} = CH_3$ bedeuten als Hydrochlorid

oder

die Reste R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Thiophen}$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis $R^8 = H$, der Rest $R^{12} = CH_3$, Der Rest $R^9 = \text{Thiophen}$, 4-Methoxyphenyl oder 3,4-Dimethoxyphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

und die Enantiomere der Verbindung der allgemeinen Formel I, in der $R^1 = CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ und $R^2 = OR^{12}$ ist und die Reste R^3 bis R^8 , $R^{12} = H$, $R^9 = \text{Phenyl}$, R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

sowie

die Racemate der Verbindungen in denen die Reste $R^1 = OR^{12}$ und $R^2 = CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ sind und jeweils die Reste

R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl oder 4-Bromphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

oder

R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$ oder 2-Nitrophenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

R^3 , R^4 , R^6 , R^8 und $R^{12} = H$, die Reste R^5 , $R^7 = CH_3$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$ oder 4-Methoxyphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

oder

R^3 bis R^6 , R^8 , $R^{12} = H$, der Rest $R^7 = CH_3$, der Rest $R^9 = 4$ -Methoxyphenyl oder Phenyl und die Reste R^{10} , R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

oder

R^3 bis R^6 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = Phenyl$, der Rest $R^{10} = CH_3$ und der Rest $R^{11} = C_6H_{11}$ oder die Reste R^{10} und R^{11} jeweils $= CH_3$ bedeuten

oder

R^3 bis R^6 , R^8 , $R^{12} = H$, der Rest $R^7 = CH_3$, der Rest $R^9 = Phenyl$ oder 4-Methoxyphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

R^3 , R^4 , R^6 , R^8 , $R^{12} = H$, die Reste R^5 und $R^7 = CH_3$, der Rest $R^9 = 4$ -Methoxyphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

R^3 bis R^6 , $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = Phenyl$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten als Hydrochlorid

ausgenommen sind.

Unter Alkyl-Resten werden auch mindestens einfach, vorzugsweise mit Halogen und/oder einem OH-Rest, besonders bevorzugt mit F und/oder einem OH-Rest, substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden. Enthalten diese mehr als einen Substituenten, so können diese Substituenten gleich oder verschieden sein. Die Kohlenwasserstoffe können verzweigt, unverzweigt oder cyclisch sein.

Vorzugsweise sind die Alkyl-Reste Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Heptyl, Nonyl oder Decanyl.

Unter einem Aryl-Rest werden auch mindestens einfach, mit einem OH-, einem Halogen-, vorzugsweise F, Br oder Cl, einem CF_3 -, einem C_{1-4} -Alkyl-, einem C_{1-4} -Alkoxy- oder einem Phenyl-Rest substituierte Phenyl- oder Naphthyl-Reste verstanden. Die unsubstituierten oder substituierten Phenyl-Reste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein. Vorzugsweise sind die Aryl-Reste 2-, 3-, 4-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-, 3-, 4-Fluorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-,3-,4-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 2-,4-Trifluormethylphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden aromatische Verbindungen verstanden, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, besonders bevorzugt Stickstoff und/oder Sauerstoff aufweisen. Ganz besonders bevorzugt ist der Heteroaryl-Rest ein substituiertes oder unsubstituiertes Thiophen-, Pyrrolyl- oder Furfuryl-Rest.

Besonders bevorzugt sind folgende substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen:

6-(Dimethylaminophenylmethyl)-5-hydroxy-naphthalin-1-sulfonsäureamid

4-Amino-2-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-1-ol

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäurehydrazid

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäurephenylester

[5-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-hydroxy-naphthalin-2-yl]-phenylmethanon

3-Amino-1-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-2-ol

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure-(2-methoxy-phenyl)-amid

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure-o-tolylamid

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure-naphthalin-1-ylamid

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-7-methoxy-naphthalin-2-carbonsäure

5-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure

1-(Dimethylaminophenylmethyl)-7-methoxy-naphthalin-2-ol

1-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-methoxy-naphthalin-2-ol

5-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-hydroxy-naphthalin-1-carbonsäure

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-7-methoxy-naphthalin-2-carboxylat-Natriumsalz

4-Chlor-2-(morpholin-4-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-1-ol

4-Chlor-2-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-1-ol

4-Chlor-2-[(2-chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol

4-Chlor-2-[(2,3-dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-1-ol

5-Amino-2-[(2-chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol

5-Amino-2-[(2,3-dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-1-ol

3-Hydroxy-4-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-2-carbonsäurehydrazid

7-Methoxy-1-(morpholin-4-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-2-ol

1-[(2-Chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-7-methoxy-naphthalin-2-ol

1-[(2,3-Dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-7-methoxy-naphthalin-2-ol

6-Brom-1-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

6-Hydroxy-5-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-1-carbonsäure

7-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

6-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

4-Chlor-2-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol

6-Brom-1-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

6-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

7-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

5-Chlor-2-[dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl]-naphthalin-1-ol

{[1-(4-Methoxybenzyloxy)-naphthalin-2-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

{[2-(4-Methoxybenzyloxy)-naphthalin-1-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

4-Methoxybenzoesäure 1-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-2-yl-ester

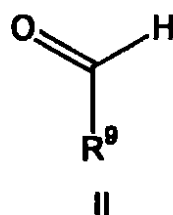
2-Chlorobenzoessäure-1-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-2-yl-ester

1-(Morpholin-4-yl-phenylmethyl)-naphthalin-2-ol

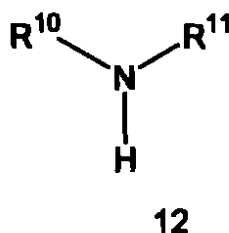
1-(Phenylpiperidin-1-yl-methyl)-naphthalin-2-ol.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I, in denen der Rest R^{12} für H steht und die Reste R^1 bis R^{11} , die Reste R^{13} bis R^{18} und die Reste R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man

aromatische Aldehydverbindungen, heteroaromatische Aldehydverbindungen und/oder aliphatische Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II,



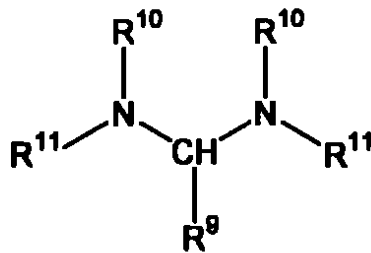
in denen R^9 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, in Lösung, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Toluol, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat oder Borsäureanhydrid, bevorzugt bei einer Temperatur von -10°C bis $+110^\circ\text{C}$ mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III,



III

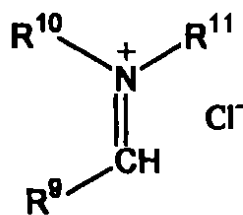
in denen die Reste R^{10} und R^{11} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben,

zu Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV



IV

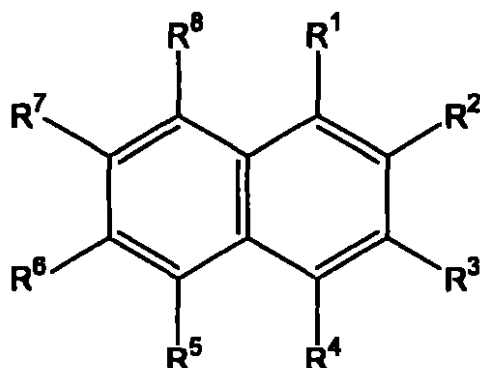
umsetzt, und diese Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV ohne weitere Aufreinigung mit einem Säurechlorid, vorzugsweise mit Acetylchlorid, in absolutem Lösungsmittel, vorzugsweise in Diethylether zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V



V

19

umsetzt, und diese Iminiumsalze der allgemeinen Formel V ohne weitere Aufreinigung in Lösung, vorzugsweise in Acetonitril mit substituierten und/oder unsubstituierten Naphtholverbindungen der allgemeinen Formel VI,

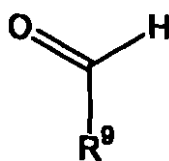


VI

worin $R^1 = H$ und $R^2 = OH$ oder $R^1 = OH$ und $R^2 = H$ bedeuten und die Reste R^3 bis R^8 , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und die so erhaltenen 1- und 2-Naphtholverbindungen der allgemeinen Formel I, in denen der Rest R^{12} für H steht und die Reste R^1 bis R^{11} , die Reste R^{13} bis R^{18} und die Reste R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, durch Extraktion reinigt und nach den üblichen Methoden isoliert.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung von substituierten 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I, in denen der Rest $R^{12} = COR^{22}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet und die Reste R^1 bis R^{11} , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man

aromatische Aldehydverbindungen, heteroaromatische Aldehydverbindungen und/oder aliphatische Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II,

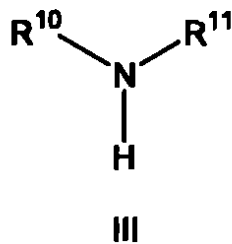


14

17

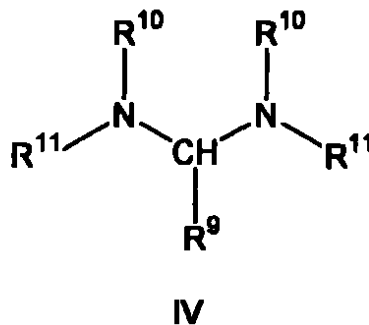
II

in denen R^9 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, in Lösung, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Toluol, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat oder Borsäureanhydrid, bevorzugt bei einer Temperatur von -10 bis $+110$ °C mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III,

