



00 97388

ED
IOI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00097388 00000000 Folios: 110
Fecha (AMD): 2000-12-22 15:25:35
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencias 2020 DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRÜNENTHAL GMBH sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Alemania

Ciudad

Aachen

Teléfono 59 82 4024002

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre

JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio

Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia

Ciudad

Bogotá D.C.

Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

Dr. Matthias Gerlach y Dr. Corinna Maul

Identificación

Dirección

Pfarrgasse 1, D-63636 Brachtal, Alemania y Oppenhoffallee 83-85, D-52066 Aachen, Alemania

Ciudad

Brachtal y Aachen

Teléfono 59 82 4024002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención "BASES DE MANNICH DE 1-NAFTOL Y 2-NAFTOL SUSTITUIDOS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS, ASÍ COMO EL USO DE ESTOS COMPUESTOS PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☒
D.486

UNIONISTA ☐

(33) País

DE

(32) Fecha

27-12-99

(31) No. Solicitud

19963179.4

Para Publicar a los

☐

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses

a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/045 // 31/015



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPLENTO/ATA Y CONCEPTO

Radicacion : 00097388 00000000 Folios: 110
Fecha (A-D): 2000-12-22 15:23:35
NIT : 800176 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAD/ 411 PRESENTAL:
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,022
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2000

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JOSE LLORENDA CANACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2537890	11,326,000.00

******* CONCEPTO *******

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria y que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el número 18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos puedan intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

Atentamente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

**BASES DE MANNICH DE 1-NAFTOL Y 2-NAFTOL SUSTITUIDOS,
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION, MEDICAMENTOS QUE
CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS, ASÍ COMO EL USO DE ESTOS
COMPUESTOS PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS**

La invención se refiere a bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos, así como el uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a bases de Mannich de 1- y de 2-naftol, a procedimientos para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos.

El dolor es uno de los síntomas básicos en clínica. Existe una demanda universal de eficaces terapias analgésicas. La urgente necesidad de un tratamiento focalizado adaptado a cada paciente para estados algésicos crónicos y no crónicos, entre los cuales debe entenderse un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, está documentado en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de analgesia aplicada o de la investigación básica de la nocicepción.

Los opioides clásicos, como por ejemplo la morfina son eficaces en la terapia de dolores intensos hasta muy intensos. Sin embargo adolecen de efectos secundarios tales como depresión respiratoria, vómitos, sedación, constipación, desarrollo de tolerancia y otros.

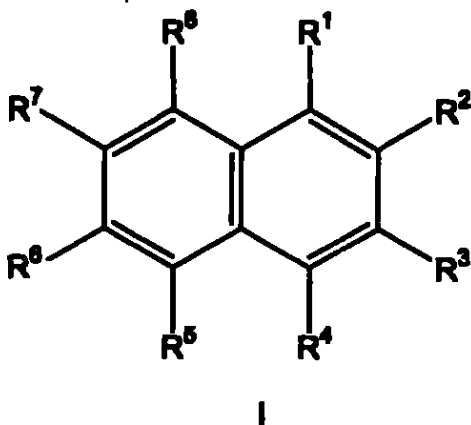
El clorhidrato de tramadol (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol, goza de una situación particular entre los analgésicos de efecto central porque esta sustancia activa produce una fuerte inhibición del dolor sin los efectos secundarios conocidos para los opioides (J.Pharmacol. Exptl. Ther. 267,33 (1993)). Se sigue investigando en escala universal para encontrar otros

productos analgésicos.

Por lo tanto la finalidad de la presente invención era la de proponer novedosos compuestos particularmente adecuados como sustancias activas en medicamentos.

Estas sustancias activas deben ser adecuadas particularmente para la terapia analgésica y para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, abuso de drogas y/o alcohol, diarrea, gastritis, úlcera, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, depresiones, estados de shock, migrañas, narcolepsia, sobrepeso, asma, glaucoma, y/o síndromes hipercinéticos.

Por lo tanto el objeto de la presente invención son bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos de la fórmula general I



en que

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

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

R^3 a R^8 pueden ser iguales o distintos entre sí, y

representan H, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹³, NHR¹³, SR¹⁵, OR¹⁶, CO(OR²⁰), CH₂CO(OR²¹), CO(R²²), C₁₋₁₀-alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente representan H, F, Cl, Br, SO₂NH₂, NHR¹³, CO(R²²), OR¹⁶, CO(OR²⁰), C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos y con particular preferencia H, NHR¹³, CO(R²²), OR¹⁶, CO(OR²⁰),

R⁹ representa un radical arilo, heteroarilo o alquilo sin protón ácido en posición α, preferiblemente fenilo no sustituido o fenilo al menos monosustituido con C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, halógeno, CF₃, CN, O-fenilo u OH y con particular preferencia fenilo no sustituido o 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 3-bromo-4-fluoro-fenilo, 3-bromo-2-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2-5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo o 4-

trifluorometil-fenilo y con particular preferencia fenilo no sustituido,

R^{10} y R^{11} pueden ser iguales o distintos entre sí y representan C_{1-6} -alquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido, o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido, al menos monosustituido y preferiblemente C_{1-6} -alquilo, saturado no sustituido o al menos monosustituido y con particular preferencia CH_3 ,

o R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_n$ siendo n un número entero de 3 a 6 o $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, preferiblemente $(CH_2)_n$ con $n = 4$ ó 5 ,

R^{12} representa H, COR^{22} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, preferiblemente H, C_{1-6} -alquilo o arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno,

R^{13} representa H, COR^{14} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo, o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, y preferiblemente representa H, C_{1-6} -alquilo o arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno, con particular preferencia H,

R^{14} representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, preferiblemente representa C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno,

R^{15} representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno

de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno, preferiblemente representa C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno,

R¹⁶ representa H, CO(R¹⁷), C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno, o preferiblemente representa H, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno, o CO(R¹⁷), con particular preferencia H o CO(R¹⁷),

R¹⁷ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno, preferiblemente C₁₋₆-alquilo, un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, y con particular preferencia un radical fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi,

R¹⁸ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo, o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno, preferiblemente representa C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un C₁₋₂-alquileno o un radical fenilo o naftilo, eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, o C₁₋₃-alcoxi, con particular preferencia fenilo sustituido, eventualmente con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi,

R²⁰ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-

alquilenos, preferiblemente representa H, C₁₋₆-alquilo, un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos, o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, o C₁₋₃-alcoxi y con particular preferencia representa H o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi,

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

R²² representa H, NHHN₂, NHR¹⁸, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo, heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos y preferiblemente representa H, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos, NHHN₂, NHR¹⁸ o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo o C₁₋₃-alcoxi y con particular preferencia representa NHHN₂ o NHR¹⁸, o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, o C₁₋₃-alcoxi y con especial preferencia NHHN₂ o NHR¹⁸,

y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y/o las bases correspondientes y/o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables, con excepción de los racematos de los compuestos en los cuales R¹ representa CH(R⁹)N(R¹⁰)(R¹¹) y R² representa OR¹² y se cumple alguna de las siguientes condiciones:

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo, 2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, benzo-1,3-dioxol, 4- CH_3OCO -fenilo o 2-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_5$, o

R^3 a R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo, 4-metoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-hidroxi-2,3-di-ter-butilfenilo, 2,3-dihidrobenzodioxano, 4-nitrofenilo, o benzo-1,3-dioxol y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, o

R^3 a R^8 y R^{12} representan hidrógeno, R^9 representa 4-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_4$ o

R^3 representa $\text{CO}(\text{OR}_{20})$, R^4 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, R^9 representa fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, p-benzaldehído, y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_5$ y R^{20} representa CH^3 , o

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, R^9 representa fenilo y cada uno de R^{10} y R^{11} representan CH^3 , C_2H_5 o $n\text{-C}_3\text{H}_7$, o

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

R^3 hasta R^5 , R^7 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, R^6 representa Br, R^9 representa fenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_5$, o

R^3 hasta R^5 , R^7 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, R^6 representa Br, R^9 representa 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilfenilo y R^{10} y R^{11}

en conjunto representan $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, o

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

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo o 4-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_5$, como clorhidrato, o

R^3 representa $\text{CO}(\text{OR}^{20})$, R^4 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo, R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_5$ y R^{20} representa CH_3 , como clorhidrato, o

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, R^9 representa tiofeno, R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, o

R^3 hasta R^8 representa hidrógeno, R^{12} representa CH_3 , R^9 representa tiofeno, 4-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$,

y los enantiómeros del compuesto de la fórmula general I, en que R^1 representa $\text{CH}(\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ y R^2 representa OR^{12} , R^3 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo, y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_5$,

estando también exceptuados los racematos de los compuestos en que R^1 representa OR^{12} y R^2 representa $\text{CH}(\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ y se cumplen las siguientes condiciones:

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, R^9 representa fenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo o 4-bromofenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_5$, o

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo o 2-nitrofenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, o

R^3 , R^4 , R^6 , R^8 , y R^{12} representan H, R^5 y R^7 representan sendos radicales CH_3 , R^9 representa fenilo o 4-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_5$, o

R^3 hasta R^6 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, R^7 representa CH_3 , R^9 representa 4-metoxifenilo o fenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_5$, o

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

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

R^3 , R^4 , R^6 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, cada uno de R^5 y R^7 representa CH_3 , R^9 representa 4-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, o

R^3 hasta R^8 , R^{12} representan nitrógeno, R^9 representa fenilo, y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, como clorhidrato.

Bajo la definición de radical alquilo se entienden preferiblemente radicales hidrocarburos al menos mono sustituidos con halógeno, C, CF_3 y OH, con particular preferencia con F, Cl, Br u OH. Si éstos contienen más de un sustituyente los mismos pueden ser iguales o distintos entre

sí. Los radicales alquilo pueden ser ramificados, no ramificados o cíclicos. Se prefieren particularmente como radicales alquilo metilo, etilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, heptilo, nonilo o decanilo.

Bajo la definición de radical arilo se entiende radicales fenilo o naftilo preferiblemente al menos monosustituídos con OH, halógeno, preferiblemente F, Br o Cl, CF₃, CN, o C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi o fenilo. Los radicales fenilo sustituidos o no sustituidos también pueden estar condensados con otros ciclos. Se prefieren particularmente como radicales arilo 2- o 3- o 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 4-ter-butilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo 4-cianofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-dicloropfenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2- o 3- o 4-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2- o 3- o 4-metilfenilo, 3-fenoxifenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, o 3,4,5-trimetoxifenilo.

Bajo la definición del radical heteroarilo se entienden compuestos aromáticos que tienen al menos un heteroátomo como preferiblemente nitrógeno y/u oxígeno y/o azufre con particular preferencia nitrógeno y/u oxígeno y que preferiblemente pueden estar sustituidos con halógeno, CN, CF₃

u/o H. Se prefieren particularmente como radical heteroarilo un radical tiofeno, pirrolilo o furfurilo no sustituido o sustituido.

