



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.: C 07 D 211/46  
A 61 K 31/445

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

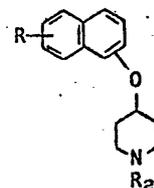
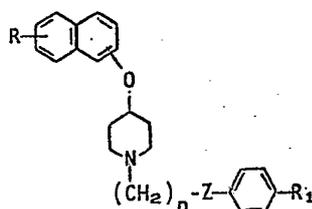
⑪

**644 364**

<p>⑳ Gesuchsnummer: 5903/80</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 04.08.1980</p> <p>㉓ Priorität(en): 06.08.1979 US 064305</p> <p>㉔ Patent erteilt: 31.07.1984</p> <p>㉕ Patentschrift veröffentlicht: 31.07.1984</p>	<p>㉗ Inhaber: Richardson-Merrell Inc., Wilton/CT (US)</p> <p>㉘ Erfinder: Albert A. Carr, Cincinnati/OH (US) Robert A. Farr, Cincinnati/OH (US)</p> <p>㉙ Vertreter: E. Blum &amp; Co., Zürich</p>
---	--

⑤④ 4-(Naphthalinyloxy)piperidin-Derivate.

⑤⑦ Verbindungen der Formel

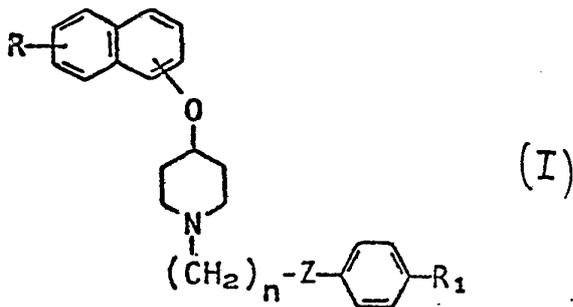


worin n eine ganze Zahl von 2 bis 5, R Wasserstoff, einen Alkyl- oder Alkoxyrest, Halogen oder den Trifluormethylrest, R<sub>1</sub> Wasserstoff, einen Alkyl- oder Alkoxyrest oder Halogen und Z die Carbonyl- oder Hydroxymethylengruppe darstellen, und deren pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalze sind brauchbar als antipsychotische Mittel mit geringem Potential bezüglich extrapyramidaler Nebenwirkungen. Die neuen Verbindungen werden aus neuen Zwischenprodukten der Formel

oder deren Salzen hergestellt, wobei in dieser Formel R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, während R<sub>2</sub> Wasserstoff, einen niederen Alkylrest oder Phenylsubstituierten niederen Alkylrest bedeutet.

## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Verbindung der Formel



worin n eine ganze Zahl von 2 bis 5, R Wasserstoff, Halogen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den Trifluormethylrest, R<sub>1</sub> Wasserstoff, Halogen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Z die Carbonyl- oder Hydroxymethylengruppe darstellen, deren einzelne optische Isomere und pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin Z die Carbonylgruppe bedeutet.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin n die Zahl 3 bedeutet.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sub>1</sub> Halogen, insbesondere Fluor, bedeutet.

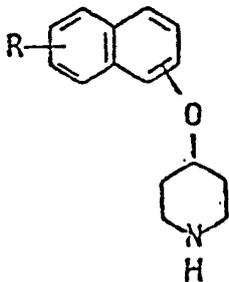
5. Verbindung nach Anspruch 1, worin R Wasserstoff oder Halogen bedeutet.

6. 4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz davon als Verbindungen nach Anspruch 1.

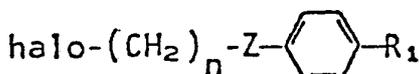
7. 4-[4-(1-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz davon als Verbindungen nach Anspruch 1.

8. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine Verbindung gemäss Anspruch 1 und einen pharmazeutischen Träger.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, worin Z die Carbonylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



oder ein Säureadditionssalz davon mit einer Verbindung der Formel



in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base während 24 bis 96 Stunden bei einer Temperatur im Bereich von 20° bis 180 °C alkyliert, wobei in obigen Formeln halo Chlor, Brom oder Iod bedeutet, während n, R und R<sub>1</sub> die in Anspruch 1

angegebenen Bedeutungen besitzen, und, falls ein pharmazeutisch zulässiges Salz angestrebt wird, die so erhaltene Verbindung mit einer pharmazeutisch zulässigen Säure umgesetzt.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin Z die Hydroxymethylengruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin Z die Carbonylgruppe darstellt, reduziert und, falls ein pharmazeutisch zulässiges Salz angestrebt wird, die so erhaltene Verbindung mit einer pharmazeutisch zulässigen Säure umsetzt.

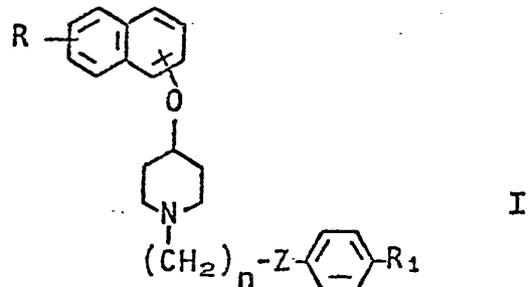
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Derivate von 4-(Naphthalinyloxy)-piperidin und Verfahren zu deren Herstellung.

Die 1-Phenyl-ω-(1-piperidinyl)-alkanone sind eine wichtige Klasse von Verbindungen, die das Zentralnervensystem dämpfen. Verschiedene Verbindungen dieser Klasse stehen unter Patentschutz, siehe z. B. die US-PSS 3 438 991, 3 518 276, 3 576 810, 3 816 433, 3 888 867 und 3 907 812.

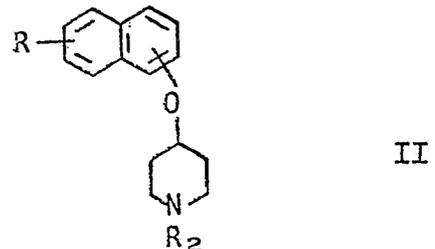
Obgleich bei dieser Verbindungsart häufig starke antipsychotische Wirkung gefunden wird, blieb die Anwendung begrenzt wegen schwerwiegender extrapyramidaler Nebeneffekte und vorübergehender Hypotension.

Es wurde nun gefunden, dass die neuen ω-(4-Naphthalinyloxy-1-piperidyl)-1-phenylalkanone und die entsprechenden Naphthalinyloxy-α-phenyl-1-piperidinalkanole gemäss der Erfindung starke antipsychotische Wirkung besitzen, ohne signifikante extrapyramidale Nebeneffekte zu erzeugen, bei gleichzeitig nur geringer Auswirkung auf den Blutdruck.