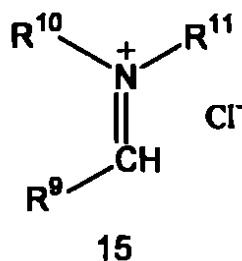


in denen die Reste R^{10} und R^{11} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben,

zu Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV

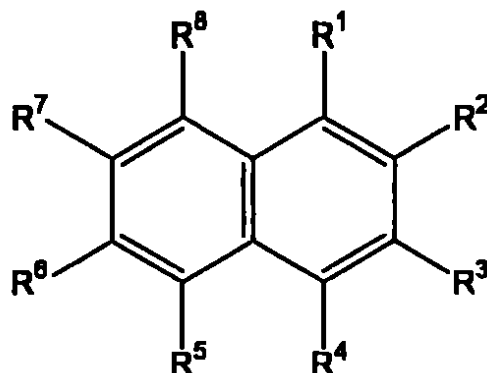


umsetzt, und diese Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV ohne weitere Aufreinigung mit einem Säurechlorid, vorzugsweise mit Acetylchlorid, in absolutem Lösungsmittel, vorzugsweise in Diethylether zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V



V

umsetzt, und diese Iminiumsalze der allgemeinen Formel V ohne weitere Aufreinigung in Lösung, vorzugsweise in Acetonitril mit substituierten und/oder unsubstituierten Naphtholverbindungen der allgemeinen Formel VI,



VI

worin $R^1 = H$ und $R^2 = OH$ oder $R^1 = OH$ und $R^2 = H$ bedeuten und jeweils die Reste R^3 bis R^8 , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel VI, worin $R^1 = CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ und $R^2 = OH$ oder $R^1 = OH$ und $R^2 = CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ bedeuten und jeweils die Reste R^3 bis R^{11} , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in Lösung, vorzugsweise in Dimethylformamid, mit Verbindungen der allgemeinen Formel XR^{12} , worin $X = Cl, Br$ oder I , vorzugsweise Cl bedeutet und R^{12} für COR^{22} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Triethylamin oder Kalium-*tert*-Butylat, vorzugsweise bei einer Temperatur von 10 bis 150 °C umsetzt, und die so erhaltenen 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I, in denen der Rest R^{12} für COR^{22} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die

Reste R^1 bis R^{11} , R^{13} bis R^{16} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, durch Filtration, vorzugsweise durch Filtration über ein Scavenger-Harz, besonders bevorzugt durch Filtration über polymergebundenenes Tris(2-aminoethyl)amin (Novabiochem, Bad Soden) und/oder 3-(3-Mercaptophenyl)-propanamidomethylpolystyrol (Argonaut, Muttenz, Schweiz) reinigt.

Vorzugsweise erfolgt die Synthese der erfindungsgemäßen substituierten 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark gemäß Figur 1 und Figur 2 wie untenstehend beschrieben.

Die erfindungsgemäßen substituierten 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in einer dem Fachmann an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, vorzugsweise Essigsäureethylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt erfolgt die Salzbildung mit Trimethylchlorsilan in Methylethylketon.

Die erfindungsgemäßen substituierten 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und stellen daher geeignete pharmazeutische Wirkstoffe dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher auch Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens eine substituierte 1- und/oder 2-Naphthol-Mannichbase der allgemeinen Formel I und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Vorzugsweise kann das Arzneimittel auch ein Gemisch aus Enantiomeren wenigstens einer substituierten 1-Naphthol-Mannichbase und/oder 2-Naphthol-Mannichbase der allgemeinen Formel I enthalten, wobei das Gemisch die

Enantiomere vorzugsweise nicht in äquimolaren Mengen aufweist. Besonders bevorzugt beträgt der relative Anteil eines der Enantiomere 5 bis 45 Mol-%, ganz besonders bevorzugt 10 bis 40 Mol-%, bezogen auf das Gesamtgemisch der Enantiomere.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel zur Behandlung/Bekämpfung von Schmerzen und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Diarrhoe und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Depressionen und/oder Schockzuständen und/oder Migräne und/oder Narkolepsie und/oder Übergewicht und/oder Asthma und/oder Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom eingesetzt.

Die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten 1- und/oder 2-Naphthol-Mannichbase der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Bekämpfung von Schmerzen und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Diarrhoe und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Depressionen und/oder Schockzuständen und/oder Migräne und/oder Narkolepsie und/oder Übergewicht und/oder Asthma und/oder Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einer substituierten 1- und/oder 2-Naphthol-Mannichbase der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich die 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.

Die erfindungsgemäßen substituierten 1-bzw. 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, stellen geeignete perkutane Applikationszubereitungen dar. Aus oralen oder perkutanen Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freigesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung.

Beispiele:

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Allgemeine Synthesevorschriften zur Herstellung von Aminalverbindungen der allgemeinen Formel IV:**Allgemeine Synthesevorschrift 1:**

Zu 2,7 Äquivalenten einer 40%-igen Lösung des jeweiligen sekundärenamins mit der allgemeinen Formel III wurden langsam unter Rühren bei 20°C 1,0 Äquivalente der jeweiligen aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Aldehydverbindung der allgemeinen Formel II getropft. Dann wurde die Lösung weitere 30 Minuten bei einer Temperatur von 80°C nachgerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 0,57 Äquivalenten Kaliumcarbonat versetzt. Hierbei bildeten sich zwei Phasen, die voneinander getrennt wurden, wobei die wässrige Phase dreimal mit jeweils 100 ml Essigester extrahiert wurde. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltenen Aminalverbindungen der allgemeinen Formel IV wurden dann ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Allgemeine Synthesevorschrift 2:

Zu einer Lösung von 1,0 Äquivalenten der jeweiligen aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Aldehydverbindung der allgemeinen Formel II in 80 ml absolutem Toluol wurden 1,6 Äquivalente Borsäureanhydrid gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von 2,4 Äquivalenten eines sekundärenamins der allgemeinen Formel III in 85 ml absolutem Toluol unter starkem Rühren zugegeben. Das Starten der Reaktion ließ sich an einem deutlichen Temperaturanstieg erkennen. Dann wurde die Reaktionslösung für weitere zwei Stunden bei einer Temperatur von 45 bis 50°C nachgerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur

wurde das überschüssige Borsäureanhydrid abgetrennt und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltenen Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV wurden ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese von Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V:

Allgemeine Synthesevorschrift 3:

Eine Lösung von 1,0 Äquivalenten Acetylchlorid in absolutem Diethylether wurde langsam unter Rühren zu 1,0 Äquivalenten einer eisgekühlten Lösung bzw. Suspension der nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 oder 2 hergestellten Aminoalverbindung der allgemeinen Formel IV getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei ca. 20 °C nachgerührt. Hierbei entstand ein Niederschlag, der unter Stickstoff abgesaugt und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde. Die so erhaltenen Iminiumsalze der allgemeinen Formel V wurden ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese von 1- und 2- Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I:

Allgemeine Synthesevorschrift 4:

Die Synthese der erfindungsgemäßen Naphthol-Mannichbasen erfolgte auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark gemäß Figur 1 bzw. Figur 2:

Dabei umfaßt Figur 1 eine Capper-Station (Ziff. 1) zum Verschließen der Reaktionsröhrchen, einen Roboter 1 (Ziff. 2) und einen Roboter 2 (Ziff. 3), wobei der Roboter 1 die Reaktionsröhrchen bzw. die entsprechenden Racks bewegt und der Roboter 2 die Reagenzien in die Reaktionsröhrchen pipettiert, einen temperierbaren Reaktorblock (Ziff. 4), Rührblöcke (Ziff. 5) und eine Filtrationsstation (Ziff. 6), in der die Reaktionslösung abfiltriert wird.

Figur 2 umfaßt ebenfalls einen Roboter 1 (Ziff. 1) und einen Roboter 2 (Ziff. 2), die beide die Glasröhrchen mit den Syntheseprodukten auf die verschiedenen Stationen bewegen. Bei den Stationen handelt es sich im einzelnen um einen Vortexer (Ziff. 3) zum Durchmischen der Proben und zum Zudosieren von Lösungen oder Lösungsmitteln, einen Spin-Reaktor (Ziff. 4) zur Durchmischung von Proben, eine Phasendetektionsstation (Ziff. 5) zur Detektion der Phasengrenze und Phasentrennung sowie eine Station (Ziff. 6) zum Trocknen der Syntheseprodukte über Salzkartuschen.

Zur Synthese wurde ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station (Ziff. 1) gemäß Figur 1 mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde von Roboter 1 (Ziff. 2) in den auf 25°C temperierten Reaktorblock (Ziff. 4) gestellt. Roboter 2 (Ziff. 3) pipettierte nacheinander folgende Reagenzien hinzu:

- 1.) 1 ml einer 0,1 M Lösung von 1- oder 2-Naphthol oder einer substituierten 1- oder 2-Naphtholverbindung der allgemeinen Formel VI und 14 µl Triethylamin in Acetonitril
- 2.) 1,2 ml einer 0,1 M Lösung eines Iminiumsalzes der allgemeinen Formel V in Acetonitril.

Die Iminiumsalze wurden zuvor wie in den nachfolgenden Beispielen angegeben hergestellt. Das Reaktionsgemisch wurde im Anschluss bei 90°C in einem der Rührblöcke (Ziff. 5) 960 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station (Ziff. 6) abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1 ml Dichlormethan und 200 µl Wasser gespült.