Se prefieren particularmente las siguientes bases de Mannich de 1-naftol y de 2 naftol:

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

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

4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxi-hidrazida

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

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

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

[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-otolilamida

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-metoxi-naftalen-2-ol

5-(Dimetilaminofenilmetil)-6-hidroxi-naftalen-1-carboxílico

4-(Dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-7-metoxi-naftalen-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

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 hidrazida

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

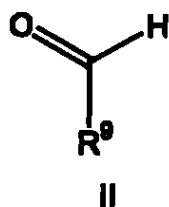
6-Bromo-1-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-naftalen-2-ol

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

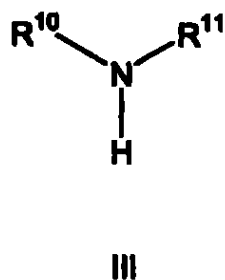
7-Metoxi-1[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-naftalen-2-ol
 6-Metoxi-1-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-naftalen-2-ol
 4-Cloro-2-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-naftalen-1-ol
 6-Bromo-1-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-naftalen-2-ol
 6-Metoxi-1-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-naftalen-2-ol
 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
 {[2-(4-Metoxibenciloxi)-naftalen-1-il]-fenilmetil}-
 dimetilamina
 4-Metoxibenzoato de 1-(dimetilaminofenilmetil)-naftalen-2-ilo
 2-Clorobenzoato de 1-(dimetilaminofenilmetil)-naftalen-2-il
 1-(Morfolin-4-il-fenilmetil)-naftalen-2-ol
 1-(Fenilpiperidin-1-il-metil)-naftalen-2-ol
 2-[(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il-metil]-naftalen-1-ol

Otro objeto de la invención son procedimientos para la preparación de bases de Mannich de 1-naftol y de 2-naftol sustituidos de la fórmula general I, en donde R^{12} representa H, y R^1 hasta R^{11} , R^{11} hasta R^{18} y R^{20} a R^{22} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y se caracterizan porque se hacen reaccionar compuestos aldehídicos aromáticos, compuestos aldehídicos heteroaromáticos y/o compuestos

aldehídicos alifáticos de la fórmula general II

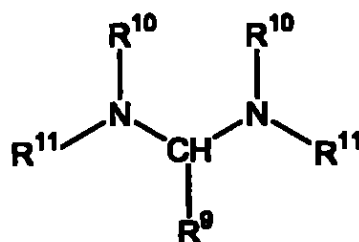


en que R^9 tiene el significado según la fórmula general I, en solución, preferiblemente en un solvente orgánico y con particular preferencia en tolueno, en presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio o anhídrido bórico, preferiblemente a una temperatura de -10 hasta $+110^\circ\text{C}$ con aminas secundarias de la fórmula general III,



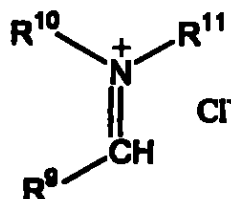
en que R^{10} y R^{11} tienen los significados según la fórmula general I,

para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



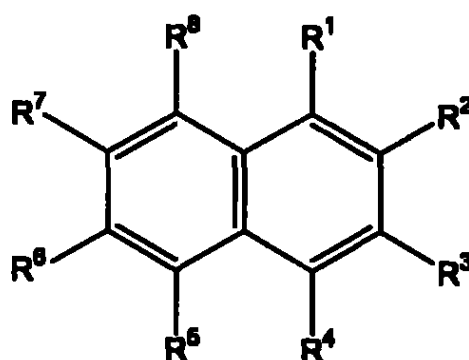
IV

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



V

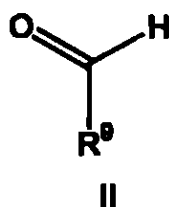
y estas sales de iminio de la fórmula general V sin ulterior purificación, en solución, preferiblemente en acetonitrilo se hacen reaccionar con compuestos de naftol sustituidos y/o no sustituidos de la fórmula general VI



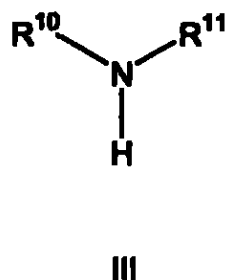
VI

en donde $R^1 = H$ y $R^2 = OH$ o $R^1 = OH$ y $R^2 = H$ y R^3 hasta R^8 , R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen significados indicados para la fórmula general I, y los compuestos resultantes de 1 y 2-naftol de la fórmula general I, en que R^{12} representa H y 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, y se purifican por extracción y se aíslan por métodos convencionales.

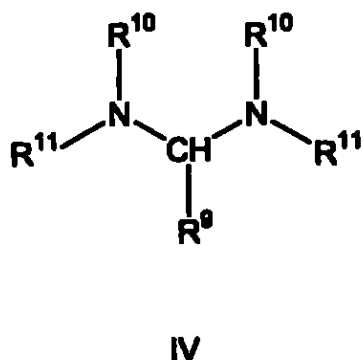
Otro objeto de la presente invención también es un procedimiento de preparación de bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituido de la fórmula general I, en que R^{12} representa COR^{22} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-10} -alquileo y los radicales R^1 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados según la fórmula general I que se caracteriza porque compuestos aldehídicos aromáticos, compuestos aldehídicos heteroaromáticos, compuestos aldehídicos alifáticos de la fórmula general II



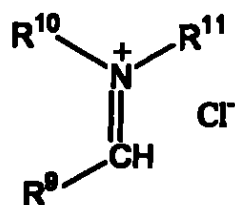
en que R^9 tiene el significado indicado para la fórmula general I, se hacen reaccionar en solución en solvente orgánico, con particular preferencia en tolueno en presencia de una base preferiblemente carbonato de potasio, anhídrido bórico, preferiblemente a una temperatura de -10 hasta $+110^\circ\text{C}$ con aminas secundarias de la fórmula general III



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

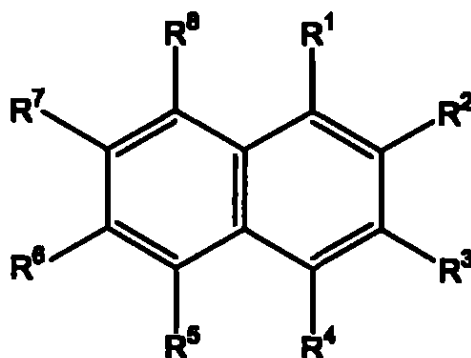


y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con cloruro de ácido, preferiblemente con cloruro de acetilo, en un solvente absoluto, preferiblemente éter dietílico para dar sales de iminio de la fórmula general V,



V

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



VI

en que R^1 representa H y R^2 representa OH o R^1 representa OH y R^2 representa H y R^3 hasta R^8 , R^{13} hasta R^{18} , y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y

los compuestos resultantes de la fórmula general VI en que R^1 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y R^2 representa HO o R^1 representa O y R^2 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y R^3 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados según la fórmula general I, en solución, preferiblemente dimetilformamida, se hacen reaccionar en solución con compuestos de la fórmula general $XR^{12'}$, en que X representa Cl, Br o I, preferiblemente Cl y $R^{12'}$ representa COR^{22} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, preferiblemente C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno en presencia de una base, preferiblemente trietilamina o butilato terciario de potasio, 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 resultantes en donde R^{12} representa COR^{22} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo, heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, preferiblemente C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno, y los radicales R^1 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{18} , R^{20} hasta R^{22} tienen los significados según la fórmula general I se purifican por filtración, particularmente por filtración a través de una resina secuestradora, con particular preferencia por filtración a través de tris(2-aminoetil)amina ligada a polímero (Novabiochen, Bad Soden) y/o 3-(3-mercaptofenil)-propanamidometilpoliestireno (Argonaut, Muttenz, Suiza).

Preferiblemente la síntesis de las bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituido de la presente invención se lleva a cabo en una instalación automática de la empresa Zymark según las figuras 1 y 2 que se describen más abajo.

Los compuestos de la fórmula general I pueden hacerse reaccionar para su salificación con ácido fisiológicamente tolerables, preferiblemente con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico en forma convencional. Preferiblemente la salificación se lleva a cabo en un solvente, con particular preferencia en éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona y/o butanona. Con particular preferencia la salificación se lleva a cabo con trimetilclorosilano en metiletilcetona.

Las bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidas de la presente invención de la fórmula general I son toxicológicamente inocuas y por lo tanto constituyen sustancias activas farmacéuticas adecuadas.

En consecuencia otro objeto de la presente invención también son medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una base de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituida de la fórmula general I y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes. Preferiblemente el medicamento puede contener como sustancia activa una mezcla de enantiómeros de

al menos una base de Mannich de 1-naftol y/o 2-naftol sustituida de la fórmula general I en donde la mezcla de los enantiómeros preferiblemente no se encuentra en proporciones equimolares. Con particular preferencia la proporción relativa de uno de los enantiómeros es de 5 a 45% y con especial preferencia 10 a 40 mol% con relación a la mezcla de enantiómeros.

Preferiblemente los medicamentos se utilizan 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 depresión y/o estados de shock y/o migraña y/o narcolepsia, y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndromes hipercinéticos.

La utilización del al menos uno de las bases de Mannich de 1-naftol y/o 2-naftol sustituida de la presente invención de la fórmula general I para la preparación de un medicamento 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 de shock y/o migrañas y/o narcolepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndromes hipercinéticos, también constituye un objeto de la presente

invención.

Para la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se utilizan además de al menos una base de Mannich de 1-naftol y/o de 2-naftol sustituida de la fórmula general I, vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La elección de los excipientes depende de la vía de aplicación del medicamento por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y en los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes y para la aplicación parenteral tópica e inhalativa las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y sprays|.

Las bases de Mannich de 1-naftol y/o 2-naftol de la presente invención de la fórmula general I en un depósito en forma disuelta un emplasto, eventualmente con agregado de sustancias que favorecen la penetración por la piel, constituyen modalidades de aplicación percutáneas adecuadas. De las formas de preparación orales o percutáneas los compuestos de la presente invención de la fórmula general I pueden ser liberados en forma retardada.

La cantidad de sustancia activa aplicada al paciente varía en dependencia del peso y del paciente, de tipo de aplicación, la indicación y la severidad de la enfermedad.

Ensayos farmacológicos

1.) Ensayos in vitro

El ensayo extendido de eficacia de las bases de Mannich de 1-naftol y/o 2-naftol de la presente invención se efectúa por los métodos de exploración habituales de alto rendimiento, que están descritos en John P. Devlin, High Throughput Screening, 1997, Marcel Dekker Inc. que se agrega a la presente como referencia y se considera que constituye parte de la presente descripción.

La eficacia de las bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol de la presente invención se determina particularmente por su afinidad a las familias de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), a los receptores α -adrenérgicos y receptores opioides.

2.) Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el ratón

La investigación más detallada del efecto analgésico se llevó a cabo en el Writhing inducido por fenilquinona en el ratón (modificado por I.C.Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)). Se usaron ratones NMRI macho de 25 a 30 g de peso. Grupos de 10 animales por cada dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa de la sustancia de ensayo 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02% de fenilquinona (Fenilbenzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y almacenaje en baño maría a 45°C) por vía intraperitoneal. Los animales

fueron colocados individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador a tecla se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por el dolor (la así denominada reacción de Writhing = aplastamiento de cuerpo con extensión de las extremidades anteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizaron animales que solamente recibieron solución fisiológica de cloruro de sodio.

Las sustancias fueron ensayadas en la dosis normalizada de 10 mg/kg. La inhibición de la reacción de Writhing por una sustancia fue calculada por la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \left[\frac{\text{Reacción de Writhing en animales tratados}}{\text{Reacción de Writhing sobre control}} \times 100 \right]$$

La invención será ilustrada a continuación por los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos:

Instrucciones generales de síntesis para la preparación de los compuestos de amina de la fórmula general IV:

Instrucción de síntesis general 1:

A 2,7 equivalentes de una solución al 40% de la correspondiente amina secundaria de la fórmula general III se agregó lentamente por gotas y bajo agitación a 20°C 1,0

equivalente del correspondiente compuesto aldehídico aromático, heteroaromático o alifático de la fórmula general II. Luego se siguió agitando la solución otros 30 minutos a 80°C, se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 0,57 equivalente de carbonato de potasio. Se formaron así dos fases que se separaron entre sí, extrayéndose la fase acuosa tres veces con sendas porciones de 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre carbonato de potasio y se eliminó el solvente. Los compuestos de amina resultantes de la fórmula general IV fueron luego utilizados sin ulterior purificación en las siguientes reacciones.