Die neuen Verbindungen der Formel



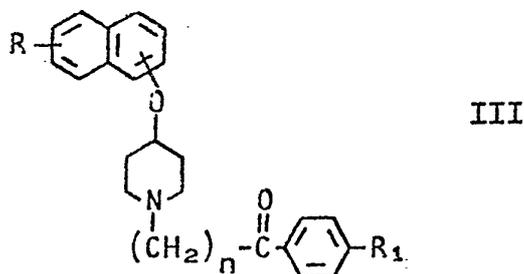
worin n eine ganze Zahl von 2 bis 5, R Wasserstoff, einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder Alkoxyrest, Halogen oder den Trifluormethylrest, R<sub>1</sub> Wasserstoff, einen C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkyl- oder Alkoxyrest oder Halogen und Z die Carbonyl- oder Hydroxymethylengruppe darstellen, sind als Antipsychotika brauchbar. Diese antipsychotischen Verbindungen können hergestellt werden aus Zwischenprodukten der Formel II



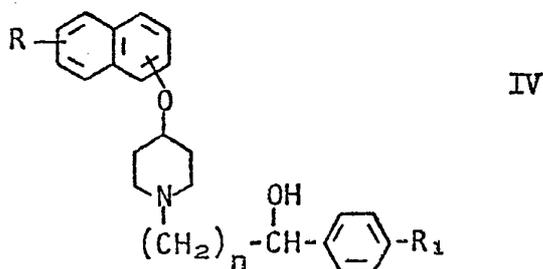
worin R<sub>2</sub> Wasserstoff, einen niederen Alkylrest oder Phenylsubstituierten niederen Alkylrest darstellt, während R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt. Die Verbindun-

gen der Formel II sind ebenfalls neu. Die Erfindung umfasst ferner die pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I und die einzelnen optischen Isomeren der Verbindungen der Formel I.

Zu den Verbindungen der Formel I gehören  $\omega$ -[4-(1- und 2-Naphthalinyloxy-1-piperidiny)]-1-(4-substituiert)-phenyl-1-alkanone der Formel III



und 4-(1- und 2-Naphthalinyloxy)- $\alpha$ -(4-substituiert)-phenyl-1-piperidinalkanoole der Formel IV



worin n, R und R<sub>1</sub> die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, deren einzelne optische Isomere und deren pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalze.

Die Alkylreste R, R<sub>1</sub> sind geradkettig oder verzweigt und enthalten 1 bis 4 Kohlenstoffatome. Beispiele solcher Alkylreste sind der Methyl-, Ethyl-, Propyl- und tert.-Butylrest. Dabei sind geradkettige Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bevorzugt. Alkoxyreste R, R<sub>1</sub> sind geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei als Beispiele der Methoxy-, Ethoxy- und Isopropoxyrest genannt seien. Die Bezeichnung Halogen umfasst insbesondere Fluor, Chlor und Brom.

Der Substituent R kann sich in beliebiger Stellung des Naphthalin-Ringsystems befinden, mit Ausnahme der Stellung, die vom (4-Piperidyloxy)-Substituenten besetzt wird.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin Z die Carbonylgruppe bedeutet, ferner Verbindungen, worin n die Zahl 3 darstellt. Weitere bevorzugte Ausführungsformen sind Verbindungen der Formel I, worin R Wasserstoff oder Halogen bedeutet. Ferner sind bevorzugt Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Halogen und insbesondere Fluor bedeutet.

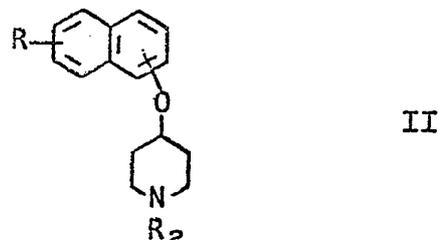
Beispiele erfindungsgemässer Verbindungen sind:

- 4-[4-(1-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon,  
 4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon,  
 4-[4-(6-Chlor-2-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon,  
 3-[4-(5-Methoxy-1-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-chlorphenyl)-1-propanon,  
 4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-methylphenyl)-1-butanon,  
 5-[4-(1-Methyl-2-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-ethoxyphenyl)-1-pentanon,  
 4-[4-(8-Methoxy-2-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-phenyl-1-butanon,

- 6-[4-(5-Fluor-1-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-hexanon,  
 4-[4-(2-Trifluormethyl-1-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-bromphenyl)-1-butanon,  
 4-(1-Naphthalinyloxy)- $\alpha$ -(4-fluorphenyl)-1-piperidin-butanol,  
 4-(2-Naphthalinyloxy)- $\alpha$ -(4-fluorphenyl)-1-piperidin-butanol,  
 4-(4-Trifluormethyl-2-naphthalinyloxy)- $\alpha$ -phenyl-1-piperidin-butanol,  
 4-(6-Brom-2-naphthalinyloxy)- $\alpha$ -(4-bromphenyl)-1-piperidin-propanol,  
 4-(7-Isopropyl-1-naphthalinyloxy)- $\alpha$ -(4-fluorphenyl)-1-piperidin-pentanol,  
 4-(3-Ethoxy-2-naphthalinyloxy)- $\alpha$ -(4-methoxyphenyl)-1-piperidin-butanol,  
 4-(2-Naphthalinyloxy)- $\alpha$ -(4-ethylphenyl)-1-piperidin-hexanol,  
 4-(8-Fluor-1-naphthalinyloxy)- $\alpha$ -(4-fluorphenyl)-1-piperidin-butanol und  
 4-(2-Methyl-1-naphthalinyloxy)- $\alpha$ -(phenyl)-1-piperidin-butanol.

Die Erfindung umfasst auch die pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, die ebenfalls antipsychotisch wirksam sind. Geeignete Salze sind diejenigen anorganischer Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, von Carbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Dihydroxymaleinsäure, Benzoesäure, Phenyllessigsäure, 4-Aminobenzoessäure, 4-Hydroxybenzoessäure, Anthranilsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Aminosalicylsäure, 2-Phenoxybenzoessäure, 2-Acetoxybenzoessäure und Mandelsäure oder von Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Neue Zwischenprodukte bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I sind die Verbindungen der Formel II



worin R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt und R<sub>2</sub> Wasserstoff, einen C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>- Alkylrest oder Phenyl-substituierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>- Alkylrest darstellt, und deren Säureadditionssalze. Bevorzugte Ausführungsformen von Verbindungen der Formel II sind solche, worin R<sub>2</sub> Wasserstoff, den Methyl- oder Phenylmethylrest bedeutet, und solche, worin R Wasserstoff oder Halogen bedeutet.

Beispiele für Verbindungen der Formel II sind unter anderen:

- 4-(1-Naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(2-Naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(6-Chlor-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(5-Methoxy-1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(1-Methyl-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(8-Methoxy-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(5-Fluor-1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(2-Trifluormethyl-1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(6-Brom-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(7-Isopropyl-1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(4-Trifluormethyl-2-naphthalinyloxy)-piperidin,

4-(3-Ethoxy-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(8-Fluor-1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 4-(2-Methyl-1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-Methyl-4-(1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-Methyl-4-(6-chlor-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-Methyl-4-(1-methyl-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-Methyl-4-(4-trifluormethyl-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-Ethyl-4-(5-fluor-1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-Methyl-4-(7-isopropyl-1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-Propyl-4-(8-methoxy-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-(Phenylmethyl)-4-(2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-(2-Phenylethyl)-4-(5-methoxy-1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-(Phenylmethyl)-4-(2-trifluormethyl-1-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-(Phenylmethyl)-4-(6-brom-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-(Phenylmethyl)-4-(3-ethoxy-2-naphthalinyloxy)-piperidin,  
 1-(3-Phenylpropyl)-4-(8-fluor-1-naphthalinyloxy)-piperidin  
 und deren Säureadditionssalze.