Das Rack mit den Röhrchen wurde anschließend manuell auf eine automatische Aufarbeitungsanlage gemäß Figur 2 gestellt. Dort wurde das Reaktionsgemisch auf einem Vortexer (Ziff. 3) mit 2 ml Wasser und 2 ml Essigester versetzt.

Mit 1 ml wässriger 5%-iger Salzsäure-Lösung stellte man das Gemisch auf einen pH-Wert gleich 1. Im Spin-Reaktor (Ziff. 4) wurde zehn Minuten lang gründlich gemischt und durch die langsame Abnahme der Drehbewegung eine deutliche Phasengrenze ausgebildet. Diese Phasengrenze wurde auf der Phasendetektionsstation (Ziff. 5) optisch detektiert und die wässrige Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde diese mit 2 ml Essigester versetzt und mit 1 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf einen pH-Wert = 11 eingestellt. Im Spin-Reaktor (Ziff. 4) wurde erneut zehn Minuten lang gründlich gemischt und anschließend die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde die wässrige Phase nochmals mit 1,5 ml Essigester versetzt. Die Lösung wurde geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO_4 (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese von alkylierten 1- und 2- Naphth 1- Mannichbasen der allgemeinen Formel I:

Allgemeine Synthesevorschrift 5:

Eine Lösung von 1,0 Äquivalenten 1- und/ oder 2-Naphthol Mannich Base der allgemeinen Formel I mit $\text{R}_{12} = \text{H}$ in absolutem *N,N*-Dimethylformamid wurde 15 Minuten mit 1.0 Äquivalenten Kaliumtert.butylat behandelt, im Anschluss mit 1,0 Äquivalenten Alkylierungsreagenz ($\text{R}_{12}\text{-Hal}$) versetzt und für weitere 24 Stunden bei ca. 20°C nachgerührt. Hierzu gab man anschließend 3,0 Äquivalente 3-(3-Mercaptophenyl)-propanamidomethylpolystyrol, ließ weitere drei Stunden miteinanderreagieren, filtrierte vom PS-Harz ab und konzentrierte das Filtrat im Vakuum auf. Den so erhaltenen Rückstand nahm man in einem 1:1 Dichlormethan/ Wasser-Gemisch auf, rührte 30 Minuten, trennte die Phasen, wobei die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert wurde. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

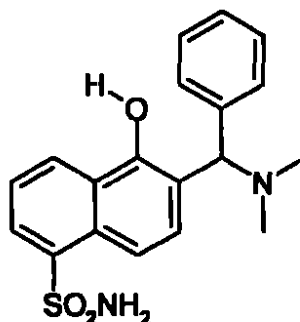
Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese von acylierten 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I:

Allgemeine Synthesevorschrift 6:

Eine Lösung von 1,0 Äquivalenten 1- und/ oder 2-Naphthol Mannich Base der allgemeinen Formel I mit $R_{12} = H$ in absolutem *N,N*-Dimethylformamid wurde 15 Minuten mit 1,0 Äquivalenten Kaliumtert.butylat behandelt, im Anschluss mit 1,0 Äquivalenten Acylierungsreagenz ($R_{12}-Hal$) versetzt und für weitere 24 Stunden bei ca. 20°C nachgerührt. Hierzu gab man anschließend 3,0 polymergebundenes Tris(2-aminoethyl)amin, ließ weitere drei Stunden miteinander reagieren, filtrierte vom PS-Harz ab und konzentrierte das Filtrat im Vakuum auf. Den so erhaltenen Rückstand nahm man in einem 1:1 Dichlormethan/ Wasser-Gemisch auf, rührte 30 Minuten, trennte die Phasen, wobei die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert wurde. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Synthese von 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I:

Beispiel 1:



6-(Dimethylaminophenylmethyl)-5-hydroxy-naphthalin-1-sulfonsäureamid

1.Stufe

Benzylden-dimethyl-ammoniumchlorid

Die Umsetzung von 32,0 ml (0,213 mol) Dimethylaminlösung und 8,0 ml (0,079 mol) Benzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1 und nachfolgende Reaktion mit 4,7 ml (0,079 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 9,5 g (entsprechend 70.7 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid.

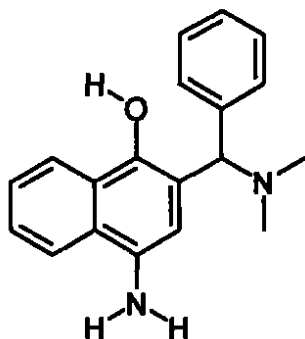
2. Stufe

6-(Dimethylaminophenylmethyl)-5-hydroxy-naphthalin-1-sulfonsäureamid

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Hydroxy-1-naphthalinsulfonamid und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 356,45 g/mol, gefundene Masse $M+H = 357,3$ g/mol.

Beispiel 2:

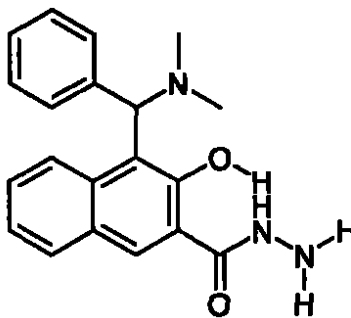


4-Amino-2-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-1-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Amino-4-naphthol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 292,38 g/mol,
gefundene Masse $M+H = 293,8$.

Beispiel 3:

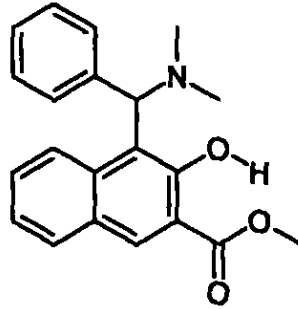


4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäurehydrazid

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Hydroxy-3-naphthoesäurehydrazid und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 335,41 g/mol,
gefundene Masse $M+H = 336,3$.

Beispiel 4:

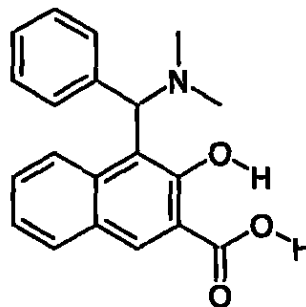


4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus Methyl-3-hydroxy-2-naphthoat und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 335,41 g/mol, gefundene Masse $M+H = 336,5$.

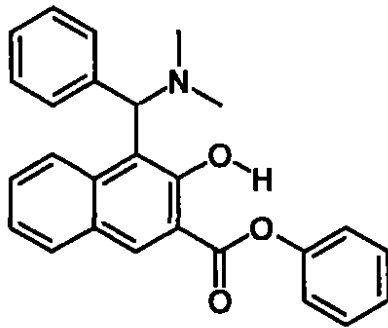
Beispiel 5:



4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure

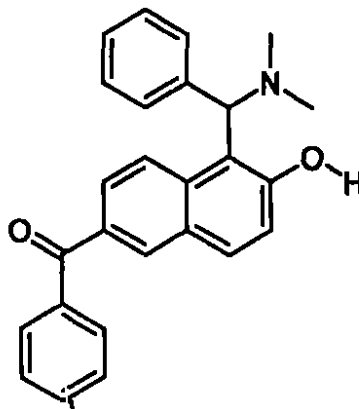
Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Hydroxy-3-naphthoesäure und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 321,38 g/mol, gefundene Masse $M+H = 322,2$.

Beispiel 6:**4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäurephenylester**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Hydroxy-3-naphthoesäurephenylester und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

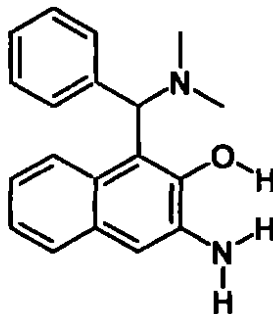
Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 397,48 g/mol, gefundene Masse $M+H = 398,2$.

Beispiel 7:**[5-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-hydroxy-naphthalin-2-yl]-phenyl-methanon**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 6-Benzoyl-2-naphthol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 381,48 g/mol, gefundene Masse $M+H = 382,2$.

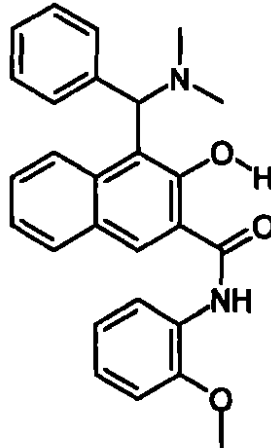
Beispiel 8:



3-Amino-1-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-2-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 3-Amino-2-naphthol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

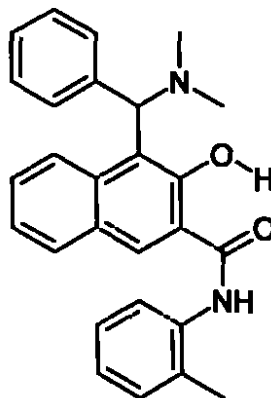
Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 292,38 g/mol, gefundene Masse $M+H = 293,3$; $M+H-NMe_2 = 249,3$.

Beispiel 9:

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure-(2-methoxyphenyl)-amid

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 3-Hydroxy-N-(2-methoxyphenyl)-2-naphthalincarboxamid und Benzyliden-dimethylammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 426,52 g/mol, gefundene Masse $M+H = 427,0$.

