



ESPAÑA

19	ES	11	452277	10	AI
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			29-9-1976		

PATENTE DE INVENCIÓN

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
27767 A/75	29-9-1975	ITALIA
29119 A/75	7-11-1975	ITALIA

64 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D;A61K	

64 TITULO DE LA INVENCIÓN
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,1-DICICLOHEXIL-2-(2'-PIPERIDIL)-ETANO"

61 SOLICITANTE (S)
B.T.B. INDUSTRIA CHIMICA S.p.A.

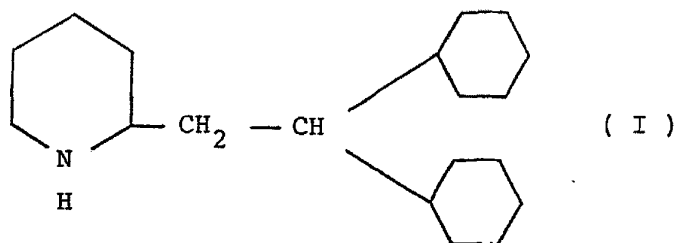
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
TRIBIANO (Milán), Italia, Via Paullo, 10.

62 INVENTOR (ES)
Giuseppe Bianchetti y Renzo Viscardi

63 TITULAR (ES)

64 REPRESENTANTE
Don JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 1,1-diciclohexil-2-(2'-piperidil)-etano, de la fórmula



El compuesto (I) posee interesantes propiedades farmacéuticas para la terapia de enfermedades cardíacas. La preparación de este compuesto, según se describe en el estado de la técnica (véase por ejemplo la Patente inglesa

10 No 1.025.578), es muy complicada y costosa, debido a que requiere las siguientes reacciones: a) la síntesis de diciclohexilcarbinol, por ejemplo a partir de ciclohexilmagnesio bromuro y etil formiato; b) la oxidación de diciclohexilcarbinol a diciclohexilcetona; c) la reacción

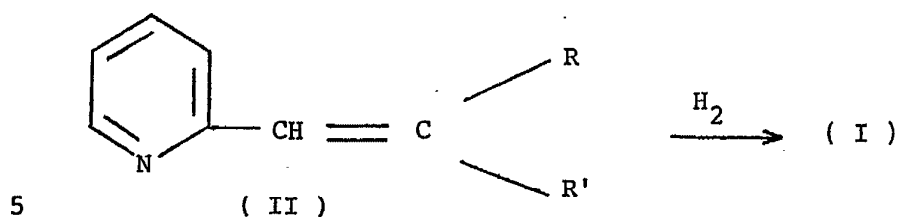
15 de esta cetona con picolil litio para proporcionar 1,1-diciclohexil-2-(2'-piridil)-etanol; d) la deshidratación de 1,1-diciclohexil-2-(2'-piridil)-etanol a 1,1-diciclohexil-2-(2'-piridil)-etileno; y, finalmente, e) la hidrogenación catalítica del compuesto últimamente

20 citado a (I). La reacción a) lleva consigo los riesgos normalmente relacionados con una reacción de Grignard, mientras que la oxidación b), que se realiza mediante anhídrido crómico, conduce a problemas de agua residual.

De acuerdo con la presente invención, un nuevo procedimiento para la preparación de (I) consiste en la

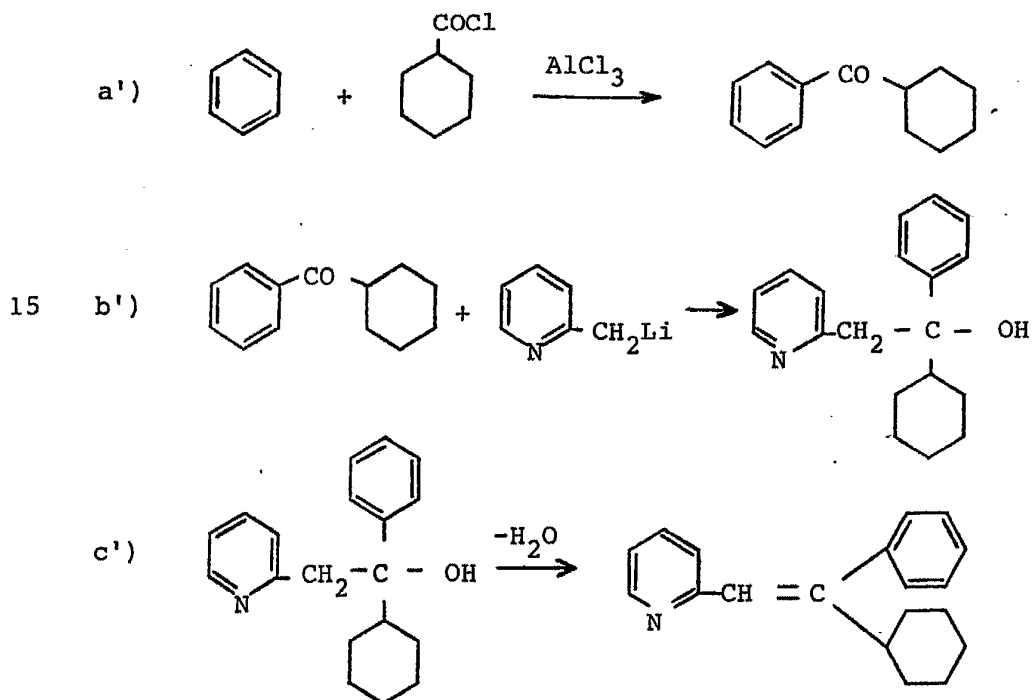
25

hidrogenación catalítica de un compuesto de la fórmula (II), según la siguiente reacción:



donde R representa un grupo fenilo y R' representa un grupo fenilo o un grupo ciclohexilo.

10 Cuando en la fórmula (II) R' representa un grupo ciclohexilo, el compuesto (II) puede prepararse según el siguiente esquema:

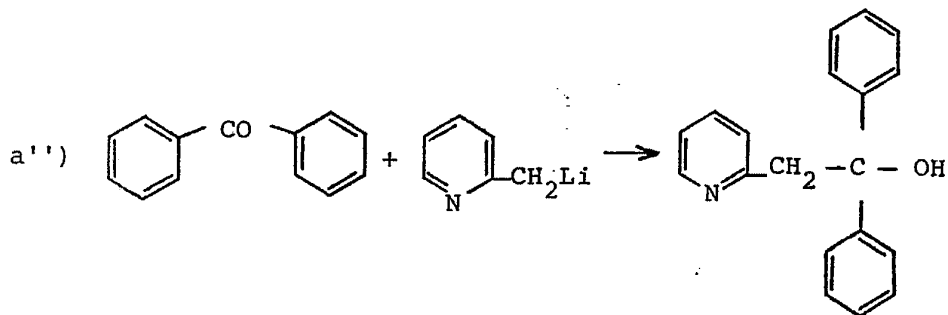


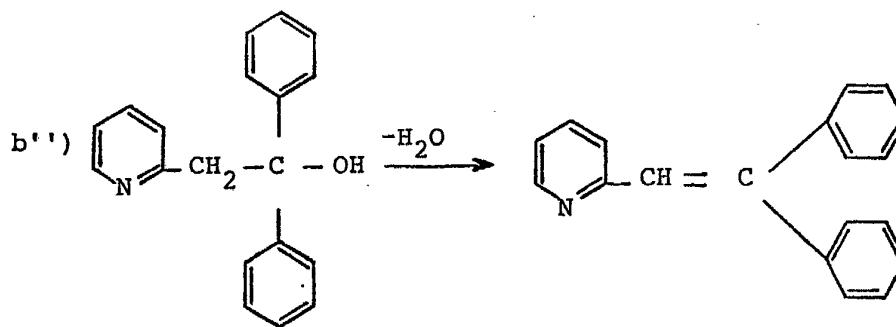
20 La reacción a') se lleva a cabo de la manera usual en una reacción Friedel-Crafts, empleándose un exceso de benceno como disolvente. La fenil-ciclohexil-cetona

así obtenida se hace luego reaccionar con picolil litio en un disolvente no polar, tal como benceno o tolueno, y la deshidratación del correspondiente carbinol (c') se lleva a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido sulfúrico o clorhídrico, a una temperatura de 50 - 100°C.

El 1-fenil-1-ciclohexil-2-(2'-piridil)-etileno (II, donde R' = ciclohexilo) se hidrogena finalmente sobre un catalizador tal como PtO₂, Ni-Raney o rodio sobre Al₂O₃, bajo presiones de H₂ de 50 a 150 atmósferas y a temperaturas de 80 - 150°C.

En otro y preferido esquema de preparación, en el compuesto (II) R y R' representan un grupo fenilo. La síntesis de (II) es entonces muy sencilla, comprendiendo solamente dos reacciones: a'') condensación de benzofenona (que es un compuesto bien conocido, comercialmente adquirible y poco costoso) con picolil litio; b'') deshidratación del 1,1-difenil-2-(2'-piridil)-etanol así obtenido a 1,1-difenil-2-(2'-piridil)-etileno, según el siguiente esquema:





(II, donde R = R' = fenilo)

- 5 La reacción a'') se lleva a cabo en disolventes no polares, al igual que en el caso a'); la hidrogenación b'') es catalizada con PtO_2 , rodio sobre Al_2O_3 ó Ni-Raney, a presiones de 80 - 150 atmósferas y temperaturas de 50 - 120°C.
- 10 A continuación se ilustra el procedimiento según la presente invención, aunque no en forma limitativa, mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

a) 1,1-difenil-2-(2'-piridil)-etanol.