Instrucción general de síntesis 2:

A una solución de 1,0 equivalente del correspondiente compuesto aldehídico aromático, heteroaromático o alifático de la fórmula general II en 80 ml de tolueno absoluto se agregaron 1,6 equivalentes de anhídrido bórico. Luego se agregó una solución de 2,4 equivalentes de una amina secundaria de la fórmula general III en 85 ml de tolueno absoluto bajo fuerte agitación. El comienzo de la reacción puede reconocerse por un apreciable aumento de temperatura. Luego se siguió agitando la solución de reacción otras dos horas a una temperatura de 45 a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente se eliminó el exceso de anhídrido bórico y se separó el filtrado del solvente. Los compuestos de amina resultantes de la fórmula general IV fueron utilizados sin

ulterior purificación en las reacciones siguientes.

Instrucción general de síntesis para la preparación de sales de iminio de la fórmula general V:

Instrucción general de síntesis 3:

Una solución de 1,0 equivalente de cloruro de acetilo en eter dietílico absoluto fue agregada lentamente y por gotas bajo agitación a 1,0 equivalente de una solución o suspensión enfriada con hielo de un compuesto de amina de la fórmula general IV y preparada por la instrucción general de síntesis 1 ó 2. Luego se siguió agitando la mezcla de reacción durante la noche a aproximadamente 20°C. Se produjo así un precipitado que fue filtrado por succión bajo atmósfera de nitrógeno y que luego fue secado bajo vacío de bomba de aceite. Las sales de iminio resultantes de la fórmula general V fueron utilizadas sin ulterior purificación en las reacciones siguientes.

Instrucción general de síntesis para la síntesis de bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol de la fórmula general I:

Instrucción general de síntesis 4:

La síntesis de las bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol de la presente invención se lleva a cabo en una instalación automática de la empresa Zymark según las figuras 1 ó 2:

La figura 1 comprende una estación taponadora (referencia 1) para tapar los tubitos de reacción, un robot 1 (referencia 2) y un robot 2 (referencia 3), en donde el robot 1 desplaza los tubitos de reacción y el robot 2 agrega por pipeteado los

reactivos a los tubitos de reacción, un bloque de reactor termostatizable (referencia 4), bloques agitadores (referencia 5) y una estación de filtración (referencia 6) en la cual se filtra la solución de reacción.

La figura 2 también comprende un robot 1 (referencia 1) y un robot 2 (referencia 2) en donde ambos robot conducen la suficiente con los productos de reacción a las diversas estaciones. Estas estaciones son un agitador Vortexer (referencia 3) para mezclar las muestras y agregar soluciones o solventes dosificados, un reactor giratorio (figura 4) para mezclar las muestras, una estación de detección de fase (referencia 5) para detectar la entrefase y separar las fases y una estación (referencia 6) para secar los productos de reacción mediante cartuchos de sal.

Para la síntesis un tubito de fondo redondo de vidrio (diámetro 16 mm, longitud 125 mm), provisto de rosca fue equipado manualmente con un agitador y obturado en la estación taponadora (referencia 1) según la figura 1 con una tapa de rosca con diafragma. El tubito fue colocado por el robot 1 (referencia 2) en el bloque de reactor termostatizado a 25°C. El robot 2 (referencia 3) agregó luego por pipeteado y sucesivamente los siguientes reactivos:

- 1.) 1 ml de una solución 0,1 M 1-naftol o 2-naftol o un compuesto de 1-naftol o 2-naftol sustituido de la fórmula general IV y 14 µl de trietilamina en acetonitrilo.

2.) 1,2 ml de una solución 0,1 M de una sal de iminio de la fórmula general V en acetonitrilo.

Las sales de iminio fueron preparadas según se indica en los siguientes ejemplos. Luego la solución de reacción fue agitada durante 960 minutos a 90°C en uno de los bloques agitadores (referencia 5). Luego se filtró la solución de reacción en la estación de filtración (referencia 6).

La gradilla con los tubitos fue luego colocada manualmente en una estación de procesamiento automático según la figura 2. Allí en un agitador Vortexer (referencia 3) se agregaron 2 ml de agua y 2 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se ajusta a pH 1 con solución diluida de ácido clorhídrico al 5%. En el reactor giratorio (referencia 4) se mezcló luego intensamente durante 10 minutos y por lenta disminución de la rotación se formó una interfase bien definida. Esta interfase fué detectada ópticamente en la estación detectora de fase (referencia 5) y se separó la fase acuosa por pipeteado. En la etapa siguiente se agregaron 2 ml de acetato de etilo a la fase acuosa y se ajustó a pH 11 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se mezcló luego nuevamente intensamente en el reactor de rotación (referencia 4) y después se separó la fase orgánica por pipeteado. En la etapa siguiente nuevamente se agregaron 1,5 ml de acetato de etilo a la fase acuosa, Se agitó la solución, se centrifugó y se separó la fase orgánica por pipeteado. Las fases orgánicas

reunidas fueron secadas sobre 2,4 g de MgSO_4 (granulado). El solvente se eliminó en una centrífuga al vacío.

Especificación general de síntesis de bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol alquiladas de la fórmula general I:

Especificación general de síntesis 5:

Una solución de 1,0 equivalente de bases de Mannich de 1-naftol y/o 2-naftol de la fórmula general I con $\text{R}^{12} = \text{H}$ en N,N-dimetilformamida absoluta se trató durante 15 minutos con 1,0 equivalente de butilato terciario de potasio, luego se adicionó 1,0 equivalente de reactivo de alquilación ($\text{R}^{12}\text{-Hal}$) y se siguió agitando durante 24 horas a aproximadamente 20°C . Luego se agregaron 3,0 equivalentes de 3-(3-mercaptofenil)-propanamidometilpoliestireno, se dejó reaccionar otras 3 horas, se separó por filtración de la resina PS y se concentró el filtrado al vacío. Se disolvió el residuo resultante en una mezcla 1:1 de diclorometano/agua se agitó durante 30 minutos, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con sendas porciones de 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente.

Especificación general de síntesis de bases de Mannich de 1-

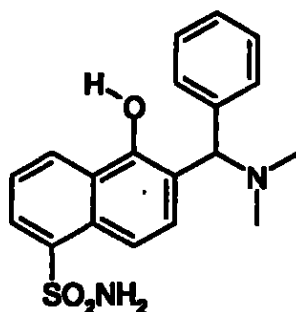
naftol y 2-naftol aciladas de la fórmula general I:

Especificación general de síntesis 6:

Una solución de 1,0 equivalente de bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol de la fórmula general I con $R^{12} = H$ en N,N-dimetilformamida absoluta se trató durante 15 minutos con 1,0 equivalente de butilato terciario de potasio, luego se agregó 1,0 equivalente de reactivo de acilación ($R^{12}-Hal$) y se siguió agitando durante 24 horas a aproximadamente 20°C. Luego se agregaron 3,0 equivalentes de tris(2-aminoetil)amina, ligada a polímero, se dejó reaccionar otras 3 horas, se separó por filtración de la resina PS y se concentró el filtrado al vacío. Se disolvió el residuo resultante en una mezcla de diclorometano/agua 1:1, se agitó durante 30 minutos, se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída tres veces con sendas porciones de 20 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente.

•
Síntesis de bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol de la fórmula general I.

Ejemplo 1:



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

Etapa 1.

Cloruro de benciliden-dimetil-amonio

La reacción de 32,0 ml (0,213 mol) de solución de dimetilamina y 8,0 ml (0,079 mol) de benzaldehído según la instrucción de síntesis general I y reacción subsiguiente con 4,7 ml (0,079 mol) de cloruro de acetilo según la especificación general de síntesis 3 dio 9,5 g (70,7% del rendimiento teórico) de cloruro de benciliden dimetilamonio.

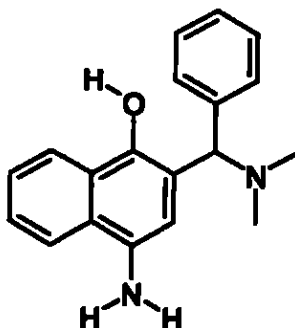
2. Etapa

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

La preparación se hizo según la especificación general de síntesis 4 a partir de 5-hidroxi-1-naftalensulfonamida y cloruro de benciliden-dimetilamonio.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 356,45 g/mol, masa hallada M+H=357,3 g/mol.

Ejemplo 2:

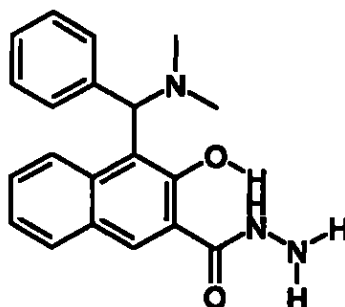


4-Amino-2-(dimetilaminofenilmetil)-naftalin-1-ol

La preparación se hizo según la especificación general de síntesis 4 a partir de 1-amino-4-naftol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el Ejemplo 1.

La verificación de la estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 292,38 g/mol, masa hallada M+H 293,8.

Ejemplo 3



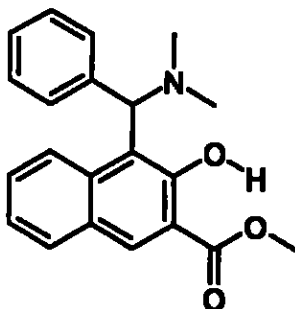
Hidracida de ácido 4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-

naftalen-2-carboxílico.

La preparación se hizo según la especificación general de síntesis 4 a partir de hidracida de ácido 2-hidroxi-3-naftoico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado conforme al Ejemplo 1.

La verificación de la estructura se hizo mediante ESI-MS : masa calculada 335,41 g/mol, masa hallada M+H = 336,3.

Ejemplo 4:

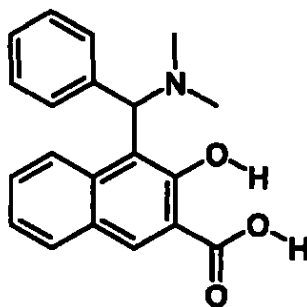


4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-4-carboxilato de metilo

La preparación se hizo según la especificación general de síntesis 4 a partir de 3 hidroxi-2-naftoato de metilo y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 1.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 335,41 g/mol, Masa hallada $M+H = 336,5$.

Ejemplo 5:

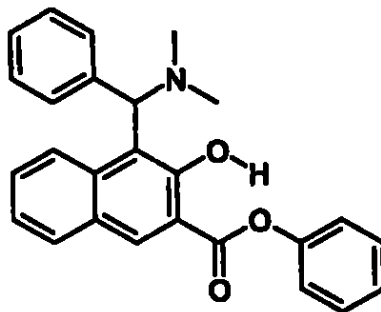


Acido-4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de ácido-2-hidroxi-3-naftoico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 1.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 321,38 g/mol, masa hallada $M+H = 322,2$.

Ejemplo 6:

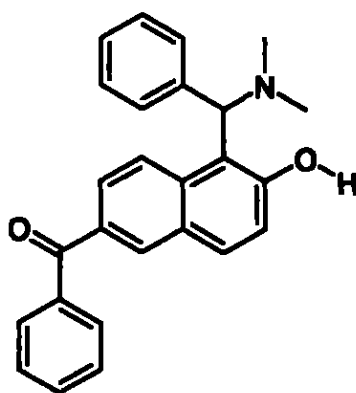


4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxilato de fenilo.