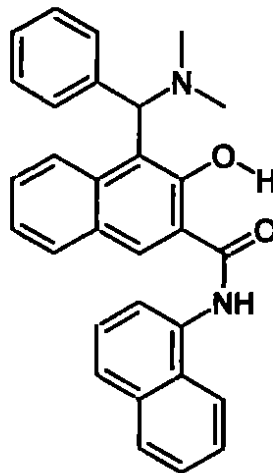
Beispiel 10:

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure-o-tolylamid

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 3-Hydroxy-N-(o-tolyl)-2-naphthalincarboxamid und Benzyliden-dimethylammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS, berechnete Masse 410,52 g/mol, gefundene Masse $M+H = 412,0$.

Beispiel 11:

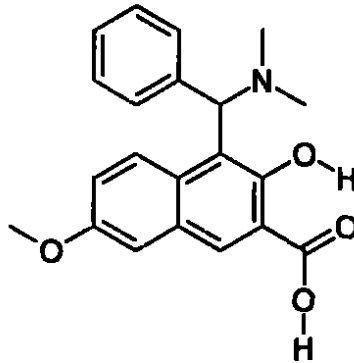


4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure-naphthalin-1-ylamid

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 3-Hydroxy-N-(naphthyl)-2-naphthalincarboxamid und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 446,55 g/mol, gefundene Masse $M+H = 447,8$.

Beispiel 12:

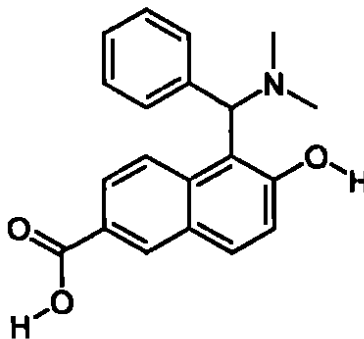


4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-7-methoxy-naphthalin-2-carbonsäure

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 3-Hydroxy-7-methoxy-2-naphthoesäure und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS, berechnete Masse 351,41 g/mol, gefundene Masse $M+H = 352,3$.

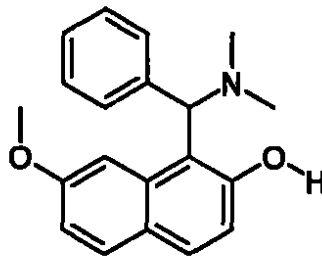
Beispiel 13:



5-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure

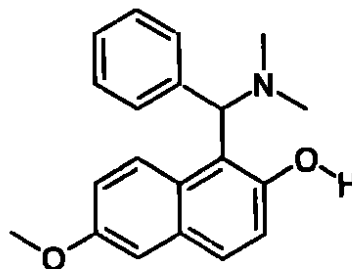
Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 6-Hydroxy-2-naphthoesäure und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 321,38 g/mol, gefundene Masse $M+H = 322,1$.

Beispiel 14:**1-(Dimethylaminophenylmethyl)-7-methoxynaphthalin-2-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 7-Methoxy-2-naphthol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

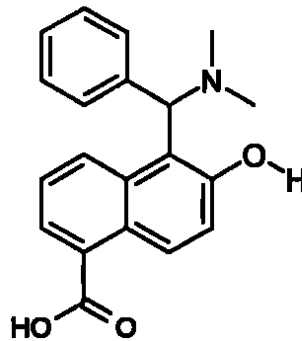
Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 307,36 g/mol, gefundene Masse $M+H = 308,4$.

Beispiel 15:

1-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-methoxynaphthalin-2-ol

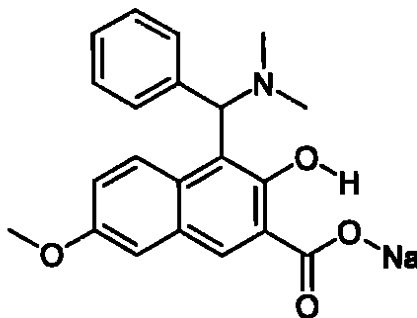
Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 6-Methoxy-2-naphthol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 307,4 g/mol, gefundene Masse $M+H = 308,3$.

Beispiel 16:**5-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-hydroxynaphthalin-1-carbonsäure**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 6-Hydroxy-1-naphthoesäure und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 321,38 g/mol, gefundene Masse $M+H = 322,2$.

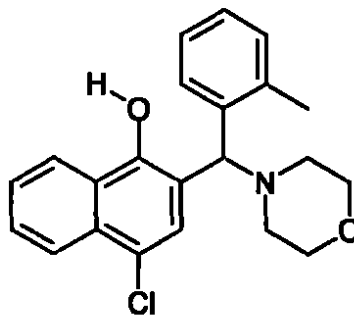
Beispiel 17:

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-7-methoxynaphthalin-2-carboxylat-Natriumsalz

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesavorschrift 4 aus dem Natriumsalz der 3-Hydroxy-7-methoxy-2-naphthoesäure und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 373,39 g/mol, gefundene Masse M+H-Na = 352,0.

Beispiel 18:



4-Chlor-2-(morpholin-4-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-1-ol

1. Stufe

4-(2-Methyl-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid

Die Umsetzung von 8,5 g (0,100 mol) Morpholin und 7,0 g (0,050 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 3,9 g (0,050 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergab 7,1 g (entsprechend 58 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 4-(2-Methyl-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid.

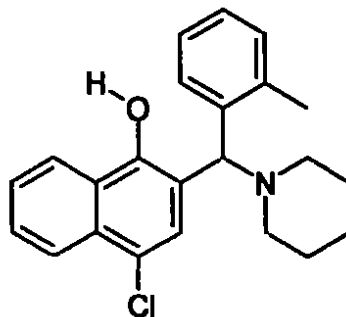
2. Stufe

4-Chlor-2-(morpholin-4-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-1-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 4-Chlor-1-naphthol und 4-(2-Methyl-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 367,88 g/mol, gefundene Masse $M+H = 368,1$.

Beispiel 19:



4-Chlor-2-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-1-ol

1. Stufe

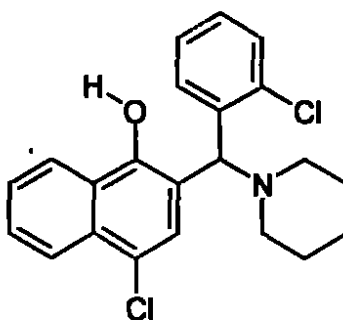
1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid

Die Umsetzung von 9,5 ml (0,096 mol) Piperidin und 4,7 ml (0,040 mol) 2-Methylbenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 2,4 ml (0,040 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 5,8 g (entsprechend 65 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

2. Stufe**4-Chlor-2-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-1-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid und 4-Chlor-1-naphthol.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 365,91 g/mol, gefundene Masse $M+H = 366,2$.

Beispiel 20:**4-Chlor-2-[(2-chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol****1. Stufe**

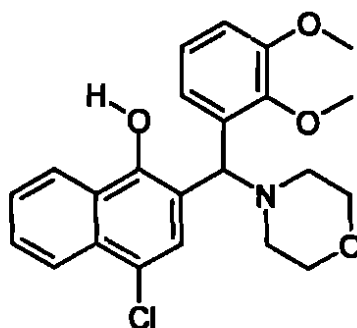
1-(2-Chlor-benzyliden)-piperidinium-chlorid

Die Umsetzung von 8,5 g (0,100 mol) Piperidin und 7,0 g (0,050 mol) 2-Chlorbenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 3,9 g (0,050 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 7,1 g (entsprechend 58 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

2. Stufe**4-Chlor-2-[(2-chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-(2-Chlor-benzyliden)-piperidinium-chlorid und 4-Chlor-1-naphthol.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 386,32 g/mol, gefundene Masse $M+H = 386,1$.

**Beispiel 21:****4-Chlor-2-[(2,3-dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-1-ol**

197

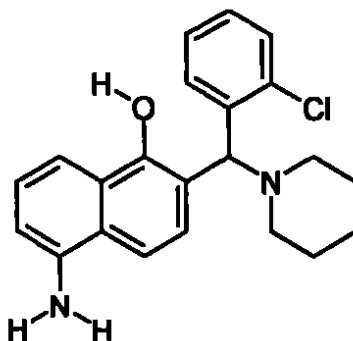
1. Stufe**4-(2,3-Dimethoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid**

Die Umsetzung von 7,3 ml (0,084 mol) Morpholin und 5,8 g (0,035 mol) 2,3-Dimethoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 2,1 ml (0,035 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 5,6 g (entsprechend 59 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 4-(2,3-Dimethoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid.

2. Stufe**4-Chlor-2-[(2,3-dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-1-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 4-(2,3-Dimethoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid und 4-Chlor-1-naphthol.

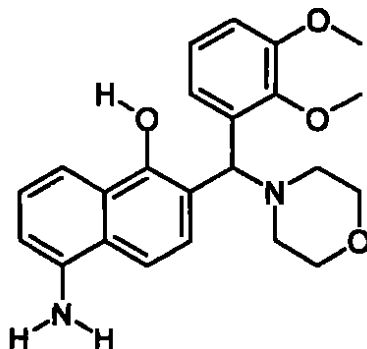
Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 413,91 g/mol, gefundene Masse $M+H = 414,0$.

Beispiel 22:**5-Amino-2-[(2-chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Amino-1-naphthol und 1-(2-Chlor-benzyliden)-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 20 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 366,89 g/mol, gefundene Masse $M+H = 367,4$.