Die neuen Verbindungen der Formel I sind antipsychotische Mittel, die allein oder in Form pharmazeutischer Zubereitungen zusammen mit einem pharmazeutischen Träger als neuroleptische Tranquilizer an warmblütige Tiere verabreicht werden können. Neuroleptische Tranquilizer sind brauchbar zur Behandlung von Patienten mit Symptomen von Psychosen, wie z. B. Schizophrenie, schweren Angstzuständen, Unruhe oder Aggressionen. Diese Mittel besitzen Tranquilizer-Wirkung auf die psychomotorische Aktivität und erzeugen einen Zustand allgemeiner Ruhe beim Patienten, ohne Schläfrigkeit. Zur Behandlung mit Verbindungen der Formel I enthaltenden antipsychotischen Mittel eignen sich warmblütige Tiere wie Vögel, z. B. Truthühner und Hühner, und Säugetiere wie Mäuse, Ratten, Hunde, Katzen, Pferde, Schweine, Rinder, Schafe und Menschen.

Verbindungen der Formel I enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen können in fester oder flüssiger Form vorliegen und z. B. Tabletten, Kapseln, Pulver, Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen sein, die oral, parenteral, z. B. intraperitoneal, intramuskulär oder subkutan, oder topisch verabreicht werden können, z. B. transdermal oder über die Schleimhäute. Die für eine Dosisseinheit geeignete wirksame Menge und Art und Menge des pharmazeutischen Trägers hängen von der jeweiligen Zubereitung und dem Körpergewicht des Patienten ab. Die Behandlung sieht die Verabreichung von 0,002 bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung des gewünschten Tranquilizer-Effekts vor. Beim Menschen wird die Tranquilizer-Wirkung erreicht mit einem antipsychotischen Mittel in Form von Tabletten, die 0,2 bis 200 mg Wirkstoff und einen geeigneten pharmazeutischen Träger enthalten und ein- bis viermal täglich verabreicht werden. Bei kleineren Tieren benötigt man kleinere Dosisseinheiten zur Erzielung eines vergleichbaren neuroleptischen Effekts.

Die Verbindungen der Formel I können zusammen mit pharmazeutischen Trägern in feste Dosisseinheiten überführt werden wie Tabletten, Kapseln und Pulver, ferner können Suppositorien hergestellt werden, oder die Verbindungen können in eine Polymer-Matrix eingebettet werden. Bei der Herstellung fester Dosisseinheiten kann sich eine Feinstzerkleinerung des Wirkstoffs empfehlen. Bei festen Dosisseinheiten können die Verbindungen mit konventionellen Trägern kombiniert werden, z. B. mit Bindemitteln wie Gummi acacia, Maisstärke oder Gelatine, Sprengmitteln wie Maisstärke, Guar-Gummi oder Alginsäure, Gleitmitteln wie Stearinsäure oder Magnesiumstearat und inerten Füllstoffen wie Lactose, Rohrzucker oder Maisstärke.

Die Verbindungen der Formel I können auch in Form flüssiger Suspensionen oder Lösungen verabreicht werden,

wobei man eine sterile Flüssigkeit, z. B. ein Öl, Wasser, einen Alkohol oder deren Gemische, gegebenenfalls unter Zusatz eines pharmazeutisch unbedenklichen oberflächenaktiven Mittels, Suspensiermittels oder Emulgators verwendet und die so erhaltenen Produkte oral, topisch oder parenteral verabreicht.

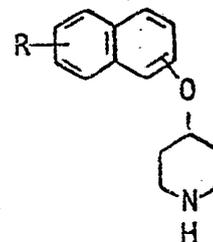
Flüssige Präparate werden zweckmässig mit Ölen hergestellt, z. B. Erdnussöl, Sesamöl oder Olivenöl, mit Fettsäuren wie Ölsäure und Isostearinsäure oder Fettsäureestern wie Isopropylmyristat und Fettsäureglyceriden, mit Alkoholen wie Ethanol, Isopropanol oder Propylenglycol, mit Wasser oder Gemischen davon.

Erdnussöl und Sesamöl sind insbesondere geeignet bei der Herstellung von Zubereitungen zur intramuskulären Injektion. Öle können auch verwendet werden bei der Herstellung von weichen Gelatinekapseln und Suppositorien. Wasser, Kochsalzlösung, Dextrose- und ähnliche Zuckerlösungen und Glycerine wie Polyethylenglycol dienen zur Herstellung flüssiger Formulierungen, die zweckmässig Suspensiermittel wie Pektin, Carbomere, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Carboxymethylcellulose sowie Puffer und Konservierungsstoffe enthalten.

Wird 4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon-hydrochlorid intraperitoneal an Mäuse verabreicht mit einer Dosis von 0,06 mg/kg, so wird die aggregierte Toxizität von d-Amphetamin bei 50% der Mäuse inhibiert, die getestet werden nach dem Verfahren von J. Burn et al., Arch. Int. Pharmacodyn. 113, 290-5 (1955), was die antipsychotische Wirksamkeit demonstriert, während man 0,98 mg/kg des bekannten Tranquilizers Chlorpromazin benötigt, um eine ähnliche Reaktion zu erzielen. Auch zeigen erfindungsgemässe Verbindungen neuroleptische Wirkung bei Mäusen bei Anwendung der Methode von A. Kandel et al., Fed. Proc., 19, (1, Pt.1), 24 (1960).

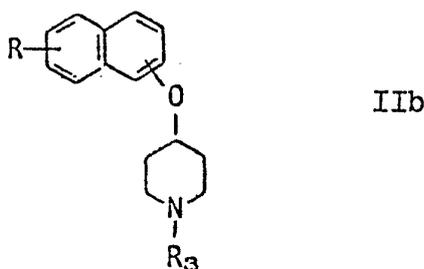
Die neuroleptische Wirkung dieser Verbindungen ist begleitet von einer verminderten Neigung zu extrapyramidalen Nebeneffekten, verglichen mit bekannten antipsychotischen Mitteln. Wird z. B. 4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon-hydrochlorid intraperitoneal an Mäuse verabreicht, so benötigt man 34,0 mg/kg, um den Wirkungen von Apomorphin bei 50% der Versuchstiere (Mäuse) entgegenzuwirken (siehe die Methode von P.A.J. Janssen et al., in Arzneim.-Forsch. 10, 1003 (1960), während nur 1,4 mg/kg Chlorpromazin einen ähnlichen Effekt ergeben.