La preparación se hizo conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-hidroxi-3-naftoato de fenilo y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el Ejemplo 1.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 397,48 g/mol, Masa hallada M+H = 398,2.

Ejemplo 7:



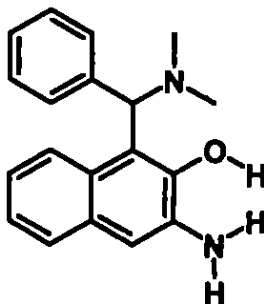
[5-(dimetilaminofenilmetil)-6-hidroxi-naftalen-2-il]-fenil-metanona

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de 6-benzoil-2-naftol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 1.

41 ~~42~~

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 381,48 g/mol, Masa hallada $M+H = 382,2$.

Ejemplo 8:

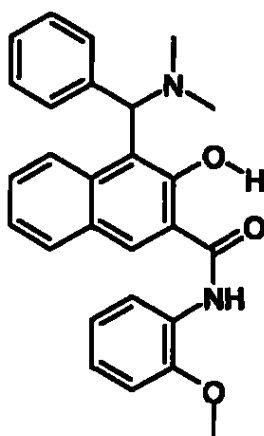


3-amino-1-(dimetilaminofenilmetil)-naftalen-2-ol

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de 3-amino-2-naftol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 1.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 292,38 g/mol, Masa hallada $M+H = 293,3$; $M+H-NMe_2 = 49,3$.

Ejemplo 9:

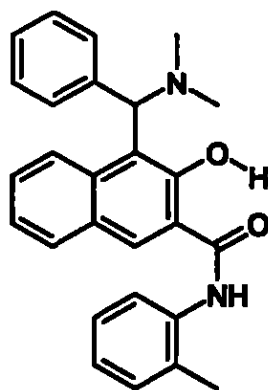


(2-metoxi-fenil)-amida de ácido 4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico.

La preparación se hizo según la especificación general de síntesis 4 a partir de 3-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2-naftalencarboxamida y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el Ejemplo 1.

La verificación de la estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 426,52 g/mol, Masa hallada M+H = 427,0.

Ejemplo 10:

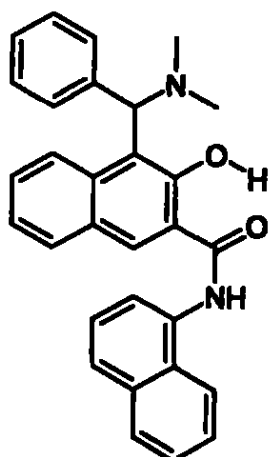


o-tolilamida de ácido 4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de 3-hidroxi-N-(o-tolil)-2-naftalencarboxamida y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado conforme al Ejemplo 1.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS, masa calculada 410,52 g/mol, masa hallada M+H = 412,0.

Ejemplo 11:

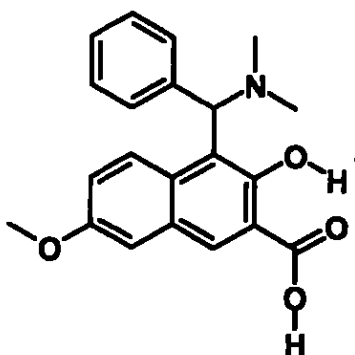


Naftalen-1-ilamida de ácido 4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de 3-hidroxi-N-(naftil)-2-naftalencarboxamida y cloruro de benciliden-dimetilamonio preparado según el Ejemplo 1.

La verificación de la estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 446,55 g/mol, masa hallada $M+H = 447,8$.

Ejemplo 12:

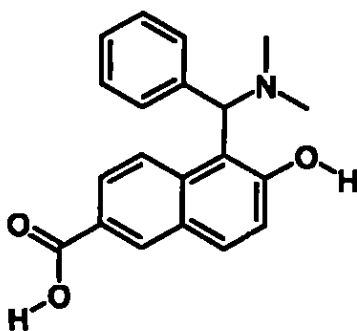


Acido 4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-7-metoxi-naftalen-2-carboxílico.

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de ácido-3-hidroxi-7-metoxi-2-naftoico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado conforme al Ejemplo 1.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 351,41 g/mol, Masa hallada M+H = 352,3.

Ejemplo 13:



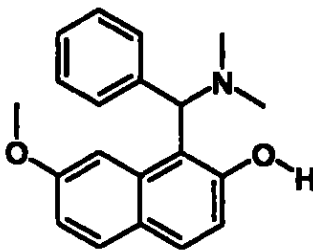
Acido 5-(dimetilaminofenilmetil)-6-hidroxi-naftalen-2-

carboxílico

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftoico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el Ejemplo 1.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 321,38 g/mol, Masa hallada M+H = 322,1.

Ejemplo 14:

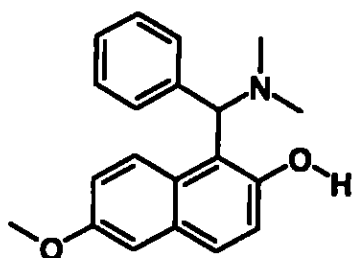


1-(dimetilaminofenilmetil)-7-metoxinaftalen-2-ol

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de 7-metoxi-2-naftol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el Ejemplo 1.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 307,36 g/mol, masa hallada M+H = 308,4.

Ejemplo 15

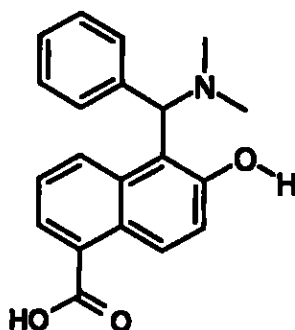


1-(dimetilaminofenilmetil)-6-metoxinaftalen-2-ol

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de 6-metoxi-2-naftol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 307,4 g/mol, masa hallada $M+H = 308,3$.

Ejemplo 16:



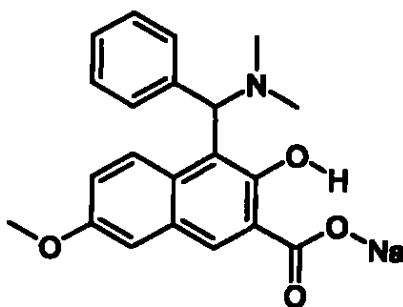
Acido 5-(dimetilaminofenilmetil)-6-hidroxinaftalen-2-carboxílico

La preparación se hizo conforme a la especificación general de

síntesis 4 a partir de ácido 6-hidroxi-1-naftoico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado conforme al Ejemplo 1.

La verificación de la estructura se hizo mediante ESI-MA: Masa calculada 321,38 g/mol, masa hallada $M+H = 322,2$.

Ejemplo 17:

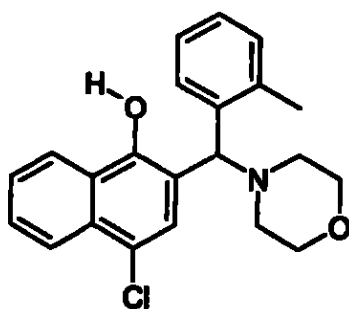


4-(dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-7-metoxinaftalen-2-carboxilato de sodio.

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de la sal sódica de ácido 3-hidroxi-7-metoxi-2-naftoico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado conforme al Ejemplo 1.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 373,39 g/mol, masa hallada $M+H-Na = 352,0$.

Ejemplo 18:



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

1. Etapa

Cloruro de 4-(2-metil-benciliden)-morfolinio-4

La reacción de 8,5 g (0,100 mol) de morfolina y 7,0 g (0,050 mol) de 2-metoxibenzaldehído conforme a la especificación general de síntesis 2 y reacción siguiente con 3,9 g (0,050 mol) de cloruro de acetilo conforme a la especificación general de síntesis 3 dio 7,1 g (58% del rendimiento teórico) de cloruro de 4-(2-metil-benciliden)-morfolinio-4.

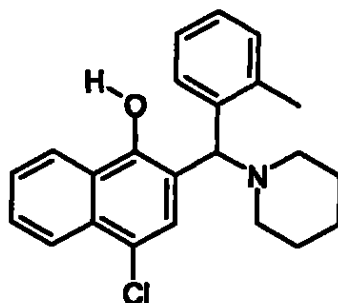
2. Etapa

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

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de 4-cloro-1-naftol y cloruro de 4-(2-metil-benciliden)-morfolinio-4.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 367,88 g/mol, masa hallada M+H = 368,1.

Ejemplo 19:



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

1. Etapa

Cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio

La reacción de 9,5 ml (0,096 mol) de piperidina y 4,7 ml (0,040 mol) de 2-metilbenzaldehído según la especificación general de síntesis 2 y reacción siguiente con 2,4 ml (0,040 mol) de cloruro de acetilo conforme a la especificación general de síntesis 3 dio 5,8 g (65% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio.

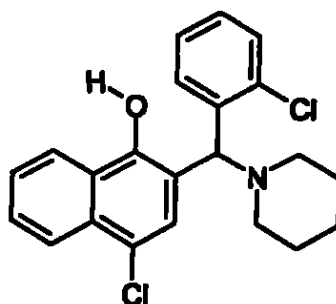
2. Etapa

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

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio y 4-cloro-1-naftol.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 365,91 g/mol, masa hallada $M+H = 366,2$.

Ejemplo 20:



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

1. Etapa

Cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio

La reacción de 8,5 g (0,100 mol) de piperidina y 7,0 g (0,050 mol) de 2-clorobenzaldehído conforme a la especificación general de síntesis 2 y reacción siguiente con 3,9 g (0,050 mol) de cloruro de acetilo conforme a la especificación general de síntesis 3 dio 7,1 g (58% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio."

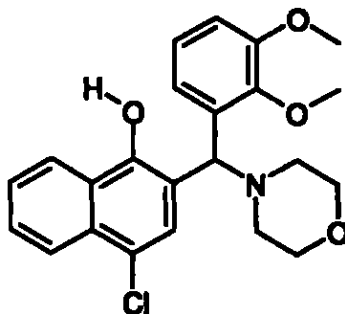
2. Etapa

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

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio y 4-cloro-1-naftol.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 386,32 g/mol, masa hallada M+H = 386,1.

Ejemplo 21:



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

1. Etapa

Cloruro de 4-(2,3-dimetoxi-benciliden)-morfolinio-4

La reacción de 7,3 ml (0,084 mol) de morfolina y 5,8 g (0,035

mol) de 2,3-dimetoxibenzaldehído conforme a la especificación general de síntesis 2 y reacción siguiente con 2,1 ml (0,035 mol) de cloruro de acetilo conforme a la especificación general de síntesis 3 dio 5,6 g (59% del rendimiento teórico) de cloruro de 4-(2,3-dimetoxi-benciliden)-morfolinio-4.

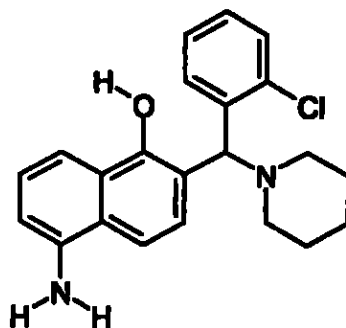
2. Etapa

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

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de cloruro de 4-(2,3-dimetoxi-benciliden)-morforlinio-4 y 4-cloro-1-naftol.

La verificación estructural se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 413.91 g/mol, masa hallada M+H = 414,0.