Beispiel 23:

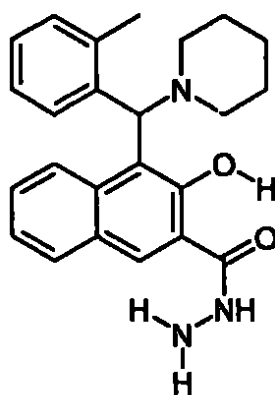


5-Amino-2-[(2,3-dimethoxyphenyl)morpholin-4-ylmethyl]-naphthalen-1-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Amino-1-naphthol und 4-(2,3-Dimethoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid, welches gemäß Beispiel 21 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 394,47 g/mol, gefundene Masse $M+H = 395,1$.

Beispiel 24:



3-Hydroxy-4-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-naphthalen-2-carbonsäurehydrazid

197

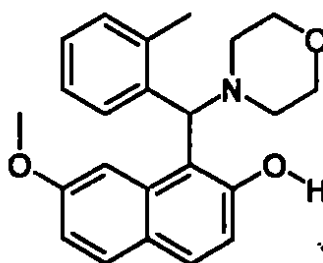
1. Stufe**1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid**

Die Umsetzung von 9,5 ml (0,096 mol) Piperidin und 4,7 ml (0,040 mol) 2-Methylbenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 2,4 ml (0,040 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 5,8 g (entsprechend 65 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

2. Stufe**3-Hydroxy-4-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-2-carbonsäurehydrazid**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid und 2-Hydroxy-3-naphthoesäurehydrazid.

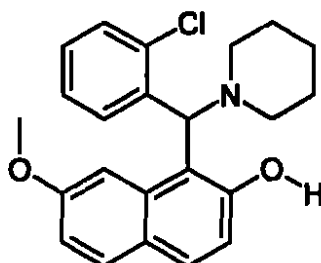
Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 389,5 g/mol, gefundene Masse M-H = 388,5.

Beispiel 25:**7-Methoxy-1-(morpholin-4-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-2-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 7-Methoxy-2-naphthol und 4-(2-Methyl-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid, welches gemäß Beispiel 18 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS, berechnete Masse 389,41 g/mol, gefundene Masse $M+H = 389,5$.

Beispiel 26:

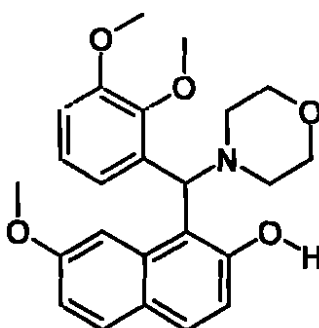


1-[(2-Chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-7-methoxy-naphthalin-2-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 7-Methoxy-2-naphthol und 1-(2-Chlor-benzyliden)-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 20 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 381,91 g/mol, gefundene Masse $M+H = 382,2$.

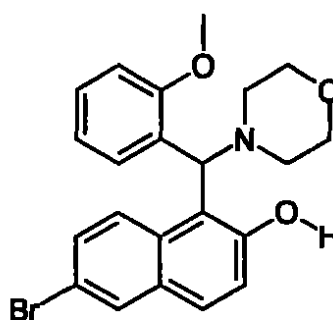
Beispiel 27:



1-[(2,3-Dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-7-methoxy-naphthalin-2-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 7-Methoxy-2-naphthol und 4-(2,3-Dimethoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid, welches gemäß Beispiel 21 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 409,49 g/mol, gefundene Masse $M+H = 409,9$.

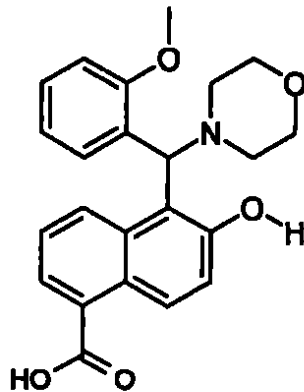
Beispiel 28:



Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid und 6-Brom-2-naphthol.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 428,33 g/mol, gefundene Masse $M+H = 428,1/430,0$.

Beispiel 29:

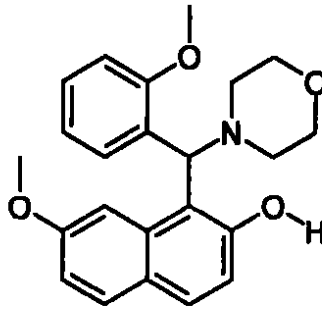


6-Hydroxy-5-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalen-1-carbonsäure

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 6-Hydroxy-1-naphthoesäure und 4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid, welches gemäß Beispiel 28 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 393,44 g/mol, gefundene Masse $M+H = 394,1$.

Beispiel 30:

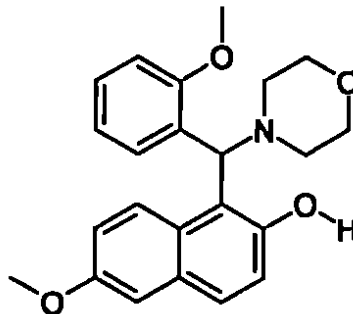


7-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 7-Methoxy-2-naphthol und 4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid, welches gemäß Beispiel 28 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 379,46 g/mol, gefundene Masse $M+H = 380,2$.

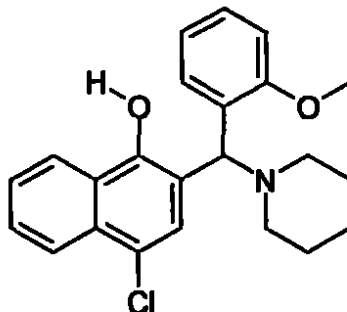
Beispiel 31:



6-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 6-Methoxy-2-naphthol und 4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid, welches gemäß Beispiel 28 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 379,46 g/mol, gefundene Masse $M+H = 380,1$.

Beispiel 32:**4-Chlor-2-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol****1. Stufe****1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid**

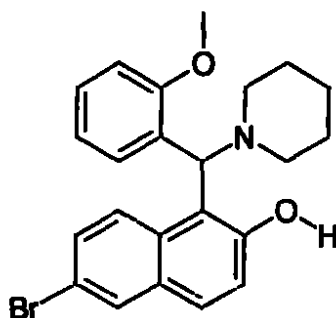
Die Umsetzung von 18,4 g (0,216 mol) Piperidin und 25,9 g (0,090 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 5,3 ml (0,11 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 13,4 g (entsprechend 62 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

2. Stufe**4-Chlor-2-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid und 4-Chlor-1-naphthol.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 381,91 g/mol, gefundene Masse $M+H^-$ Piperidin = 297,2.

Beispiel 33:

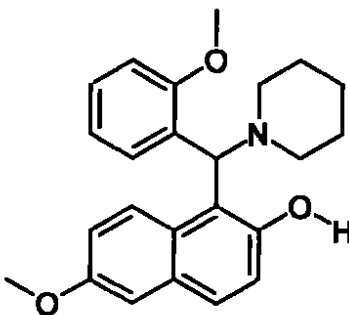


6-Brom-1-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 6-Brom-2-naphthol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 32 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 426,36 g/mol, gefundene Masse M+H = 426,1/428,2.

Beispiel 34:

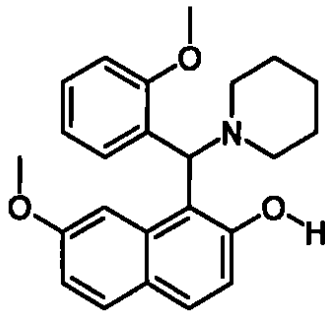


6-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 6-Methoxy-2-naphthol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 32 hergestellt worden.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 377,49 g/mol, gefundene Masse M+H = 378,2.

208

Beispiel 35:**7-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-2-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 7-Methoxy-2-naphthol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 32 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 377,49 g/mol, gefundene Masse M+H = 378,2.

Beispiel 36:**5-Chlor-2-[dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl]-naphthalin-1-ol****1. Stufe**

(2-methoxy-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid

Die Umsetzung von 17,0 ml (0,135 mol) Dimethylaminlösung und 6,8 ml (0,050 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1 und

nachfolgende Reaktion mit 3,0 ml (0,050 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 4,8 g (entsprechend 48 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an (2-methoxy-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid.

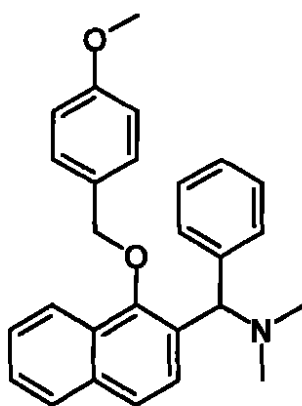
2. Stufe

5-Chlor-2-[dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl]-naphthalin-1-ol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus (2-methoxy-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid und 5-Chlor-1-naphthol.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 341,84 g/mol, gefundene Masse $M+H-NMe_2 = 297,2$.