Die Verbindungen der Formel I werden z. B. hergestellt durch Alkylierung von Zwischenprodukten der Formel IIa



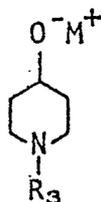
IIa

d. h. Verbindungen der Formel II, worin  $R_2$  Wasserstoff darstellt und R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt. Die Verbindungen der Formel IIa können ihrerseits durch Dealkylierung oder Debenzylierung von Verbindungen der Formel IIb

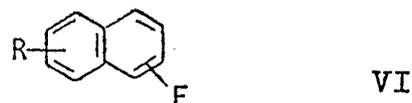


erhalten werden, worin  $R_3$  einen  $C_1$ - bis  $C_3$ -Alkylrest oder Phenyl-substituierten  $C_1$ - bis  $C_3$ - Alkylrest darstellt und R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, d.h. Verbindungen der Formel II, worin  $R_2$  ein  $C_1$ - bis  $C_3$ -Alkylrest oder Phenyl-substituierter  $C_1$ - bis  $C_3$ -Alkylrest ist. Man ersieht somit, dass sämtliche Verbindungen der Formel II brauchbar sind als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der Formel I. Die Verbindungen der Formel II sind ebenfalls neu.

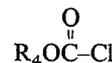
Verbindungen der Formel IIb werden z. B. hergestellt durch Umsetzung eines N-substituierten 4-Piperidinolsalzes der Formel V



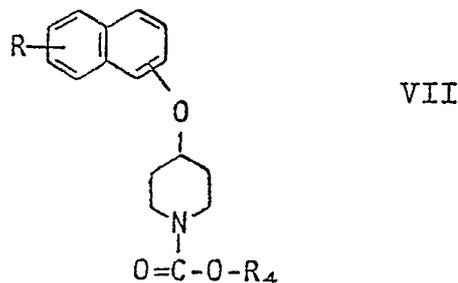
worin  $R_3$  einen  $C_1$ - bis  $C_3$ -Alkylrest oder Phenyl-substituierten  $C_1$ - bis  $C_3$ -Alkylrest und  $M^+$  ein Alkalimetallkation wie Kalium, Natrium oder Lithium darstellen, mit einem Naphthalinfluorid der Formel VI



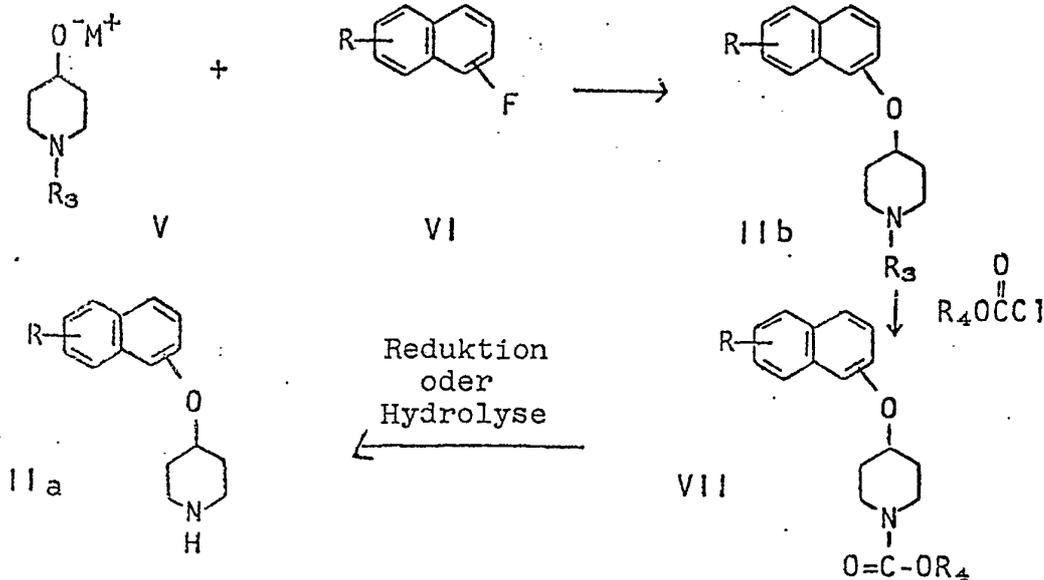
worin R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt. Dabei erhält man ein 1-( $C_1$ - bis  $C_3$ -Alkyl)- oder 1-Phenyl-( $C_1$ - bis  $C_3$ -alkyl)-4-naphthalinyloxy-piperidin der Formel IIb. Die Verbindungen der Formel IIa, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, erhält man z. B., indem man N-substituierte Verbindungen der Formel IIb mit einem Chlorameisensäureester der Formel



( $R_4 = 2,2,2$ -Trichlorethyl, Vinyl, substituiertes Vinyl, Benzyl, substituiertes Benzyl oder Cycloalkyl) in Gegenwart eines Protonenfängers umgesetzt unter Bildung eines 1-( $R_4$ -Oxycarbonyl)-4-(naphthalinyloxy)-piperidins der Formel VII



worin R und  $R_4$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen. Der  $R_4$ -Oxycarbonylrest wird mit einem milden Reduktionsmittel wie z. B. Zinkstaub in Essigsäure oder Methanol oder durch saure Hydrolyse entfernt:



Naphthalinfluoride der Formel VI sind bekannt und können nach bekannten Methoden hergestellt werden, siehe z. B. W. Adcock et al., J. Am. Chem. Soc. 89 (2), 386-390 (1967) und J. Am. Chem. Soc. 98 (7), 1701-1711 (1976).

Piperidinolsalze der Formel V werden zweckmässig hergestellt, indem man das entsprechende 1-Alkyl- oder 1-Phenylalkyl-4-piperidinol mit einer starken Base wie z. B. einem Alkalimetallhydrid, Alkalimetallamid oder Alkylolithium in

bekannter Weise umgesetzt. Das Piperidinolsalz wird mit dem Naphthalinfluorid der Formel VI in Gegenwart eines polaren, aprotischen Lösungsmittels bei einer Temperatur von etwa 50 bis 200 °C oder bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels etwa 1 bis 24 Std. umgesetzt. Geeignete Lösungsmittel sind unter anderen Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Diglyme, Dioxan, Hexamethylphosphortriamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, 1-Methyl-2-pyrrolidon, Sulfolan und insbesondere Dimethylformamid.

Die Reaktion wird gestoppt, und die resultierende N-substituierte Verbindung der Formel IIb oder deren Säureadditionssalz wird auf konventionelle Weise isoliert, wobei man z. B. das Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt, das Produkt isoliert und durch Umkristallisieren reinigt und trocknet. Zum Umkristallisieren geeignete Lösungsmittel sind z. B. niedere aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Butanon, Ester wie Ethylacetat, Kohlenwasserstoffe wie Hexan und deren Gemische.