Ejemplo 22:

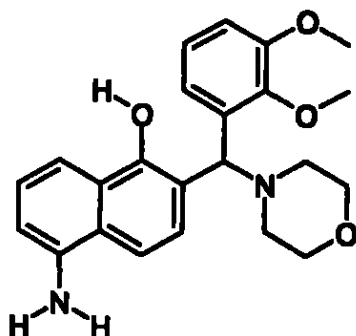


5-amino-2-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-naftalen-1-ol

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de cloruro de 5-amino-1-naftol y cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio preparado conforme al Ejemplo 20.

La verificación de esta estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 366,89 g/mol, masa hallada M+H = 367,4.

Ejemplo 23:



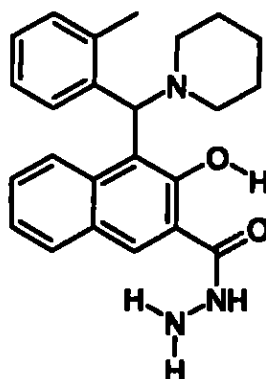
5-amino-2-[(2,3-dimetoxifenil)-morfolín-4-il-metil]-naftalen-1-ol

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de 5-amino-1-naftol y cloruro de 4-(2,3-dimetoxi-benciliden)-morfolinio-4, preparado conforme al Ejemplo 21.

La verificación de estructura se hizo mediante. ESI-MS: Masa

calculada 394,47 g/mol, masa hallada M+H = 395,1.

Ejemplo 24:



Hidrazida de 3-hidroxi-4-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-naftalen-2-carboxílico

1. Etapa

Cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio

La reacción de 9,5 ml (0,096 mol) de piperidina y 4,7 ml (0,040 mol) de 2-metilbenzaldehído según la especificación general de síntesis 2 y reacción siguiente con 2,4 ml (0,040 mol) de cloruro de acetilo conforme a la especificación general de síntesis 3 dio 5,8 g (65% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio.

2. Etapa

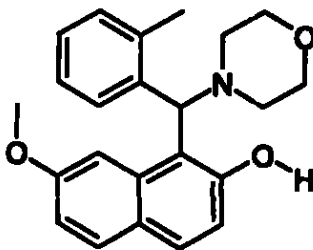
Hidrazida de ácido 3-hidroxi-4-(piperidin-1-il-p-tolilmetil)-

naftalen-2-carboxílico.

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio e hidracida de ácido 2-hidroxi-3-naftoico.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 389,5 g/mol, masa hallada M-H = 388,5.

Ejemplo 25:

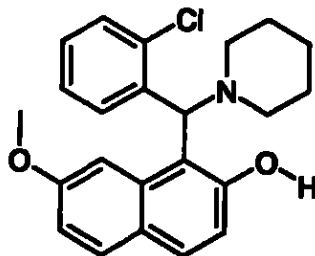


7-metoxi-1-(morfolín-4-il-o-tolilmetil)-naftalen-2-ol

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis de 4 a partir de 7-metoxi-2-naftol y cloruro de 4-(2-metil-benciliden)-morfolinio 4, preparado conforme al Ejemplo 18.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 389,41 g/mol, masa hallada M⁺H = 389,5.

Ejemplo 26:

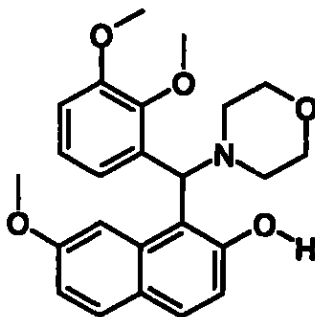


1-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-7-metoxi-naftalen-2-ol

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de 7-metoxi-2-naftol y cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio preparado conforme al Ejemplo 20.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 381,91, g/mol, masa hallada $M+H = 382,2$.

Ejemplo 27:

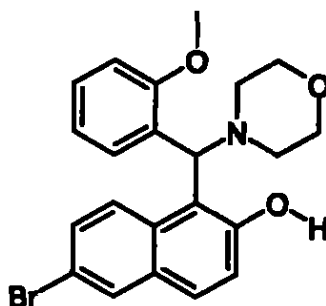


1-[(2,3-dimetoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-7-metoxi-naftalen-2-ol

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de 7-metoxi-naftol y cloruro de 4-(2,3-dimetoxi-benciliden)-morfolinio-4 preparado conforme al ejemplo 21.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 409,49 g/mol, masa hallada M+H = 409,9.

Ejemplo 28:



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

1. Etapa

Cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4.

La reacción de 18,8 ml (0,216 mol) de morfolina y 12,4 g (0,09 mol) de 2-metoxibenzaldehído según la especificación general de síntesis 2 y reacción siguiente con 5,3 ml (0,110 mol) de cloruro de acetilo conforme a la especificación general de síntesis 3 dio 7,61 g (38% del rendimiento teórico) de cloruro

de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4.

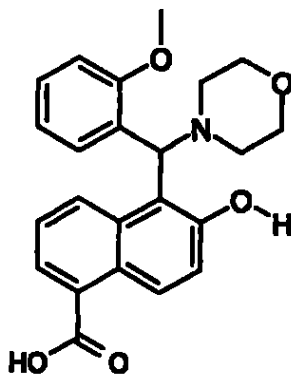
2. Etapa

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

La preparación se hizo conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4 y 6-bromo-2-naftol.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 428,33 g/mol, masa hallada M+H = 428,1/430,0.

Ejemplo 29:



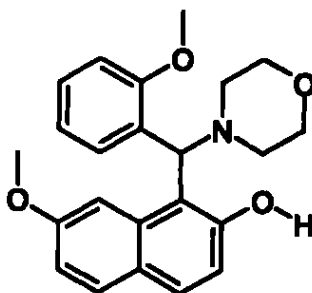
Acido 6-hidroxi-5-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-naftalen- 1-carboxílico.

La preparación se hizo por la especificación general de síntesis 4 a partir de ácido 6-hidroxi-1-naftoico y cloruro de

4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4 preparado conforme al Ejemplo 28.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 393,44 g/mol, masa hallada M+H = 394,1.

Ejemplo 30:

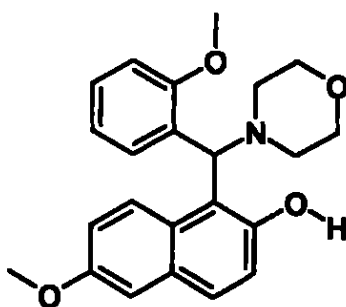


7-metoxi-1-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-naftalen-2-ol

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de 7-metoxi-2-naftol y cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4 preparado conforme al Ejemplo 28.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 379,46 g/mol, masa hallada M+H = 380,2.

Ejemplo 31:

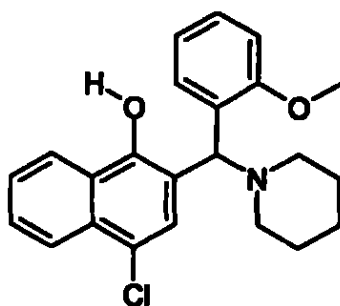


6-metoxi-1-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-naftalen-2-ol

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de 6-metoxi-2-naftol y cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4 preparado conforme al Ejemplo 28.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 379,46 g/mol, masa hallada M+H = 380,1.

Ejemplo 32:



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

1. Etapa

Cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio

La reacción de 18,4 g (0,216 mol) de piperidina y 25,9 g (0,090 mol) de 2-metoxibenzaldehído conforme a la especificación general de síntesis 2 y reacción siguiente con 5,3 ml (0,11 mol) de cloruro de acetilo conforme a la especificación general de síntesis 3 dio 13,4 g (62% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio.

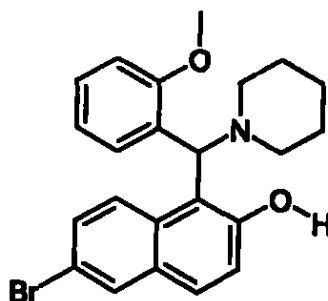
2. Etapa

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

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio y 4-cloro-1-naftol.

La verificación de estructura se hizo por ESI-MS: Masa calculada 381,91 g/mol, masa hallada M+H-piperidina = 297,2.

Ejemplo 33:

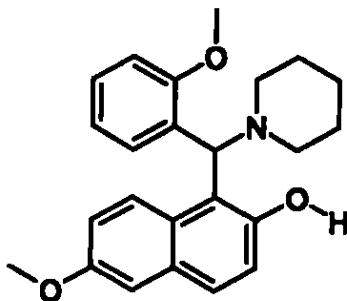


6-bromo-1-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-naftalen-2-ol

La preparación se hizo conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 6-bromo-2-naftol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio preparado conforme al Ejemplo 32.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 426,36 g/mol, masa hallada M+H = 426,1/428,2.

Ejemplo 34:



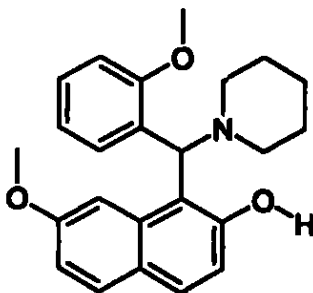
6-metoxi-1-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-naftalen-2-ol

A

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de 6-metoxi-2-naftol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio preparado conforme al Ejemplo 32.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 377,49 g/mol, masa hallada M+H = 378,2.

Ejemplo 35:



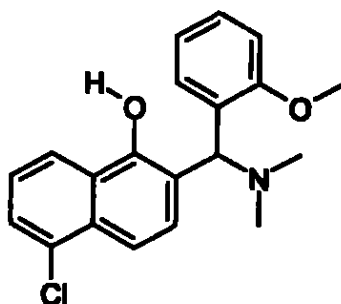
7-metoxi-1-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-naftalen-2-ol

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de 7-metoxi-2-naftol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio preparado conforme al Ejemplo 32.

La verificación de estructura se hizo mediante, ESI-MS: Masa

calculada 377,49 g/mol, masa hallada $M+H = 378,2$.

Ejemplo 36:



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

1. Etapa

Cloruro de (2-metoxi-benciliden)-dimetil-amonio

La reacción de 17,0 ml (0,135 mol) de solución de dimetilamina y 6,8 ml (0,050 mol) de 2-metoxibenzaldehído conforme a la especificación general de síntesis 1 y reacción siguiente con 3,0 ml (0,050 mol) de cloruro de acetilo conforme a la especificación general de síntesis 3 dio 4,8 g (48% del rendimiento teórico) de cloruro de (2-metoxi-benciliden)-dimetil-amonio.

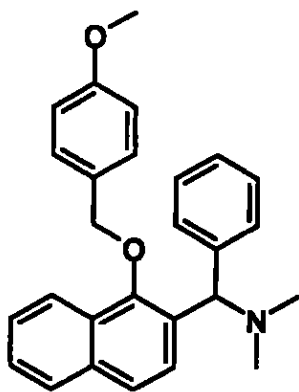
2. Etapa

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

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de cloruro de (2-metoxi-benciliden)-dimetil-amonio y 5-cloro-1-naftol.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 341,84 g/mol, masa hallada $M+H-NMe_2 = 297,2$.

Ejemplo 37:



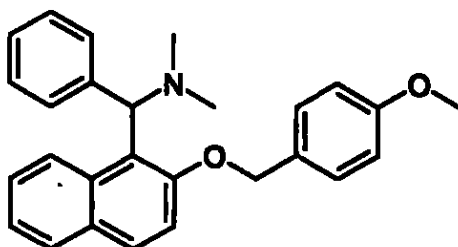
{[1-(4-metoxi-benciloxi)-naftalen-2-il]-fenilmetil}-
dimetilamina

La preparación se hizo conforme a las especificaciones generales de síntesis 4 y 5 a partir 1-naftol, cloruro de benciliden-dimetil-amonio y cloruro de 4-metoxibencilo.