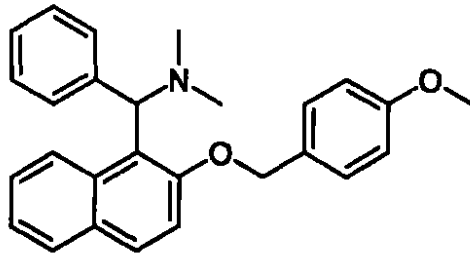
Beispiel 37:



{[1-(4-Methoxy-benzyloxy)-naphthalin-2-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

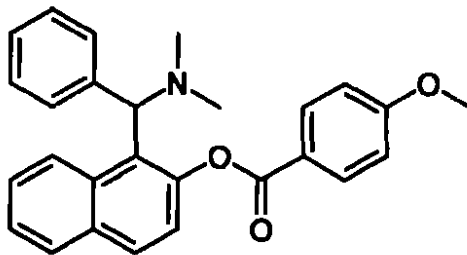
Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschriften 4 und 5 aus 1-Naphthol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid und 4-Methoxybenzylchlorid.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ^{13}C -NMR: $\delta = 159,59; 151,92; 143,30; 134,03; 132,03; 129,22 (C_q); 129,76; 128,38; 128,07; 127,99; 126,87; 125,84, 125,74; 124,61, 122,40, 114,10 (C_i); 75,85 (C_s); 69,46; 55,38; 44,82 (C_p)$.

Beispiel 38:**{[2-(4-Methoxybenzyloxy)-naphthalin-1-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 und 5 aus 2-Naphthol, Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid und 4-Methoxybenzylchlorid.

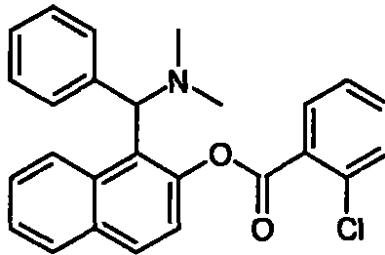
Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 397,52 g/mol, gefundene Masse $M+H = 398,0$.

Beispiel 39:**4-Methoxybenzoesäure-1-[(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalen-2-yl] ester**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschriften 4 und 6 aus 2-Naphthol, Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid und 4-Methoxybenzoylchlorid.

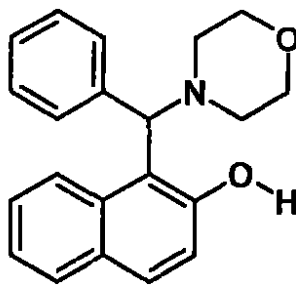
Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 411,51 g/mol, gefundene Masse $M+H = 412,0$.

207

Beispiel 40:**2-Chlorobenzoessäure-1-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-2-yl-ester**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 und 6 aus 2-Naphthol, Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid und 2-Chlorbenzoylchlorid.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 415,92 g/mol, gefundene Masse $M+H = 416,0$.

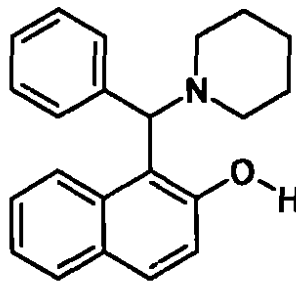
Beispiel 41:**1-(Morpholin-4-yl-phenylmethyl)-naphthalin-2-ol****1. Stufe****4-Benzyliden-morpholin-4-ium-chlorid**

Die Umsetzung von 17,9 ml (0,200 mol) Morpholin und 10,1 ml (0,100 mol) Benzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 6,0 ml (0,100 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 10,1 g (entsprechend 48 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 4-Benzyliden-morpholin-4-ium-chlorid.

2. Stufe**1-(Morpholin-4-yl-phenyl-methyl)-naphthalin-2-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 4-Benzyliden-morpholin-4-ium-chlorid und 2-Naphthol.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 319,41 g/mol, gefundene Masse $M+H = 320,1$ g/mol.

Beispiel 42:**1-(Phenylpiperidin-1-yl-methyl)-naphthalin-2-ol****1. Stufe****1-Benzyliden-piperidinium-chlorid**

Die Umsetzung von 19,8 ml (0,200 mol) Piperidin und 10,1 ml (0,100 mol) Benzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 6,0 ml (0,100 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 11,7 g (entsprechend 56 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-Benzyliden-piperidinium-chlorid.

2. Stufe**1-(Phenylpiperidin-1-yl-methyl)-naphthalin-2-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Benzyliden-piperidinium-chlorid und 2-Naphthol.



Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 317,43 g/mol, gefundene Masse $M+H = 318,3$ g/mol.

Pharmakologische Untersuchungen:

1.) In vitro-Tests

Die breite Austestung der erfindungsgemäßen 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen auf ihre Wirksamkeit erfolgte nach den üblichen High Throughput Screening Methoden, wie sie in John P. Devlin, High Throughput Screening, 1997, Marcel Dekker Inc. beschrieben sind. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten somit als Teil der Offenbarung.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen wird insbesondere durch die Affinität zur N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptorfamilie, zu α -adrenergen Rezeptoren und opioiden Rezeptoren bestimmt.

2.) Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die vertiefte Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25-30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhielten.

Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die Hemmung der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

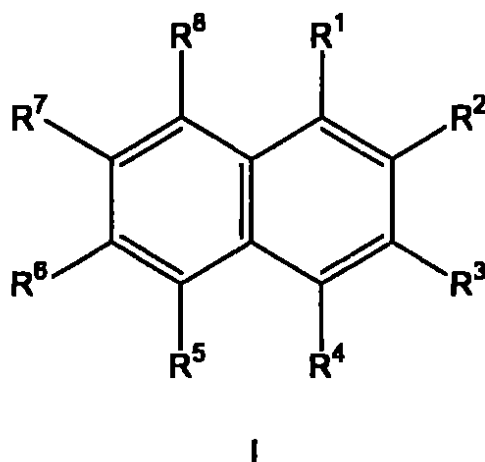
$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behan. Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung.

Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Beispiel Nr.	Hemmung der Writhingreaktion in %
37	40
38	81
39	21
40	48
41	30
42	92

Patentansprüche:**1. Substituierte 1- und 2- Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I,**

worin

$R^1 = \text{CH}(R^9)\text{N}(R^{10})(R^{11})$ und $R^2 = \text{OR}^{12}$ bedeuten

oder

$R^1 = \text{OR}^{12}$ und $R^2 = \text{CH}(R^9)\text{N}(R^{10})(R^{11})$ bedeuten,

und jeweils die Reste

R^3 bis R^8 , gleich oder verschieden, = H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{13}$, NHR^{13} , SR^{15} , OR^{16} , $\text{CO}(\text{OR}^{20})$, $\text{CH}_2\text{CO}(\text{OR}^{21})$, $\text{CO}(R^{22})$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten,

R^9 einen Aryl-Rest, einen Heteroaryl-Rest oder einen Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung bedeutet,

R^{10} , R^{11} , gleich oder verschieden, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten

oder R^{10} und R^{11} zusammen $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ oder $(CH_2)_n$ mit $n =$ eine ganze Zahl von 3 bis 6 bedeuten,

$R^{12} = H$, COR^{22} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{13} = H$, COR^{14} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{14} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{15} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{16} = H$, $CO(R^{17})$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{17} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{18} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{20} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{21} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{22} = H, NHNH_2, NHR^{18}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren,

wobei

die Racemate der Verbindungen, in denen die Reste $R^1 = CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ und $R^2 = OR^{12}$ sind und jeweils

die Reste R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 =$ Phenyl, 2-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, Benzo-1,3-dioxol oder 2-Methoxyphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 =$ Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl-, 4-Hydroxy-2,3-Di-tert-Butylphenyl, 2,3-Dihydrobenzodioxan oder Benzo-1,3-dioxol und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

der Rest $R^3 = CO(OR^{20})$, die Reste R^4 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 =$ Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, p-Benzaldehyd, die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ und der Rest $R^{20} = CH_3$ bedeuten

oder

215

die Reste R^3 bis R^6 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$ und beide Reste R^{10} und R^{11} jeweils $= CH_3$, C_2H_5 oder $n\text{-}C_3H_7$ bedeuten
oder

die Reste R^3 bis R^6 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = 4\text{-Methoxyphenyl}$ oder Benzo-1,3-dioxol und die Reste R^{10} und R^{11} jeweils $= CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis R^5 , R^7 , R^8 , $R^{12} = H$, der Rest $R^6 = Br$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis R^5 , R^7 , R^8 , $R^{12} = H$, der Rest $R^6 = Br$, der Rest $R^9 = 4\text{-Hydroxy-3,5-Di-tert-Butylphenyl}$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis R^6 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$ und die Reste R^{10} und R^{11} jeweils $= CH_3$ bedeuten als Hydrochlorid

oder

die Reste R^3 bis R^6 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$ oder 4-Methoxyphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten als Hydrochlorid

oder

der Rest $R^3 = CO(OR^{20})$, die Reste R^4 bis R^6 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl}$, die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ und der Rest $R^{20} = CH_3$ bedeuten als Hydrochlorid

oder

die Reste R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Thiophen}$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

die Reste R^3 bis $R^8 = H$, der Rest $R^{12} = CH_3$, Der Rest $R^9 = \text{Thiophen, 4-Methoxyphenyl oder 3,4-Dimethoxyphenyl}$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

und die Enantiomere der Verbindung der allgemeinen Formel I, in der $R^1 = CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ und $R^2 = OR^{12}$ ist und die Reste R^3 bis R^8 , $R^{12} = H$, $R^9 = \text{Phenyl}$, R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

sowie

die Racemate der Verbindungen in denen die Reste $R^1 = OR^{12}$ und $R^2 = CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ sind und jeweils die Reste

R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl oder 4-Bromphenyl}$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

oder

R^3 bis R^8 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl oder 2-Nitrophenyl}$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

R^3, R^4, R^6, R^8 und $R^{12} = H$, die Reste $R^5, R^7 = CH_3$, der Rest $R^9 = \text{Phenyl oder 4-Methoxyphenyl}$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

2/2

oder

R^3 bis R^6 , R^8 , $R^{12} = H$, der Rest $R^7 = CH_3$, der Rest $R^9 = 4$ -Methoxyphenyl oder Phenyl und die Reste R^{10} , R^{11} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

oder

R^3 bis R^6 und $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = Phenyl$, der Rest $R^{10} = CH_3$ und der Rest $R^{11} = C_6H_{11}$, oder die Reste R^{10} und R^{11} jeweils $= CH_3$ bedeuten

oder

R^3 bis R^6 , R^8 , $R^{12} = H$, der Rest $R^7 = CH_3$, der Rest $R^9 = Phenyl$ oder 4-Methoxyphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

R^3 , R^4 , R^6 , R^8 , $R^{12} = H$, die Reste R^5 und $R^7 = CH_3$, der Rest $R^9 = 4$ -Methoxyphenyl und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten

oder

R^3 bis R^6 , $R^{12} = H$, der Rest $R^9 = Phenyl$ und die Reste R^{10} und R^{11} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten als Hydrochlorid

ausgenommen sind.

2. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 für H steht und die übrigen Reste R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 , R^9 bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

3. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und die übrigen Reste R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 , R^9 bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
4. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 , R^9 bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
5. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 für Cl oder Br steht und die übrigen Reste R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 , R^9 bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
6. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^9 für einen Phenyl-, einen Thiophen-, einen Furfuryl- oder einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{10} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
7. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^{10} oder R^{11} für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und der jeweils andere Rest R^{10} oder R^{11} sowie die Reste R^{12} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
8. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^{10} und R^{11} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und der jeweils

andere Rest R^{10} oder R^{11} sowie die Reste R^{12} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

9. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{12} für H steht und die Reste R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
10. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{12} für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
11. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{12} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
12. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{13} für H steht und die Reste R^{14} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
13. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{13} für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{14} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
14. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{13} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{14} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
15. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{14} für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht

und die Reste R^{15} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

16. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{14} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{15} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
17. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{15} für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{16} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
18. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{15} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{16} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
19. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{16} für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{17} , R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
20. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{16} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{17} , R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
21. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{17} für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
22. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{17} für einen über eine C_{1-2} -

Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

23. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{18} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
24. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{18} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
25. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{20} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{21} und R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
26. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{20} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{21} und R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
27. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{21} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und der Rest R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.
28. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{21} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und der Rest R^{22} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.
29. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{22} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht.

30. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{22} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht.

31. Substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1:

6-(Dimethylaminophenylmethyl)-5-hydroxy-naphthalin-1-sulfonsäureamid

4-Amino-2-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-1-ol

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäurehydrazid

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester

4-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäurephenylester

[5-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-hydroxynaphthalin-2-yl]-phenylmethanon

3-Amino-1-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-2-ol

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure-(2-methoxy-phenyl)-amid

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-naphthalin-2-carbonsäure-o-tolylamid

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure naphthalin-1-ylamid

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-7-methoxynaphthalin-2-carbonsäure

5-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-hydroxynaphthalin-2-carbonsäure

1-(Dimethylaminophenylmethyl)-7-methoxynaphthalin-2-ol

1-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-methoxynaphthalin-2-ol

5-(Dimethylaminophenylmethyl)-6-hydroxynaphthalin-1-carbonsäure

4-(Dimethylaminophenylmethyl)-3-hydroxy-7-methoxynaphthalin-2-carboxylat-
Natriumsalz

4-Chlor-2-(morpholin-4-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-1-ol

4-Chlor-2-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-1-ol

4-Chlor-2-[(2-chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol

4-Chlor-2-[(2,3-dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-1-ol

5-Amino-2-[(2-chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol

5-Amino-2-[(2,3-dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-1-ol

3-Hydroxy-4-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-2-carbonsäurehydrazid

7-Methoxy-1-(morpholin-4-yl-o-tolylmethyl)-naphthalin-2-ol

1-[(2-Chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-7-methoxynaphthalin-2-ol

1-[(2,3-Dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-7-methoxynaphthalin-2-ol

6-Brom-1-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

224

6-Hydroxy-5-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-1-carbonsäure

7-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

6-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

4-Chlor-2-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-1-ol

6-Brom-1-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

6-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

7-Methoxy-1-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-naphthalin-2-ol

5-Chlor-2-[dimethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methyl]-naphthalin-1-ol

{[1-(4-Methoxybenzyloxy)-naphthalin-2-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

{[2-(4-Methoxybenzyloxy)-naphthalin-1-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

4-Methoxybenzoesäure-1-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-2-yl-ester

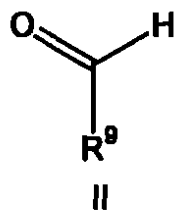
2-Chlorobenzoesäure-1-(dimethylaminophenylmethyl)-naphthalin-2-yl-ester

1-(Morpholin-4-yl-phenylmethyl)-naphthalin-2-ol

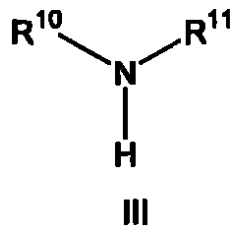
1-(Phenylpiperidin-1-yl-methyl)-naphthalin-2-ol.

32. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 31, in denen der Rest R^{12} für H steht und die Reste R^1 bis R^{11} , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die

Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, dadurch gekennzeichnet, daß man
aromatische Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatische Aldehydverbindungen und/oder aliphatische Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II,

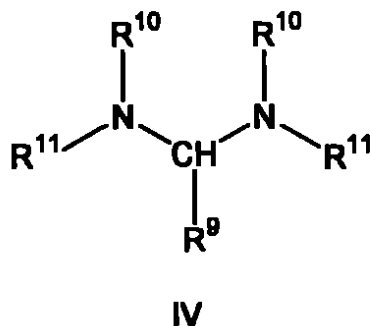


in denen R^9 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, in Lösung in Gegenwart einer Base vorzugsweise bei einer Temperatur von -10°C bis $+110^\circ\text{C}$ mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III,

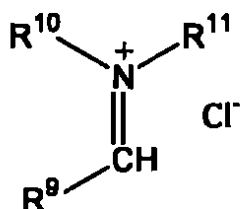


in denen R^{10} und R^{11} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben,

zu Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV

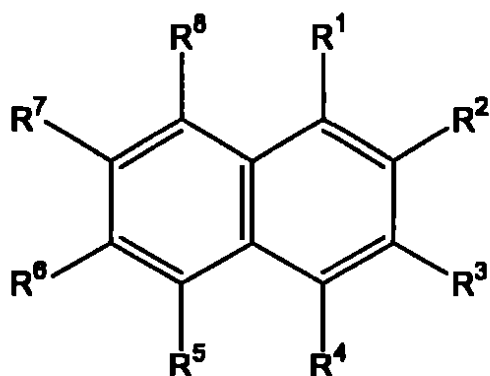


umsetzt, und diese Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV ohne weitere Aufreinigung mit einem Säurechlorid in absolutem Lösungsmittel zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V



V

umsetzt, und diese Iminiumsalze der allgemeinen Formel V ohne weitere Aufreinigung in Lösung, vorzugsweise in Acetonitril mit substituierten und/oder unsubstituierten 1- und 2-Naphtholverbindungen der allgemeinen Formel VI,

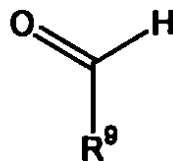


VI

worin $R^1 = H$ und $R^2 = OH$ oder $R^1 = OH$ und $R^2 = H$ bedeuten und jeweils die Reste R^3 bis R^8 , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und die so erhaltenen 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I, in der der Rest R^{12} für H steht und die Reste R^1 bis R^{11} , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben durch Extraktion reinigt und nach den üblichen Methoden isoliert.

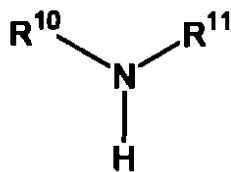
33. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 31, in denen der

Rest $R^{12} = COR^{22}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet und die Reste R^1 bis R^{11} , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, dadurch gekennzeichnet, daß man aromatische Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatische Aldehydverbindungen und/oder aliphatische Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II,



II

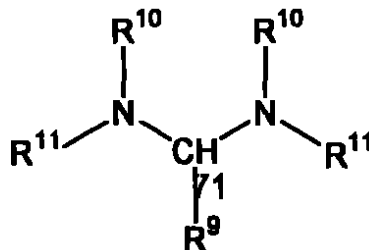
in denen R^9 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, in Lösung in Gegenwart einer Base, vorzugsweise bei einer Temperatur von -10 bis +110 °C mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III,



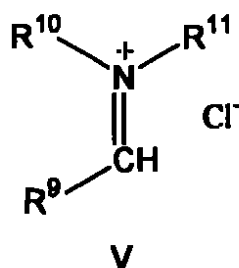
III

in denen R^{10} und R^{11} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben,