Das so hergestellte 1-Alkyl- oder 1-Phenylalkyl-4-naphthalinyloxy)piperidin der Formel IIb wird dann mit einem Chlorameisensäureester in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels und vorzugsweise eines Säurefängers umgesetzt unter Bildung eines Carbamats der Formel I VII, das anschliessend gespalten wird unter Bildung des in 1-Stellung unsubstituierten 4-(Naphthalinyloxy)piperidins der Formel IIa. Geeignete Chlorameisensäureester sind solche, die R<sub>4</sub>-Oxycarbonyl-Substituenten liefern, die hydrolytisch oder unter reduzierenden Bedingungen, unter denen der Naphthalinring nicht hydriert wird, vom Stickstoffatom der Verbindung VII abgespalten werden können. Zu diesen Chlorameisensäureestern gehören der 2,2,2-Trichlorethylester, dessen Rest mit Zinkstaub oder elektrolytisch abgespalten werden kann, der Benzylester, ferner durch Phenyl, Methoxy, Methyl, Phenylazo, die Cyangruppe, Brom oder Chlor substituierte Benzylester, Vinylester und Cycloalkylester wie der Cyclohexyl-, Cyclopentyl-, Adamantyl- und Isobornylester, die mit starken Säuren wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit milden Säuren wie Trifluoroessigsäure in geeigneten Lösungsmitteln hydrolytisch abgespalten werden können. Zum Ersatz von Alkyl- und Benzyl-Substituenten an tertiären Aminen geeignete Chlorameisensäureester und Verfahren zur Abspaltung der verschiedenen R<sub>4</sub>-Oxycarbonylreste vom Stickstoffatom wurden von M. Bodanzsky et al., *Peptide Synthesis*, 2. Auflage (John Wiley & Sons) S. 21–37 (1976) und von R. Olofson et al., *US-PS 3 905 981* beschrieben. Der bevorzugte Chlorameisensäureester zur Dealkylierung der Verbindungen der Formel II, worin R<sub>2</sub> einen C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkylrest oder Phenyl-substituierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkylrest bedeutet, ist der Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester.

Geeignete Lösungsmittel zur Umsetzung einer N-substituierten Verbindung der Formel IIb mit einem Chlorameisensäureester sind aprotische organische Lösungsmittel, z. B. Äther wie Diethyläther und Tetrahydrofuran, Aromaten wie Toluol und Benzol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform, Dichlorethan und Methylenchlorid oder deren Gemische. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Methylenchlorid. Die Umsetzung kann in Gegenwart einer kleinen Menge, z. B. 1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Verbindung IIb, eines Protonenfängers ausgeführt werden, der aus einer anorganischen Base wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder einer starken organischen Base wie Triethylamin oder Gemischen davon bestehen kann. Das Reaktionsgemisch wird etwa 1 bis 96 Std. bei einer Temperatur zwischen etwas 0 °C und der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels gehalten. Das so erhaltene 1-(R<sub>4</sub>-Oxycarbonyl)-4-(naphthalinyloxy)piperidin der Formel VII wird isoliert, z. B. durch Extraktion in ein organisches Lösungsmittel und Abdunsten des Lösungsmittels, wobei allgemein bekannte Methoden angewandt werden, dann wird der R<sub>4</sub>-Oxycarbonylrest auf geeignete Weise entfernt.

Gemäss der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine N-(C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-alkyl)- oder N-Phenyl(C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-alkyl)-substituierte Verbindung der Formel IIb in Methylenchlorid mit einem geringen Überschuss von z. B. 1,01 bis 1,3 und vorzugsweise etwa 1,1 Äquivalenten 2,2,2-Tri-

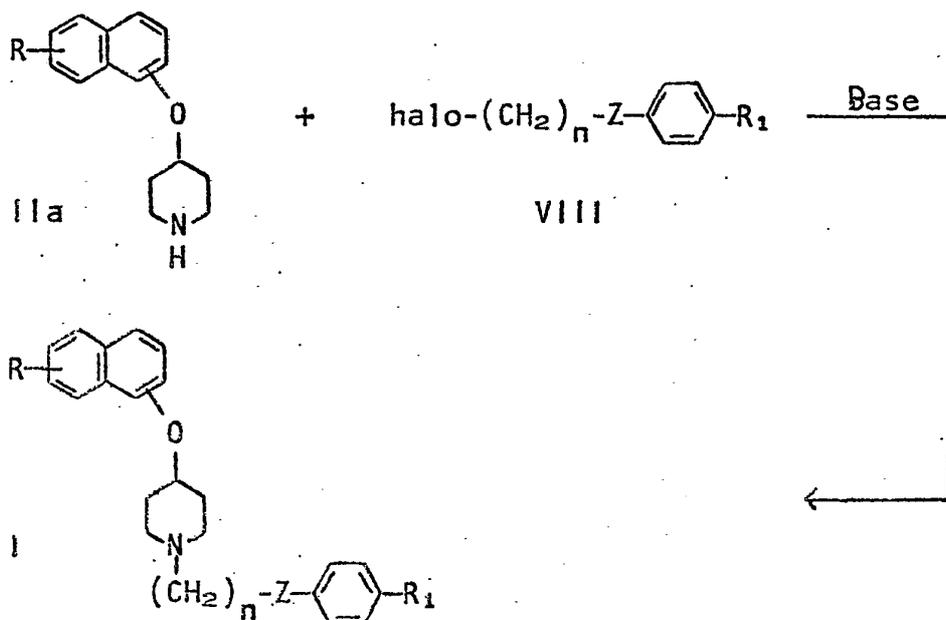
chlorethyl-chlorformiat in Gegenwart einer Spur eines Protonenfängers etwa 6 bis 24 Std. bei einer Temperatur von etwa 15 bis 40 °C und vorzugsweise bei Raumtemperatur unter Rückfluss behandelt. Das Produkt wird in Äther extrahiert, mit verdünnter Säure gewaschen und im Vakuum eingengt. Das resultierende 1-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-4-(naphthalinyloxy)piperidin wird in einem Lösungsmittel wie Essigsäure, Essigsäure/Wasser, einem niederen Alkanol wie Methanol, einem Gemisch aus Wasser und niederm Alkanol oder vorzugsweise in einem Gemisch aus Essigsäure, Wasser und einem Äther wie Tetrahydrofuran gelöst. Bei einer Temperatur von etwa 0 bis 50 °C und vorzugsweise bei Raumtemperatur werden 1 bis 5 und vorzugsweise etwa 2 Äquivalente Zinkstaub portionsweise unter Rühren zugegeben, dann wird die Reaktion etwa 1 bis 6 Std. fortschreiten gelassen, bis die Gasentwicklung aufhört. Die Lösungsmittel werden abgedunstet und die N-unsubstituierte Verbindung der Formel IIa wird vom restlichen Zinksalz abgetrennt durch Basisch-Stellen, Extraktion in ein organisches Lösungsmittel, Waschen zwecks Entfernung wasserlöslicher Verunreinigungen, Umwandlung in ein wasserlösliches Säureadditionssalz, Waschen mit organischen Lösungsmitteln zwecks Entfernung neutraler organischer Verunreinigungen und erneutes Basisch-Stellen. Die N-unsubstituierte Verbindung wird dann in konventioneller Weise umkristallisiert, vorzugsweise in Form ihres Säureadditionssalzes, wobei man geeignete Lösungsmittel wie z. B. niedere aliphatische Alkohole, Ketone, Ester oder deren Gemische verwendet.

Auf obige Weise erhaltene freie Basen der Formel II können in Säureadditionssalze überführt werden durch Umsetzung mit einer geeigneten Säure, wobei man allgemein bekannte Verfahren anwendet.