La verificación de estructura se hizo mediante ^{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_t); 75,85 (C_s); 69,46; 55,38; 44,82 (C_p).

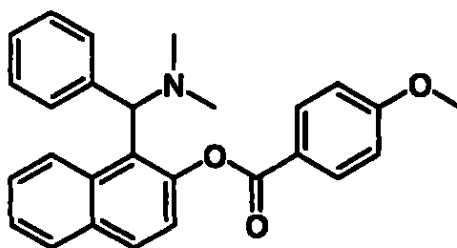
Ejemplo 38:



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

La preparación se hizo por las especificaciones generales de síntesis 4 y 5 a partir de 2-naftol, cloruro de benciliden-dimetil-amonio y cloruro de 4-metoxibencilo. La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 397,52 g/mol, masa hallada $M+H = 398,0$.

Ejemplo 39:

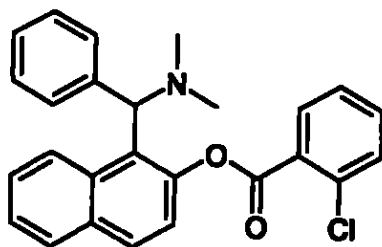


4-metoxibenzoato de 1-(dimetilaminofenilmetil)-naftalen-2-ilo

La preparación se hizo conforme a las especificaciones generales de síntesis 4 y 6 a partir de 2-naftol, cloruro de benciliden-dimetil-amonio y cloruro de 4-metoxibenzoílo.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 411,51 g/mol, masa hallada $M+H = 412,0$.

Ejemplo 40:

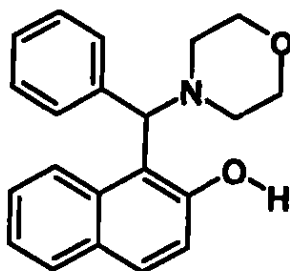


2-clorobenzoato de 1-(dimetilaminofenilmetil)-naftalin-2-ilo

La preparación se hizo conforme a las especificaciones generales de síntesis 4 y 6 a partir de 2-naftol, cloruro de benciliden-dimetil-amonio y cloruro de 2-clorobenzoílo.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 415,92 g/mol, masa hallada $M+H = 416,0$.

Ejemplo 41:



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

1. Etapa

Cloruro de 4-benciliden-morfolinio-4

La reacción de 17,9 ml (0,200 mol) de morfolina y 10,1 ml (0,100 mol) de benzaldehído según la especificación general de síntesis 2 y reacción siguiente con 6,0 ml (0,100 mol) de cloruro de acetilo según la especificación general de síntesis 3 dio 10,1 g (48% del rendimiento teórico) de cloruro de 4-benciliden-morfolinio-4.

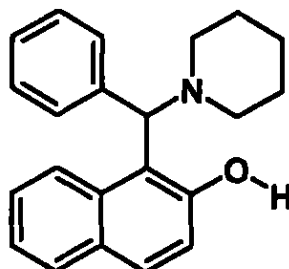
2. Etapa

1-(morfolino-4-il-fenil-metil)-naftalen-2-ol

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de cloruro de 4-benciliden-morfolinio-4 y 2-naftol.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 319,41 g/mol, masa hallada M+H = 320,1 g/mol.

Ejemplo 42:



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

1. Etapa

Cloruro de 1-benciliden-piperidinio

La reacción de 19,8 ml (0,200 mol) de piperidina y 10,1 ml (0,100 mol) de benzaldehído conforme a la especificación general de síntesis 2 y reacción siguiente con 6,0 ml (0,100 mol) de cloruro de acetilo conforme a la especificación general de síntesis 3 dio 11,7 g (56 del rendimiento teórico) de cloruro de 1-benciliden-piperidinio.

2. Etapa

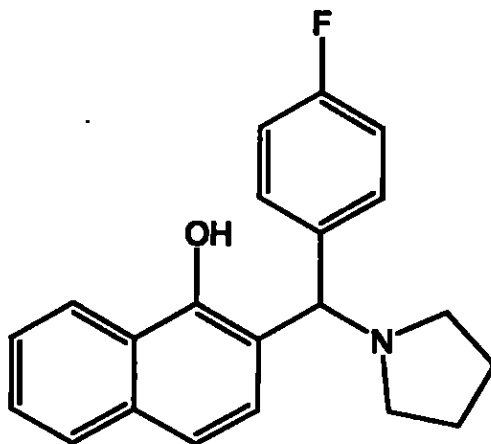
1-(fenilpiperidin-1-il-metil)-naftalen-2-ol

La preparación se hizo conforme a la especificación general de

síntesis 4 a partir de cloruro de 1-benciliden-piperidinio y 2-naftol.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 317,43 g/mol, masa hallada $M+H = 318,3$ g/mol.

Ejemplo 43:



2-[(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il-metil]-naftalen-1-ol

La preparación se hizo conforme a la especificación general de síntesis 4 a partir de 1-naftol y cloruro de (4-fluorobenciliden)-pirrolidinio, preparado conforme al Ejemplo 41 a partir de 4-fluorobenzaldehído y pirrolidina.

La verificación de estructura se hizo mediante ESI-MS: Masa calculada 321,4 g/mol, masa hallada $M+H = 322,1$ g/mol, M-pirrolidina 251,3 g/mol.

Ensayos farmacológicos

1.) Ensayo in vitro

El ensayo de la eficacia de las bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol según la invención se hizo en la forma arriba indicada.

2.) Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el ratón.

La investigación exhaustiva del efecto analgésico se llevó a cabo en el Writhing inducido por fenilquinona en el ratón, en la forma descrita más arriba.

Los compuestos de la invención ensayados tenían efecto analgésico.

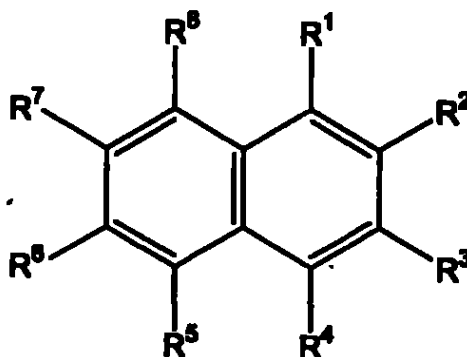
Los resultados de ensayos de Writhing elegidos están resumidos en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el ratón

Ejemplo N°	Inhibición de la reacción de Writhing en %
37	40
38	81
39	21
40	48
41	30
42	92

REIVINDICACIONES

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



I

en que

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

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

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

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

R^{10} y R^{11} pueden ser iguales o distintos entre sí y representando C_{1-6} -alquilo ramificado o no ramificado o saturado e insaturado, no sustituido o al menos mono sustituido, o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido, al menos mono sustituido, o

1

R^{10} y R^{11} en conjunto 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} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno,

R^{13} representa H, COR^{14} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo, o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno,

R^{14} representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno,

R^{15} representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno,

R^{16} representa H, $CO(R^{17})$, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno,

R^{17} representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno,

R^{18} representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo, o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno,

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

alquileno,

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

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

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

con excepción de los racematos de los compuestos en los cuales R^1 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y R^2 representa OR^{12} y se cumple alguna de las siguientes condiciones:

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo, 2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, benzo-1,3-dioxol, 4- CH_3OCO -fenilo o 2-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_5$, o

R^3 a R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo, 4-metoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-hidroxi-2,3-di-ter-butilfenilo, 2,3-dihidrobenzodioxano, 4-nitrofenilo, o benzo-1,3-dioxol y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, o

R^3 a R^8 y R^{12} representan hidrógeno, R^9 representa 4-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_4$, o

R^3 representa $CO(OR_2O)$, R^4 hasta R^8 y R^{12} representan

hidrógeno, R^9 representa fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, p-benzaldehído, y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_5$ y R^{20} representa CH^3 , o

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

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

R^3 hasta R^5 , R^7 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, R^6 representa Br, R^9 representa fenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_5$, o

R^3 hasta R^5 , R^7 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, R^6 representa Br, R^9 representa 4-hidroxí-3,5-di-ter-butílfenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, o

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

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

R^3 representa $CO(OR^{20})$, R^4 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo, R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_5$ y R^{20} representa CH_3 , como clorhidrato, o

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, R^9 representa tiofeno, R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, o

R^3 hasta R^8 representan hidrógeno, R^{12} representa CH_3 , R^9 representa tiofeno, 4-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto 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} , R^3 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo, y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_5$,

estando también exceptuados los racematos de los compuestos en que R^1 representa OR^{12} y R^2 representa $CH(R^9)N(R^{10})(R^{11})$ y se cumplen las siguientes condiciones:

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan hidrógeno, R^9 representa fenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo o 4-bromofenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_5$, o

R^3 hasta R^8 y R^{12} representan H, R^9 representa fenilo o 2-nitrofenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, o

R^3 , R^4 , R^6 , R^8 , y R^{12} representan H, R^5 y R^7 representan sendos radicales CH_3 , R^9 representa fenilo o 4-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_5$, o

R^3 hasta R^6 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, R^7 representa CH_3 , R^9 representa 4-metoxifenilo o fenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_5$, o

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

R^3 hasta R^6 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, R^7 representa

CH_3 , R^9 representa fenilo o 4-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, o

R^3 , R^4 , R^6 , R^8 , R^{12} representan hidrógeno, cada uno de R^5 y R^7 representa CH_3 , R^9 representa 4-metoxifenilo y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, o

R^3 hasta R^8 , R^{12} representan hidrógeno, R^9 representa fenilo, y R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, como clorhidrato.

2.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 representan H, las demás R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 , R^9 hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} 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 de uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 representan C_{1-6} -alquilo y los demás R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 , R^9 hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} 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 radicales R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 representa un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y los demás R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 , R^9 hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado conforme a 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 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 representa F, Cl o Br y los demás R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 , R^9 hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado conforme a la reivindicación 1.

6.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque al menos uno de los radicales R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , o R^8 representan SO_2NH_2 y los demás R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 , R^9 hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado conforme a la reivindicación 1.

7.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque al menos uno de los radicales R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 representa NHR^{13} y los demás R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 , R^9 hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado conforme a la reivindicación 1.

8.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque al menos uno de los radicales R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 representa $CO(R^{22})$ y los demás R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 , R^9 hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado conforme a la reivindicación 1.

9.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidas según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque al menos uno de los radicales R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 representa OR^{16} y los demás R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 , R^9 hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado conforme a la reivindicación 1.

10.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidas

según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque al menos uno de los radicales R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 representa $CO(OR^{20})$ y los demás radicales R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 , R^9 hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado conforme a la reivindicación 1.

11.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADAS porque R^9 representa fenilo no sustituido o fenilo al menos monosustituido con C_{1-4} -alquilo, C_{1-3} -alcoxi, halógeno, CF_3 , CN, O-fenilo u OH, preferiblemente fenilo no sustituido o 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 3-bromo-4-fluoro-fenilo, 3-bromo-2-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo o 4-trifluorometil-fenilo, particularmente fenilo no sustituido y R^{10} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen el significado conforme a la reivindicación 1.

12.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADAS porque al menos uno de R^{10} o R^{11} representa C_{1-6} -alquilo saturado, no sustituido o al menos monosustituido, preferiblemente CH_3 y el otro radical R^{10} o R^{11} así como R^{12} 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^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_n$ con $n = 4$ ó 5 y R^{12} 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 13, CARACTERIZADAS porque R^{12} representa H y R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados conformes a la reivindicación 1.

15.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADAS porque R^{12} representa C_{1-6} -alquilo y R^{13} 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 las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADAS porque R^{12} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados conforme a la reivindicación 1.