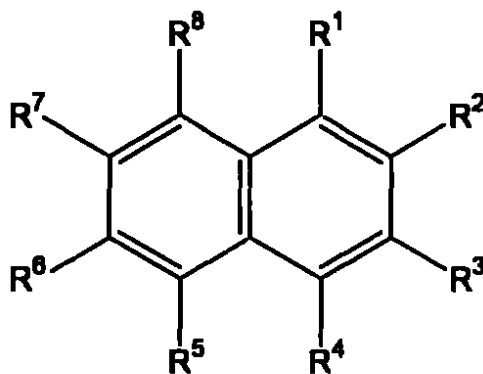
zu Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV



umsetzt, und diese Aminalverbindungen der allgemeinen Formel IV ohne weitere Aufreinigung mit einem Säurechlorid in absolutem Lösungsmittel zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V



umsetzt, und diese Iminiumsalze der allgemeinen Formel V ohne weitere Aufreinigung in Lösung, vorzugsweise in Acetonitril mit substituierten und/oder unsubstituierten 1- und 2-Naphtholverbindungen der allgemeinen Formel VI,



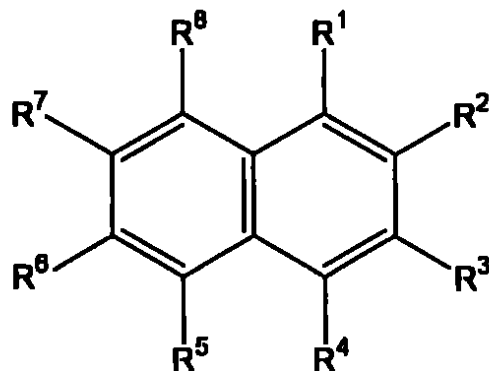
VI

worin $\text{R}^1 = \text{H}$ und $\text{R}^2 = \text{OH}$ oder $\text{R}^1 = \text{OH}$ und $\text{R}^2 = \text{H}$ bedeuten und jeweils die übrigen Reste R^3 bis R^8 , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} jeweils die Bedeutung

gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel VI, worin $R^1 = CH(R^8)N(R^{10})(R^{11})$ und $R^2 = OH$ oder $R^1 = OH$ und $R^2 = CH(R^8)N(R^{10})(R^{11})$ bedeuten und die Reste R^3 bis R^{11} , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in Lösung mit Verbindungen der allgemeinen Formel XR^{12} , worin $X = Cl, Br$ oder I bedeutet und $R^{12} = COR^{22}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet, in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur von vorzugsweise 10 bis 150 °C umgesetzt, und die so erhaltenen 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I, in denen der Rest R^{12} für COR^{22} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht und die Reste R^1 bis R^{11} , R^{13} bis R^{18} und R^{20} bis R^{22} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben durch Filtration reinigt und nach den üblichen Methoden isoliert.

34. Verfahren gemäß Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel XR^{12} in Dimethylformamid erfolgt.
35. Verfahren gemäß Anspruch 33 oder 34, dadurch gekennzeichnet, daß $X = Cl$ bedeutet.
36. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 33 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel XR^{12} in Gegenwart von Triethylamin oder Kalium-tert-Butylat als Base durchgeführt wird.
37. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 33 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen $R^{12} \neq H$ ist, durch Filtration über ein Scavenger-Harz, vorzugsweise durch Filtration über polymergebundenes Tris(2-aminoethyl)amin und/oder 3-(3-Mercaptophenyl)propanamidomethylpolystyrol gereinigt werden.

38. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 32 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß die aromatischen Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatischen Aldehydverbindungen und/oder aliphatischen Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Toluol mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III umgesetzt werden.
39. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 32 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß die aromatischen Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatischen Aldehydverbindungen und/oder aliphatischen Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II in Gegenwart von Kaliumcarbonat oder Borsäureanhydrid als Base umgesetzt werden.
40. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 32 bis 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV mit Acetylchlorid zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.
41. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 32 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV in absolutem Diethylether zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.
42. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine substituierte 1- und/oder 2- Naphthol-Mannichbase der allgemeinen Formel I,



I

worin

23/ : 8

$R^1 = \text{CH}(R^9)\text{N}(R^{10})(R^{11})$ und $R^2 = \text{OR}^{12}$ bedeuten

oder

$R^1 = \text{OR}^{12}$ und $R^2 = \text{CH}(R^9)\text{N}(R^{10})(R^{11})$ bedeuten,

und jeweils die Reste

R^3 bis R^8 , gleich oder verschieden, = H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{13}$, NHR^{13} , SR^{15} , OR^{16} , $\text{CO}(\text{OR}^{20})$, $\text{CH}_2\text{CO}(\text{OR}^{21})$, $\text{CO}(\text{R}^{22})$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, Cl, Br, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten,

R^9 einen Aryl-Rest, einen Heteroaryl-Rest oder einen Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung, vorzugsweise einen Phenyl-, einen Thiophen-, einen Furfuryl-Rest oder einen C_{1-6} -Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung bedeutet,

R^{10} , R^{11} , gleich oder verschieden, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten

oder R^{10} und R^{11} zusammen $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n$ mit n = eine ganze Zahl von 3 bis 6 bedeuten,

$R^{12} = \text{H}$, COR^{22} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{13} = H, COR^{14}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise $= H$, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{14} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{15} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{16} = H, CO(R^{17})$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{17} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{18} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{20} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine

C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylengruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{21} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise $= H$, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylengruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{22} = H$, $NHNH_2$, NHR^{18} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise $= H$, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylengruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe.

43. Arzneimittel gemäß Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff ein Gemisch aus Enantiomeren wenigstens einer substituierten 1-Naphthol-Mannichbase und/oder 2-Naphthol-Mannichbase der allgemeinen Formel I enthält, wobei das Gemisch die Enantiomere in nicht äquimolaren Mengen aufweist.
44. Arzneimittel gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß der relative Anteil eines der Enantiomere an dem Gemisch 5 bis 45 Mol-%, vorzugsweise 10 bis 40 Mol-%, bezogen auf das Gemisch der Enantiomere beträgt.
45. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 42 bis 44 zur Behandlung/Bekämpfung von Schmerzen und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Diarrhoe und/oder Gastritis und/oder

Ulcera und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Depressionen und/oder Schockzuständen und/oder Migräne und/oder Narkolepsie und/oder Übergewicht und/oder Asthma und/oder Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom.

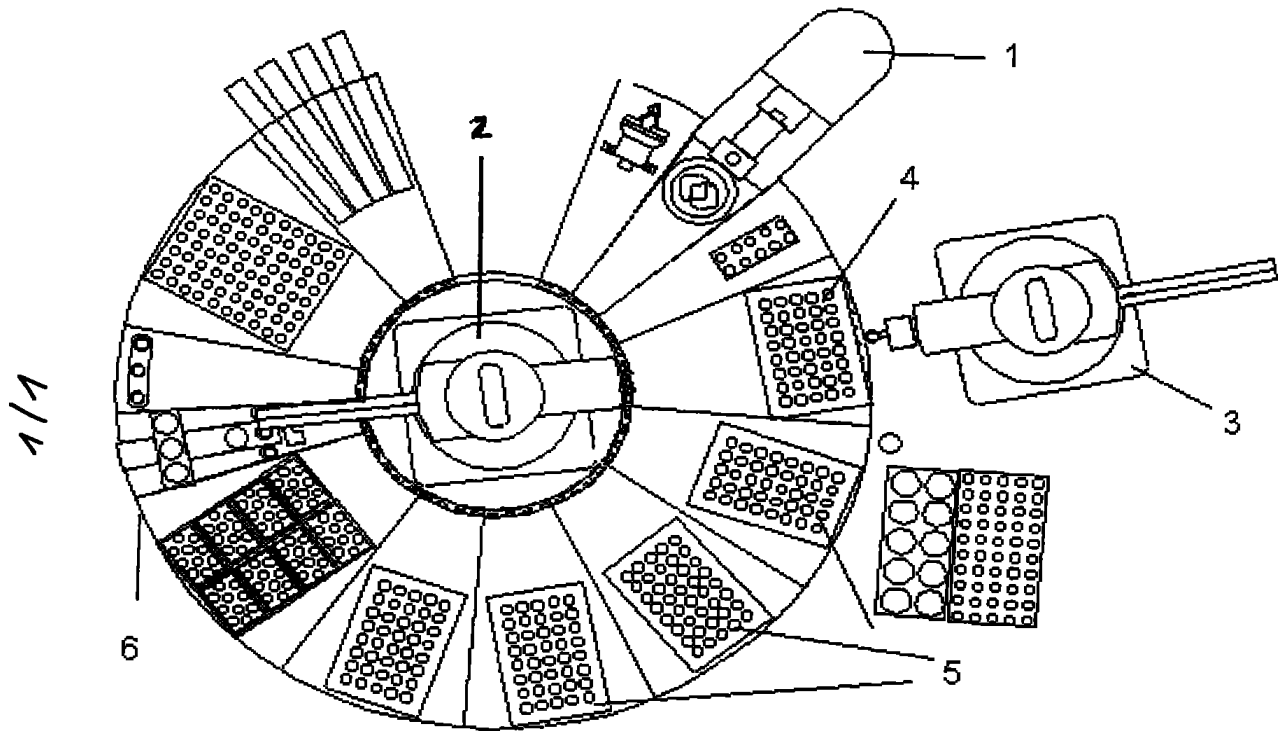
- 46. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.**
- 47. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen.**
- 48. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischen Reaktionen.**
- 49. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch.**
- 50. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe.**
- 51. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis.**
- 52. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Ulcera.**

53. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
54. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.
55. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
56. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schockzuständen.
57. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne.
58. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Narkolepsie.
59. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Übergewicht.
60. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma.

61. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Glaukomen.
62. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung bei hyperkinetischem Syndrom.

Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft substituierte 1- und 2-Naphthol-Mannichbasen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.



Figur 2