Die Verbindungen der Formel I werden in der Praxis am besten hergestellt, indem man ein Piperidinderivat der Formel IIa mit einem geringen Überschuss eines ω-Halogenalkylphenylketons oder eines ω-Halogen-1-phenyl-1-alkanols der Formel VIII in Gegenwart eines Überschusses an Säureakzeptor wie z. B. Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat und gegebenenfalls einer geringen Menge Kaliumiodid in einem Lösungsmittel umsetzt. Falls erwünscht, kann man auch zwei oder mehrere Äquivalente des Piperidinderivats der Formel II, bezogen auf Verbindung VIII, anstelle eines Säureakzeptors aus einer Mineralbase einsetzen. Die Verbindungen der Formel I können auch hergestellt werden aus dem Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel IIa, das umgesetzt wird mit einer Verbindung der Formel VIII in Gegenwart von mindestens 2 Äquivalenten Säureakzeptor aus Mineralbase. Die Reaktion kann innerhalb eines breiten Temperaturbereichs ausgeführt werden, nämlich bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 180 °C. Die Umsetzung dauert 1 bis 4 Tage; während dieser Zeit kann entstandenes Wasser aufgefangen werden. Zur Reaktion geeignete Lösungsmittel sind z. B. Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Methylisobutylketon und niedere aliphatische Alkohole wie Ethanol, Propanol und Butanol.

Nach beendeter Umsetzung kann das Produkt in konventioneller Weise isoliert werden, z. B. wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel entfernt, wobei das Produkt isoliert wird. Ferner kann man das Filtrat mit einer Ätherlösung einer geeigneten Mineralsäure oder organischen Säure behandeln, wobei das entsprechende Salz entsteht. Das Rohprodukt wird abfiltriert, durch Umkristallisieren gereinigt und getrocknet. Zum Umkristallisieren geeignete Lösungsmittel sind z. B. niedere aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Butanon, Nitrile wie Acetonitril und deren Gemische.

Das allgemeine Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I lässt sich wie folgt darstellen:



wobei in obigen Formeln  $n$ ,  $R$ ,  $R_1$  und  $Z$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, während halo ein reaktionsfähiges Halogen wie Brom, Chlor oder Iod bezeichnet.

Verbindungen der Formel VIII sind im Handel erhältlich oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Verbindungen der Formel VIII, worin  $Z$  den Rest  $-\text{C}=\text{O}$  bedeutet, können z. B. hergestellt werden, indem man das entsprechende  $\omega$ -Halogenalkanoylhalogenid und ein (gegebenenfalls substituiertes) Benzol in Gegenwart einer Lewis-Säure wie z. B. Aluminiumchlorid umsetzt oder indem man ein (4-substituiert)Phenyl-Grignard-Reagens mit dem entsprechenden  $\omega$ -Halogenalkylnitril zur Reaktion bringt. Verbindungen der Formel VIII, worin  $Z$  den Rest  $-\text{CHOH}$  bedeutet, werden durch Reduktion mit chemischen Reduktionsmitteln oder katalytische Hydrierung der 1-(4-substituiert)-Phenyl- $\omega$ -halogenalkanone der Formel VIII erhalten oder durch Umsetzung eines (4-substituiert)Phenyl-Grignard-Reagens mit dem entsprechenden  $\omega$ -Halogenalkanaldehyd.

Auch 3-(4-Naphthalinyloxy-1-piperidyl)-1-phenylpropanone, d. h. Verbindungen der Formel III, worin  $n$  die Zahl 2 bedeutet, können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel II mit  $R_2 = \text{Wasserstoff}$  mit dem entsprechenden Acetophenon und Formaldehyd umsetzt.

4-(Naphthylinyloxy)-1-piperidinalkanoole der Formel IV werden erhalten durch Reduktion von Alkanonen der Formel III. Geeignete Methoden zur Reduktion von Ketonen zu Alkoholen sind bekannt, hierzu gehören die katalytische Hydrierung und die Reduktion mit chemischen Reduktionsmitteln.

Bei der katalytischen Reduktion wird ein Keton der Formel III z. B. in einem Lösungsmittel wie Essigsäure, Ethylacetat oder einem niederen aliphatischen Alkohol wie Methanol oder Isopropanol gelöst; die Lösung wird in Gegenwart von Wasserstoff von etwa 1 bis 4 Atmosphären Druck bei Raumtemperatur, d. h. bei etwa 20 bis 25 °C, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie Platin, Platinoxid oder Rhodium bis zum Verbrauch von 1 Äquivalent Wasserstoff bewegt.

Das Keton der Formel III kann auch durch Umsetzung mit einem geeigneten chemischen Reduktionsmittel reduziert werden. Beispielsweise kann man das Keton in Äther 1 bis 5 Std. mit einem Metallhydrid wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran unter Rückfluss kochen, oder etwa  $\frac{1}{2}$  bis 8 Std. bei einer Temperatur von 0 °C bis zur Rückflusstem-

peratur des Lösungsmittels aus niederen aliphatischem Alkohol wie Methanol oder Ethanol mit einem Metallborhydrid, z. B. Natriumborhydrid oder Kaliumborhydrid umsetzen, wobei man einen Alkohol der Formel IV erhält. Weitere zur Reduktion eines Ketons zum Alkohol geeignete Reagenzien sind dem Fachmann bekannt.

In Form der freien Base hergestellte Verbindungen der Formel I können durch Umsetzung mit einer pharmazeutisch zulässigen Säure in ihre Säureadditionssalze überführt werden.

Die optischen Isomeren optisch aktiver Verbindungen der Formel I können mit Hilfe eines geeigneten Mittels getrennt werden. Beispielsweise kann man optische Isomeren von Verbindungen der Formel I, worin  $Z$  die Hydroxymethylengruppe bedeutet, unter Verwendung eines (+)- oder (-)-Binaphthylphosphorsäurederivats oder eines Salzes eines solchen Derivats und einer optisch aktiven Base zerlegen nach der von R. Viterbo et al., Tetrahedron Letters 1971 (48), S. 4617-20 beschriebenen Methode.

#### Präparat A

##### 4-(2-Naphthalinyloxy)-1-(phenylmethyl)piperidinhydrochlorid

Zu einer Suspension von 1,80 g (37,5 Millimol) mit Pentan gewaschener 50%iger Natriumhydrid-Dispersion in 50 ml trockenem Dimethylformamid wird unter Rühren in Argonatmosphäre eine Lösung von 4,75 g (25,0 Millimol) 1-Phenylmethyl-4-piperidinol in 20 ml trockenem Dimethylformamid und dann eine Lösung von 3,83 g (26,2 Millimol, 1,05 Äq.) 2-Fluornaphthalin in 20 ml Dimethylformamid zugesetzt. Das Gemisch wird 23 Std auf 75 °C erwärmt, abgekühlt, in Eiswasser gegossen und zweimal mit Äther extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird mit HCl/Methanol behandelt und das resultierende 4-(2-Naphthalinyloxy)-1-(phenylmethyl)piperidinhydrochlorid wird aus Butanon/Methanol umkristallisiert, F. 242 bis 244 °C.