17.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 16, CARACTERIZADAS porque R^{13} representa H y R^{14} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados conforme a la reivindicación 1.

18.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 16, CARACTERIZADAS porque R^{13} representa C_{1-6} -alquilo y R^{14} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados conforme a la reivindicación 1.

19.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 16, CARACTERIZADAS porque R^{13} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{14} 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 19, CARACTERIZADAS porque R^{14} representa C_{1-6} -alquilo y R^{15} hasta 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 19, CARACTERIZADAS porque R^{14} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{15} hasta 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 21, CARACTERIZADAS porque R^{15} representa C_{1-6} -alquilo y R^{16} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22}

tienen los significados conforme a la reivindicación 1.

23.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADAS porque R^{15} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{16} hasta R^{18} y 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 23, CARACTERIZADAS porque R^{16} representa C_{1-6} -alquilo y R^{17} , R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

25.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 23, CARACTERIZADAS porque R^{16} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{17} , R^{18} y R^{20} hasta 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 23, CARACTERIZADAS porque R^{16} representa H y R^{17} , R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados según la reivindicación 1.

27.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 23, CARACTERIZADAS porque R^{16} representa $CO(R^{17})$ y R^{17} , R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

28.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADAS

porque R^{17} representa C_{1-6} -alquilo y R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

29.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADAS porque R^{17} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

30.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADAS porque R^{17} representa fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C_{1-4} -alquilo, C_{1-3} -alcoxi y R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

31.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 30, CARACTERIZADAS porque R^{18} representa C_{1-6} -alquilo y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados según la reivindicación 1.

32.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 30, CARACTERIZADAS porque R^{18} representa un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

33.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 30, CARACTERIZADAS porque R^{18} representa fenilo o naftilo eventualmente sustituidos con F, Cl, Br, C_{1-4} -alquilo o C_{1-3} -alcoxi

preferiblemente fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, y R²⁰ hasta R²² tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

34.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 33, CARACTERIZADAS porque R²⁰ representa C₁₋₆-alquilo y R²¹ y R²² tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

35.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 33, CARACTERIZADAS porque R²⁰ representa arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos y R²¹ y R²² tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

36.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 33, CARACTERIZADAS porque R²⁰ representa H y R²¹ y R²² tienen los significados según la reivindicación 1.

37.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 33, CARACTERIZADAS porque R²⁰ representa fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo o C₁₋₃-alcoxi y R²¹ y R²² tienen los significados según la reivindicación 1.

38.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 37, CARACTERIZADOS porque R²¹ representa H y R²² tiene los significados según la reivindicación 1.

39.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftos sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 37, CARACTERIZADAS porque R^{21} representa C_{1-6} -alquilo y R^{22} tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

40.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 37, CARACTERIZADAS porque R^{21} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{22} tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

41.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 40, CARACTERIZADAS porque R^{22} represente H.

42.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 40, CARACTERIZADAS porque R^{22} representa C_{1-6} -alquilo.

43.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 40, CARACTERIZADAS porque R^{22} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos.

44.- Bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 40, CARACTERIZADAS porque R^{22} representa NH_2 , NHR^{18} o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br. C_{1-4} -alquilo, o C_{1-3} -alcoxi, preferiblemente NH_2 o NHR^{18} .

45.- 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-carboxi-
hidrazida

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

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

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

[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-metoxi-naftalen-2-ol

5-(Dimetilaminofenilmetil)-6-hidroxi-naftalen-1-carboxílico
4-(Dimetilaminofenilmetil)-3-hidroxi-7-metoxi-naftalen-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
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 hidrazida
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
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

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

dimetilamina

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

2-Clorobenzoato de 1-(dimetilaminofenilmetil)-naftalen-2-il

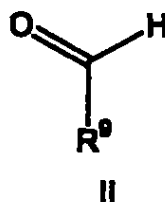
1-(Morfolin-4-il-fenilmetil)-naftalen-2-ol

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

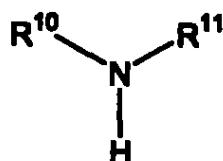
2-[(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il-metil]-naftalen-1-ol

46.- 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 45, en que R^{12} representa H y 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 compuestos aldehídicos alifáticos de la fórmula general II

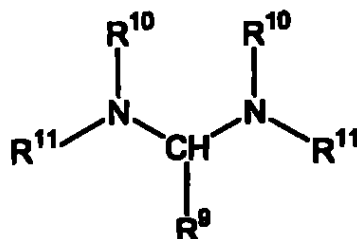




en que R^9 tiene el significado según la fórmula general I, en solución, en presencia de una base, preferiblemente a una temperatura de -10 hasta $+110^\circ\text{C}$ con aminas secundarias de la fórmula general III,

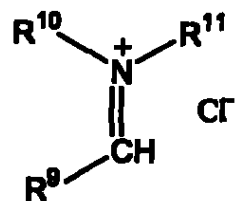


en que R^{10} y R^{11} tienen los significados según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



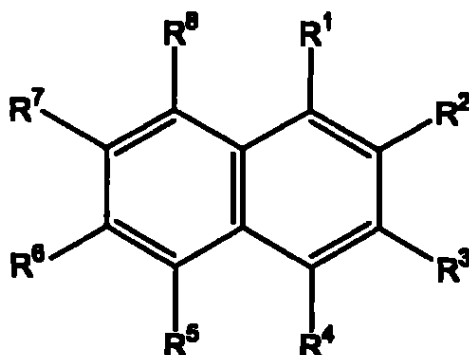
y este compuesto de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hace reaccionar con un cloruro de

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

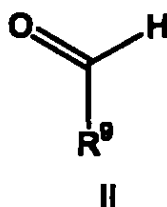


VI

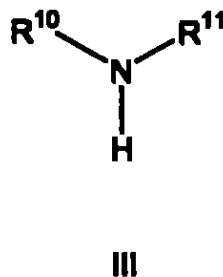
en donde R¹ = H y R² = OH o R¹ = OH y R² = H y R³ hasta R⁸, R¹³ hasta R¹⁸ y R²⁰ hasta R²² tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los compuestos resultantes de 1-naftol y 2-naftol de la formula general I, en que R¹² representa H y R¹ hasta R¹¹, R¹³ hasta R¹⁸ y R²⁰ hasta R²² tienen el significado indicado en la fórmula general I, se purifican por extracción

y se aíslan por métodos convencionales.

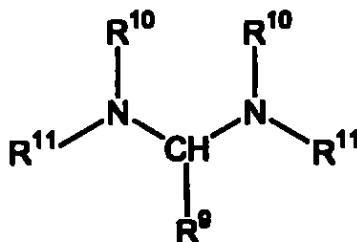
47.- Procedimiento de preparación de bases de Mannich de 1-naftol y 2-naftol sustituidos de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 45, en que R^{12} representa COR^{22} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos y R^1 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{18} y R^{20} hasta R^{22} tiene los significados indicados en la fórmula general I, CARACTERIZADO porque compuestos aldehídicos aromáticos y/o compuestos aldehídicos heteroaromáticos, compuestos aldehídicos alifáticos de la fórmula general II



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

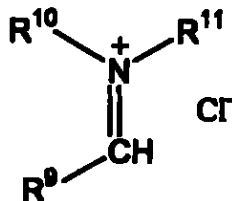


en que R^{10} y R^{11} tienen el significado indicado en la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



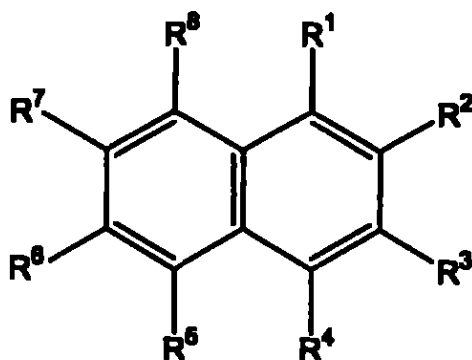
IV

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 para 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 que R^1 representa H y R^2 representa OH o R^1 representa OH y R^2 representa H y R^3 hasta R^8 , R^{13} hasta R^{18} , y R^{20} hasta R^{22} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los compuestos resultantes de la fórmula general VI en que 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 R^3 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{18} 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 que X representa Cl, Br o I, y $R^{12'}$ representa COR^{22} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, en presencia de una base, preferiblemente a una temperatura de 10 a $150^\circ C$, y las bases de Mannich de 1-naftol o de 2-naftol de la fórmula general I resultantes en donde R^{12} representa COR^{22} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo, heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, y los radicales R^1 hasta R^{11} , R^{13} hasta R^{18} , R^{20} hasta R^{22} tienen los significados según la fórmula general I se purifican por

filtración, y se aíslan por métodos convencionales.

48.- Procedimiento según la reivindicación 47, CARACTERIZADO porque la reacción con los compuestos de la fórmula general XR^{12} se lleva a cabo en dimetilformamida.

49.- Procedimiento según las reivindicaciones 47 ó 48, CARACTERIZADO porque X representa Cl.

50.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 47 a 49, CARACTERIZADO porque la reacción de los compuestos de la fórmula general XR^{12} se lleva a cabo en presencia de dietilamina o butilato terciario potasio como base.

51.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 47 a 50, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en que R^{12} es distinto de hidrógeno se purifica por filtración sobre una resina secuestradora, preferiblemente por filtración sobre tris(2-aminometil)amina ligada a polímero y/o 3-(3-mercaptofenil)propanamidometil-poliestireno.

52.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 46 a 51, CARACTERIZADO porque los compuestos aldehídicos aromáticos y/o los compuestos aldehídicos 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.

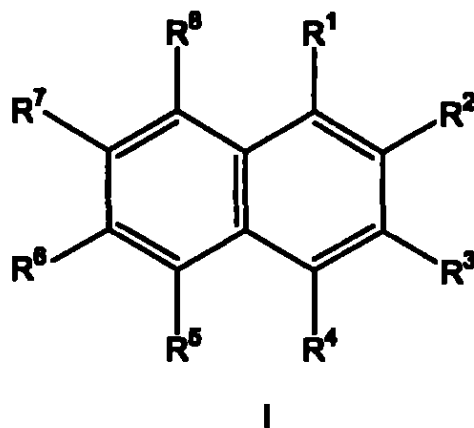
53.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 46 a 52, CARACTERIZADO porque los compuestos aldehídicos aromáticos y/o los compuestos aldehídicos heteroaromáticos y/o los

compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II, se hacen reaccionar en presencia de carbonato de potasio o anhídrido bórico como base.

54.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 46 a 53, 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.

55.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 46 a 54, CARACTERIZADO porque los compuestos de amina de la fórmula general IV se hacen reaccionar en éter dietílico absoluto para dar sales de iminio de la fórmula general V.