- 15 Una solución de 7,7 g (0,08 moles) de 2-picolina en 35 ml de tetrahydrofurano anhidro se enfría a -20°C y se trata con una solución de 0,09 moles de n-butillitio en 7 ml de hexano, en atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente,
- 20 y luego se añade una solución de 13 g (0,07 moles) de benzofenona en 25 ml de tolueno anhidro. Después de agitación durante una hora a temperatura ambiente, la mezcla se trata con 70 ml de agua. El precipitado es filtrado y

secado. Punto de fusión 148-151°C; rendimiento 75 %.

b) 1,1-difenil-2-(2'-piridil)-etileno.

10 g de 1,1-difenil-2-(2'-piridil)-etanol se calientan a 80 - 90°C durante 15 minutos con 45 ml de ácido clorhídrico al 30 %. Después de enfriamiento, la mezcla se neutraliza con NaOH al 10 %. El precipitado sólido es filtrado y lavado con agua. El rendimiento es prácticamente cuantitativo. Punto de fusión 113 - 116°C.

c) 1,1-diciclohexil-2-(2'-piperidil)-etano.

10 A una solución de 5 g de 1,1-difenil-2-(2'-piridil)-etileno en 50 ml de etanol se adiciona, hasta la neutralización, HCl gaseoso; luego se adiciona 1 ml de CH₃COOH y se hidrogena la solución a 80 atmósferas y 100°C, en presencia de 0,3 g de PtO₂. La cantidad teórica de hidrógeno es absorbida en 6 horas. Después de enfriamiento y filtrado, el disolvente es evaporado. El hidrocloreuro de 1,1-diciclohexil-2-(2'-piperidil)-etano, punto de fusión 243 - 245°C, se obtiene con un rendimiento del 90 %. De la correspondiente base se obtiene el maleato mediante tratamiento con ácido maléico en etil acetato; punto de fusión 186 - 188°C. Los datos analíticos y espectroscópicos obtenidos concuerdan con los valores previstos.

25 El mismo producto se obtiene empleando como catalizador rodio (5 %) sobre Al₂O₃, a 120 atmósferas de H₂ y 100°C.

EJEMPLO 2

a) 1-fenil-1-ciclohexil-2-(2'-piridil)-etanol.

Este compuesto se obtiene mediante el mismo procedimien-

to que el descrito en el Ejemplo 1a), empleándose fenil-ciclohexil-cetona (D.H. Hey y O.C. Musgrave, J.Chem.Soc. 1949, 3156) en lugar de benzofenona. Rendimiento 72 %; punto de fusión 142 - 144°C.

5 b) 1-fenil-1-ciclohexil-2-(2'-piridil)-etileno.

20 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 2a) se calientan a 80 - 90°C con 60 ml de HCL al 30 %, durante 20 minutos. Después de enfriamiento, la mezcla se neutraliza con NaOH al 10 % y se filtra por succión; se obtienen
10 17 g de producto bruto.

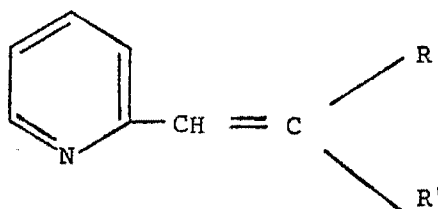
c) 1,1-diciclohexil-2-(2'-piperidil)-etano.

El producto bruto del Ejemplo 2b) es hidrogenado del modo descrito en el Ejemplo 1c). El producto final se obtiene con un rendimiento del 88 %.

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de ponerlo en práctica, se hace constar que todo cuanto no altere, cambie o modifique su principio fundamental, puede quedar sometido a variaciones de detalle. También se hace constar que esta invención corres-
20 ponde a la descrita en las Solicitudes de Patentes Nos. 27767 A/75 y 29119 A/75, depositadas en Italia en 29 de Septiembre de 1975 y en 7 de Noviembre de 1975, respectivamente, cuya prioridad se reivindica de acuerdo con los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo esencial
25 y por lo que se solicita Patente de Invención, por veinte años, lo que queda resumido en las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento para la preparación de 1,1-diciclo-
hexil-2-(2'-piperidil)-etano, caracterizado porque compren-
de la hidrogenación catalítica de un compuesto de la
5 fórmula



donde R representa un grupo fenilo y R' representa un
grupo seleccionado de entre un grupo fenilo y un grupo
10 ciclohexilo.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, carac-
terizado porque la hidrogenación se cataliza mediante
PtO₂.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, carac-
15 terizado porque la hidrogenación se cataliza mediante
rodio sobre Al₂O₃.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, carac-
terizado porque la hidrogenación se cataliza mediante
Ni-Raney.

20 5^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,1-DICICLO-
HEXIL-2-(2'-PIPERIDIL)-ETANO,

tal y como queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de ocho hojas mecanografiadas por una sola cara.

BARCELONA, 29 de Septiembre de 1976.

B.T.B. INDUSTRIA CHIMICA S.p.A.
P.P.

J. GOMEZ-ACEBO Y MODEI

P. D. Fdo.: E. Ferrerola Colás