#### Präparat B

##### 4-(1-Naphthalinyloxy)-1-phenylmethylpiperidinhydrochlorid

Setzt man im Verfahren von Präparat A 1-Fluornaphthalin anstelle von 2-Fluornaphthalin ein, so erhält man das

4-(1-Naphthalinyloxy)-1-(phenylmethyl)piperidin-hydrochlorid vom F. 222 bis 224 °C.

#### Präparat C

4-(5-Methoxy-1-naphthalinyloxy)-1-(phenylmethyl)piperidin-hydrochlorid

Verwendet man im Verfahren von Präparat A 5-Methoxy-1-fluornaphthalin anstelle des 2-Fluornaphthalins, so erhält man die Titelverbindung.

#### Präparat D

4-(1-Methyl-2-naphthalinyloxy)-1-methylpiperidin-hydrochlorid

Wiederholt man das Verfahren von Präparat A jedoch unter Ersatz des 2-Fluornaphthalins durch 1-Methyl-2-fluornaphthalin und des 1-Phenylmethyl-4-piperidinols durch 1-Methyl-4-piperidinol, so wird die Titelverbindung erhalten.

#### Präparat E

4-(4-Trifluormethyl-2-naphthalinyloxy)-1-methylpiperidin-hydrochlorid

Verwendet man im Verfahren von Präparat A 4-Trifluormethyl-2-fluornaphthalin anstelle des 2-Fluornaphthalins und 1-Methyl-4-piperidinol anstelle von 1-Phenylmethyl-4-piperidinol, so wird die Titelverbindung erhalten.

#### Präparat F

4-(5-Fluor-1-naphthalinyloxy)-1-ethylpiperidin-hydrochlorid

Verwendet man im Verfahren von Präparat A 1,5-Di-fluornaphthalin anstelle des 2-Fluornaphthalins und 1-Ethyl-4-piperidinol anstelle von 1-Phenylmethyl-4-piperidinol, so wird die Titelverbindung erhalten.

#### Präparat G

4-(2-Naphthalinyloxy)piperidin-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 64,6 g (0,204 Mol) 4-(2-Naphthalinyloxy)-1-phenylmethylpiperidin in 500 ml Methylenchlorid werden unter Rühren 37,0 ml (0,268 Mol) 2,2,2-Trichlor-ethyl-chlorformiat und etwa 200 mg Kalimcarbonat zugegeben. Das Gemisch wird 48 Std. bei Raumtemperatur gerührt und in 1 Volumenteil Äther und Wasser gegossen. Die organische Phase wird mit verdünnter Salzsäure und wässriger Kalimcarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Das resultierende 1-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-4-(2-naphthalinyloxy)piperidin wird in einem Gemisch aus 250 ml Essigsäure, 250 ml Tetrahydrofuran und 125 ml Wasser gelöst. Dann werden 28,5 g (0,436 Mol) Zinkstaub portionsweise unter Rühren zugesetzt, und die exotherme Reaktion wird 2 1/2 Std. ablaufen gelassen. Das Gemisch wird filtriert, und die Lösungsmittel werden im Vakuum abgedunstet. Der Rückstand wird zwischen Äther und wässriger Natriumhydroxidlösung verteilt, die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und mit verdünnter wässriger Salzsäure extrahiert. Der saure Extrakt wird mit Äther gewaschen, mit Natriumhydroxid basisch gestellt und in Äther und Toluol extrahiert, die organische Lösung wird gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei man das 4-(2-Naphthalinyloxy)piperidin erhält. Die Verbindung wird in Ethanol/Äther gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt, das Hydrochloridsalz wird aus Butanon/Methanol umkristallisiert, F. 229,5 bis 231,5 °C.

#### Präparat H

4-(1-Naphthalinyloxy)piperidin-hydrochlorid

Wiederholt man das Verfahren von Präparat G, jedoch

mit 4-(1-Naphthalinyloxy)-1-(phenylmethyl)piperidin anstelle von 4-(2-Naphthalinyloxy)-1-(phenylmethyl)piperidin, so erhält man die Titelverbindung.

#### Präparat I

4-(4-(Trifluormethyl-2-naphthalinyloxy)piperidin-hydrochlorid

Wiederholt man das Verfahren von Präparat G, jedoch mit 4-(4-Trifluormethyl-2-naphthalinyloxy)-1-methylpiperidin anstelle von 4-(2-Naphthalinyloxy)-1-(phenylmethyl)piperidin, so erhält man die Titelverbindung.

#### Präparat J

4-(5-Fluor-1-naphthalinyloxy)piperidin-hydrochlorid

Wiederholt man das Verfahren von Präparat G, jedoch mit 4-(5-Fluor-1-naphthalinyloxy)-1-ethylpiperidin anstelle von 4-(2-Naphthalinyloxy)-1-(phenylmethyl)piperidin, so erhält man die Titelverbindung.

#### Präparat K

4-(5-Methoxy-1-naphthalinyloxy)piperidin-hydrochlorid

Eine Lösung von 18,4 g (10 Millimol) 4-(5-Methoxy-1-naphthalinyloxy)-1-(phenylmethyl)piperidin in 10 ml 1,2-Dichlorethan wird allmählich zu einer gekühlten Lösung von 65 Millimol Vinylchlorformiat in 50 ml 1,2-Dichlorethan zugegeben, und das Gemisch wird 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeengt.

Das so erhaltene 4-(5-Methoxy-1-naphthalinyloxy)-1-(vinylloxycarbonyl)piperidin wird 2 Std. mit 2n-Salzsäure in Methanol gerührt, wobei man die Titelverbindung erhält.

#### Präparat L

4-(1-Methyl-2-naphthalinyloxy)piperidin-hydrochlorid

Wiederholt man das Verfahren von Präparat K unter Umsetzung von 4-(1-Methyl-2-naphthalinyloxy)-1-methylpiperidin mit Chlorameisensäurebenzylester, so erhält man aus dem resultierenden 4-(1-Methyl-2-naphthalinyloxy)-1-(phenylmethoxycarbonyl)piperidin nach der Hydrolyse die Titelverbindung.

#### Beispiel 1

4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-phenyl-1-butanonhydrochlorid

Eine Lösung von 5,67 g (25 Millimol) 4-(2-Naphthalinyloxy)piperidin, 5,0 g (27,4 Millimol) 4-Chlor-1-phenyl-1-butanon, 0,1 g Kaliumiodid und 4,5 g Kaliumbicarbonat in 100 ml Toluol wird 48 Std. unter Rühren auf einem Dampfbad erhitzt. Dann wird das Gemisch zwischen 100 ml-Portionen Methylenchlorid/Äther und Wasser verteilt, und die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Sodann wird eine Lösung von überschüssigem Chlorwasserstoff dem Äther zugesetzt, und der resultierende Niederschlag wird aus Methanol/Butanon umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhält.

#### Beispiel 2

4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon-hydrochlorid

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 1, jedoch mit 4-Chlor-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon anstelle von 4-Chlor-1-phenyl-1-butanon, so erhält man das 4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon-hydrochlorid vom F. 219 bis 221,5 °C.

#### Beispiel 3

4-[4-(1-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon-hydrochlorid

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 1, jedoch mit

4-Chlor-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon anstelle von 4-Chlor-1-phenyl-1-butanon und 4-(1-Naphthalinyloxy)piperidinhydrochlorid anstelle von 4-(2-Naphthalinyloxy)piperidinhydrochlorid, so erhält man die Titelverbindung vom F. 220 bis 222,5 °C.

#### Beispiel 4

3-[4-(5-Methoxy-1-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-chlorphenyl)-1-propanon-hydrochlorid

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 1, jedoch mit 4-(5-Methoxy-1-naphthalinyloxy)piperidinhydrochlorid anstelle von 4-(2-Naphthalinyloxy)piperidinhydrochlorid und 3-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-1-propanon anstelle des 4-Chlor-1-phenyl-1-butanons, so erhält man die Titelverbindung.

#### Beispiel 5

5-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-methylphenyl)-pentanon-hydrochlorid

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 1, jedoch mit 5-Chlor-1-(4-methylphenyl)-1-pentanon anstelle von 4-Chlor-1-phenyl-1-butanon, so erhält man die Titelverbindung.

#### Beispiel 6

4-[4-(1-Methyl-2-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-[4-fluorphenyl]-butanon

Eine Lösung von 3,47 g (12,5 Millimol) 4-(1-Methyl-2-naphthalinyloxy)-piperidin, 2,63 g (13,1 Millimol) 4-Chlor-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon, 5,2 g (52 Millimol) Kaliumbicarbonat und einer Spur Kaliumiodid in 60 ml Toluol wird 80 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird zwischen Toluol und Wasser verteilt, und die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, dabei wird die Titelverbindung erhalten.

#### Beispiel 7

6-[4-(4-Trifluormethyl-2-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-methoxyphenyl)-1-hexanon

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 6, jedoch mit 4-(4-Trifluormethyl-2-naphthalinyloxy)piperidin anstelle von 4-(1-Methyl-2-naphthalinyloxy)piperidin und 6-Brom-1-(4-methoxyphenyl)-1-hexanon anstelle des 4-Chlor-1-(4-fluorphenyl)-1-butanons, so erhält man die Titelverbindung.

#### Beispiel 8

$\alpha$ -(4-Fluorphenyl)-4-(1-methyl-2-naphthalinyloxy)-1-piperidinbutanol

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 6, jedoch mit 4-Chlor-1-(4-fluorphenyl)butanol anstelle von 4-Chlor-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon, so erhält man die Titelverbindung.

#### Beispiel 9

$\alpha$ -Phenyl-4-(5-fluor-1-naphthalinyloxy)-1-piperidinpropanol

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 6, jedoch mit 4-(5-Fluor-1-naphthalinyloxy)piperidin anstelle von (1-methyl-2-naphthalinyloxy)piperidin und 3-Brom-1-phenylpropanol anstelle des 4-Chlor-1-(4-fluorphenyl)-1-butanons, so wird die Titelverbindung erhalten.

#### Beispiel 10

3-[4-(5-Methoxy-1-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-propanon

Ein Gemisch aus 25,5 g (0,1 Mol) 4-(5-Methoxy-1-naphthalinyloxy)-piperidin, 9 g (0,3 Mol) Paraformaldehyd und 13,8 g (0,1 Mol) 4'-Fluoracetophenon in 100 ml Isopropylalkohol, der 2 Tropfen konzentrierte Salzsäure enthält, wird

24 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wird filtriert, und das Filtrat wird auf etwa 100 ml eingeengt, das Konzentrat wird abgekühlt. Der resultierende Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert, dabei wird die Titelverbindung erhalten.

#### Beispiel 11

$\alpha$ -(4-Fluorphenyl)-4-(2-naphthalinyloxy)-1-piperidinbutanol

Zu 8,0 g (0,02 Mol) 4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon · HCl in 50 ml Methanol werden 1,1 g (0,02 Mol) Natriummethylat und dann 2,7 g (0,05 Mol) Kaliumborhydrid zugegeben, und das Gemisch wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Methanol auf einem Dampfbad bei vermindertem Druck entfernt, anschliessend werden 50 ml 10%ige Natriumhydroxidlösung zugegeben. Das Gemisch wird noch 15 min gerührt, dann werden 100 ml Chloroform zugesetzt, worauf noch ½ Std. gerührt wird. Die Chloroformschicht wird abgetrennt und mit zwei 25-ml-Chloroform-Extrakten der wässrigen Phase vereinigt, mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Feststoff eingeengt. Dieser wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert unter Bildung der Titelverbindung.

#### Beispiel 12

$\alpha$ -(4-Methoxyphenyl)-4-(4-trifluormethyl-2-naphthalinyloxy)-1-piperidinhexanol

Setzt man im Verfahren von Beispiel 11 6-[4-(4-Trifluormethyl-2-naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-methoxyphenyl)-1-hexanon-hydrochlorid anstelle von 4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon ein, so wird die Titelverbindung erhalten.

#### Beispiel 13

##### Tabletten-Rezeptur

Eine Formulierung eines erfindungsgemässen Wirkstoffs in Tabletten lautet wie folgt:

	pro Tablette
a) 4-[2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon-hydrochlorid	25,0 mg
b) Weizenstärke	3,5 mg
c) Lactose	10,0 mg
d) Magnesiumstearat	0,5 mg

Das nach Vermischen von Lactose mit Stärke und granulierter Stärkepaste erhaltene Granulat wird getrocknet, gesiebt und mit dem Wirkstoff und Magnesiumstearat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten von jeweils 39,0 mg verpresst.

#### Beispiel 14

##### Rezeptur für Gelatinekapseln

Eine für harte Gelatinekapseln geeignete Formulierung ist folgende:

a) 4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon-hydrochlorid	10
b) Talkum	5
c) Lactose	100

Die trockenen Pulver von (a) und (b) werden durch ein feinmaschiges Sieb passiert und dann gut vermischt. Das Pulvergemisch wird in einer Menge von 115 mg in harte Gelatine-kapseln eingefüllt.

#### Beispiel 15

##### Injizierbare Suspension

Die Zusammensetzung einer injizierbaren Suspension für

1-ml-Ampullen zur intramuskulären Verwendung lautet wie folgt:

a) 4-[4-(2-Naphthalinyloxy)-1-piperidyl]- 1-(4-fluorphenyl)-1-butanon (Teilchengröße < 10 μ)	Gew.-%	1,0
--	--------	-----

b) Polyvinylpyrrolidon (Mol-Gew. 25 000)	0,5
c) Lecithin	0,25
d) Wasser für Injektionszwecke	auf 100,0

Die Bestandteile (a) bis (d) werden vermischt, homogenisiert und in 1-ml-Ampullen eingefüllt, die verschlossen und 20 min bei 121 °C im Autoclav behandelt werden. Jede Ampulle enthält pro ml 10 mg der neuen Verbindung (a).