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



en que

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

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

R^3 a R^8 pueden ser iguales o distintos entre sí, y

representan H, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹³, NHR¹³, SR¹⁵, OR¹⁶, CO(OR²⁰), CH₂CO(OR²¹), CO(R²²), C₁₋₁₀-alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno, preferiblemente representan H, F, Cl, Br, SO₂NH₂, NHR¹³, CO(R²²), OR¹⁶, CO(OR²⁰), C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno y con particular preferencia H, NHR¹³, CO(R²²), OR¹⁶, CO(OR²⁰),

R⁹ representa un radical arilo, heteroarilo o alquilo sin protón ácido en posición α, preferiblemente fenilo no sustituido o fenilo al menos monosustituido con C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, halógeno, CF₃, CN, O-fenilo u OH y con particular preferencia fenilo no sustituido o 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 3-bromo-4-fluoro-fenilo, 3-bromo-2-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2-5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo o 4-

trifluorometil-fenilo y con particular preferencia fenilo no sustituido,

R^{10} y R^{11} pueden ser iguales o distintos entre sí y representan C_{1-6} -alquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido, o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido, al menos monosustituido y preferiblemente C_{1-6} -alquilo, saturado, no sustituido o al menos monosustituido y con particular preferencia CH_3 ,

o R^{10} y R^{11} en conjunto representan $(CH_2)_n$ siendo n un número entero de 3 a 6 o $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, preferiblemente $(CH_2)_n$ con $n = 4$ ó 5 ,

R^{12} representa H, COR^{22} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, preferiblemente H, C_{1-6} -alquilo o arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno,

R^{13} representa H, COR^{14} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo, o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, y preferiblemente representa H, C_{1-6} -alquilo o arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno, con particular preferencia H,

R^{14} representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, preferiblemente representa C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno,

R^{15} representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o uno

de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente representa C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R¹⁶ representa H, CO(R¹⁷), C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, o preferiblemente representa H, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos, o CO(R¹⁷), con particular preferencia H o CO(R¹⁷),

R¹⁷ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente C₁₋₆-alquilo, un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, y con particular preferencia un radical fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi,

R¹⁸ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo, o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente representa C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un C₁₋₂-alquilenos o un radical fenilo o naftilo, eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, o C₁₋₃-alcoxi, con particular preferencia fenilo sustituido, eventualmente con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi,

R²⁰ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-

alquileno, preferiblemente representa H, C₁₋₆-alquilo, un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno, o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, o C₁₋₃-alcoxi y con particular preferencia representa H o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi,

R²¹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo, o heteroarilo o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno y preferiblemente representa H, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno,

R²² representa H, NHHN₂, NHR¹⁸, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o uno de los radicales arilo, heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno y preferiblemente representa H, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno, NHHN₂, NHR¹⁸ o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo o C₁₋₃-alcoxi y con particular preferencia representa NHHN₂ o NHR¹⁸, o fenilo eventualmente sustituido con F, Cl, Br, C₁₋₄-alquilo, o C₁₋₃-alcoxi y con especial preferencia NHHN₂ o NHR¹⁸,

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

57.- Medicamento según la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque contiene como sustancia activa una mezcla de enantiómeros del 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 conteniendo la mezcla los enantiómeros en proporciones no equimolares.

58.- Medicamento según la reivindicación 57, 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.

59.- Medicamento según una de las reivindicaciones 56 a 58 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 de shock y/o migraña y/o narcolepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hiperkinético.

60.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para combatir dolores.

61.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para preparar un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias.

62.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas.

63.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I

según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de abuso de drogas y/o alcohol.

64.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarrea.

65.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis.

66.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1, de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 45, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de úlceras.

67.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

68.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.

69.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

70.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un

medicamento para el tratamiento de estados de shock.

71.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de migraña.

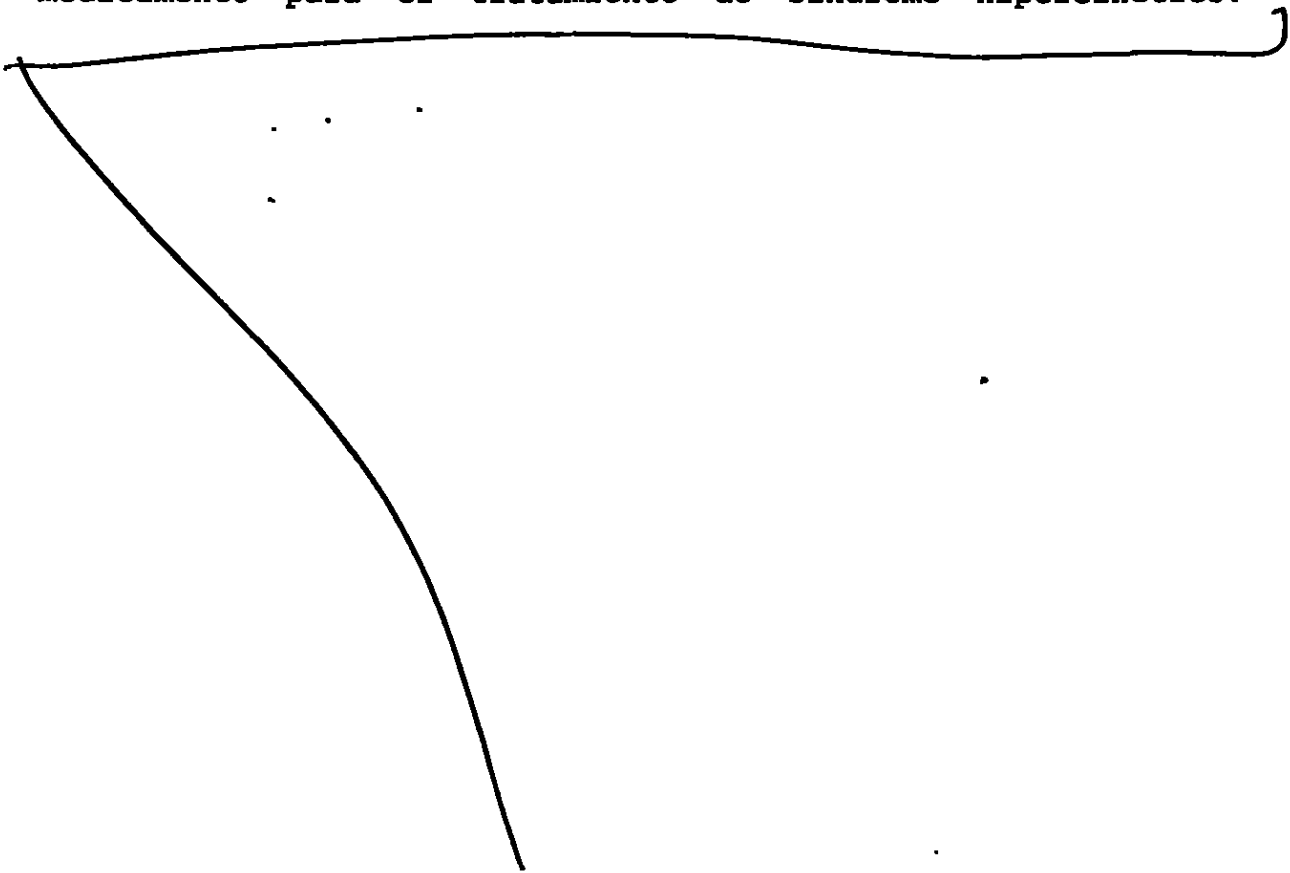
72.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de narcolepsia.

73.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de sobrepeso.

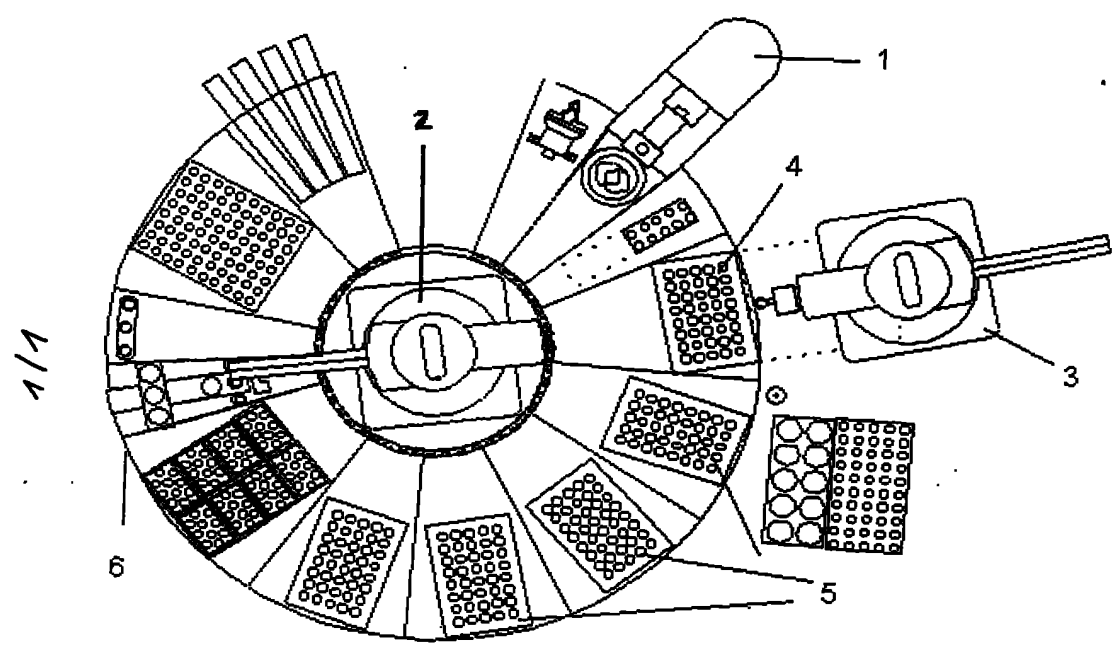
74.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.

75.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma.

76.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 45 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome hiperkinético.



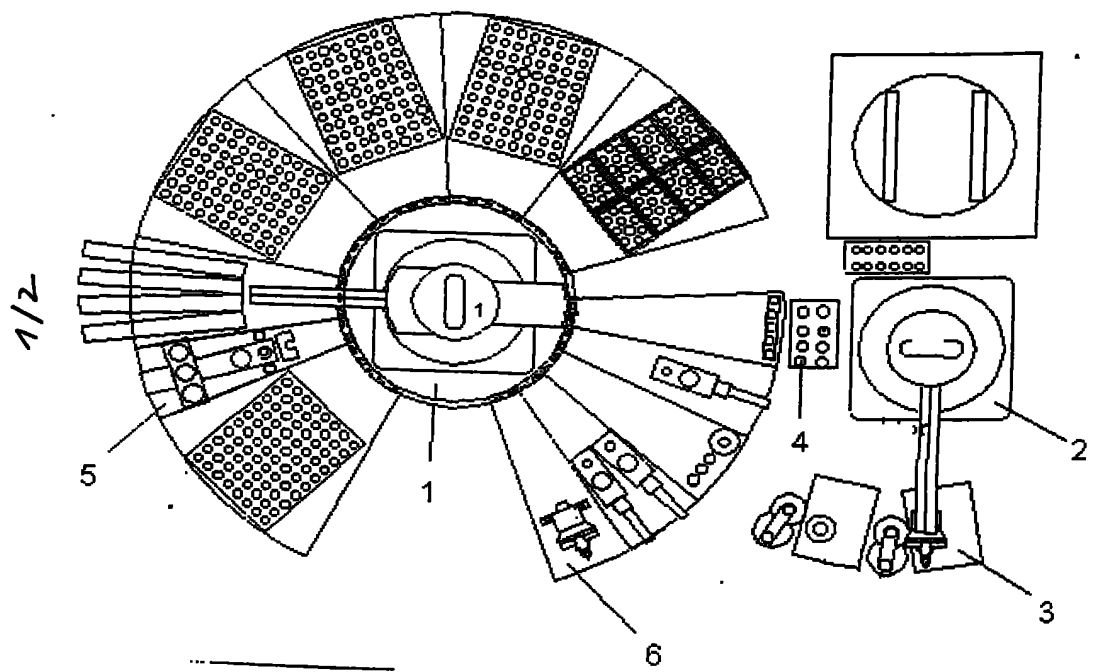
Figur 1



101

1/1

Figur 2



Folios
~~109~~ 107-108

Abdugon
2002 30 de Octubre
2003

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

Firma Responsable

Fecha:



109 HZ

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97388
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0879
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia