

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 SET. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 467702	10 A1
21	22	
FECHA DE PRESENTACION -		
9 MAR. 1978		

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
776.563	11 de marzo de 1.977	EE.UU. de A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D // AB1K	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACETAMIDAS.

71 SOLICITANTE (S)
G.D. SEARLE & CO..

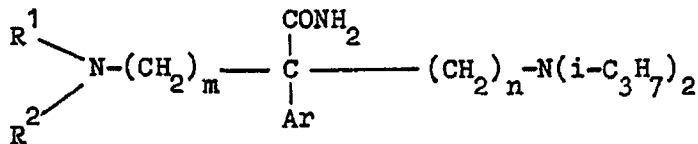
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)
Jerry Jay Renbarger y Peter K. Yonan.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar  $\alpha$ -aril- $\alpha, \alpha$ -bis[ $\omega$ -(amino disustituído) alquil]acetamida, de fórmula general:



5 en la que  $\text{R}^1$  es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono;  $\text{R}^2$  es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono; o  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  junto con el átomo de nitrógeno representan un anillo azamonocíclico que puede contener otro heteroátomo; Ar es piridilo, fenilo, tri-  
 10 fluormetilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; y m y n son cada uno enteros de 2 a 4 inclusive.

Los grupos alquilo inferior abarcados por  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y sus isómeros de cadena ramificada.  
 15

Los cicloalquilo abarcados por  $\text{R}^1$  son ciclopentilo y ciclohexilo.

Los halógenos incluidos como sustituyentes en el fenilo son fluor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose el fluor y el cloro.  
 20

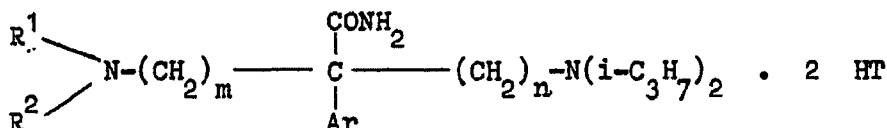
Los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluidos como sustituyentes en el fenilo, son metilo, etilo, propilo, butilo y sus isómeros de cadena ramificada, prefiriéndose el metilo.

La situación de estos sustituyentes con respecto al punto de unión del fenilo o entre sí cuando existen dos de tales sustituyentes, no constituye un factor crítico. De este  
 25

modo, y dentro del alcance de esta invención, se encuentran los fenilos o-, m- ó p-monosustituídos del tipo descrito anteriormente, tal como o-fluorfenilo, m-clorofenilo, p-fluorfenilo, p-tolilo y m-trifluormetilfenilo; y fenilos 2,3- 2,4- 2,5-, 2,6-, 3,4-, y 3,5-disustituídos del tipo descrito anteriormente, tal como 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3-difluorfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-5-fluorfenilo y 2-fluor-5-metilfenilo.

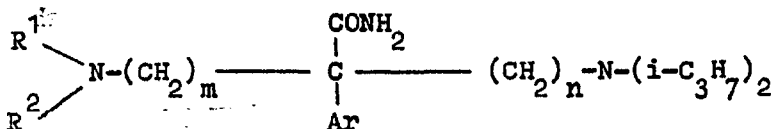
Los anillos azamonocíclicos contemplados en la fórmula anterior contienen de 4 a 6 átomos de carbono y vienen ejemplificados por piperidino, pirrolidino, 1H-hexahidroazepin-1-ilo y morfolino.

Equivalentes a las bases anteriores, para los fines de esta invención, son sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, no tóxicas, de fórmula:



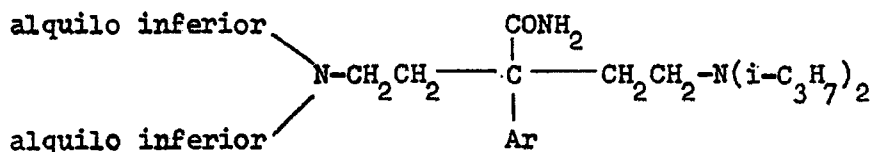
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar, m y n se definen como anteriormente; y T representa un equivalente de un anión, por ejemplo, un anión fluoruro, bromuro, yoduro, nitrato, fosfato, sulfato, sulfamato, metilsulfato, etilsulfato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, acetato, lactato, succinato, maleato, tartrato, citrato, ascorbato, benzoato, cinamato o similares que, en combinación con la porción catiónica de la sal, no es biológicamente ni de otro modo incompatible.

Se prefieren los compuestos de fórmula:

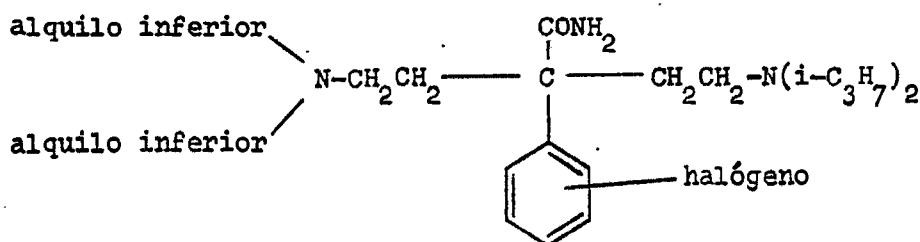


5 m y n se definen como anteriormente; R<sup>1</sup> es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono; y R<sup>2</sup> es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono y entre estos se fieren aquellos en donde Ar es piridilo, toli-  
lo, trifluormetilfenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 átomos de halógeno.

También se prefieren los compuestos de fórmula:

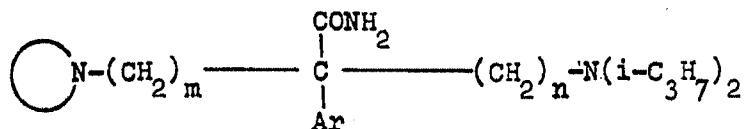


10 en la que cada grupo alquilo inferior contiene de 1 a 7 átomos de carbono y Ar es fenilo sustituido con 2 átomos de halógeno y entre estos se prefieren los compuestos de fórmula:



en donde cada grupo alquilo inferior contiene de 1 a 7 átomos de carbono.

15 Otros compuestos preferidos son los de fórmula:



en la que m y n son cada uno enteros de 2 a 4 inclusive; Ar es piridilo, fenilo, toli-  
lo, trifluormetilfenilo o fenilo sus-

tituido con 1 ó 2 átomos de halógeno; y  $\text{N-}$  es  $\text{-N(CH}_2\text{)}_x$  en donde x es un entero de 4 a 6 inclusive y morfolino, prefiriéndose entre estos los compuestos en donde m y n son cada uno igual a 2 y Ar es fenilo o fenilo sustituido con un átomo de halógeno.

Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la invención son útiles debido a sus propiedades farmacológicas. En particular, dichos compuestos poseen actividad como agentes anti-arrítmicos. De este modo, dichos compuestos devuelven el ritmo cardiaco normal en los animales en donde dicho ritmo es irregular.

La actividad anti-arrítmica de los presentes compuestos ha sido demostrada del siguiente modo. Se induce arritmia ventricular mediante una ligación de dos etapas de la ramificación descendente anterior de la arteria coronaria izquierda en cada uno de dos o más perros. Se administran intravenosamente cantidades del compuesto del ensayo (5 mg/kg) a intervalos hasta lograr la dosis acumulada máxima posible de 20 mg/kg. Se considera activo un compuesto cuando produce al menos una reducción del 25 % de los latidos ectópicos durante un periodo de como mínimo 10 minutos en la mitad o más de los perros ensayados. Entre los compuestos de esta invención que han resultado ser particularmente activos en este ensayo, se encuentran los siguientes compuestos representativos:  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]acetamida,  $\alpha$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]acetamida y  $\alpha$ -(o-clorofenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-piperidinoetil)acetamida.

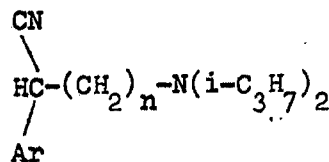
Otro ensayo que demuestra la utilidad anti-arrítmica de los presentes compuestos, es el siguiente:

Perros cruzados macho se conectan a un fisiógrafo

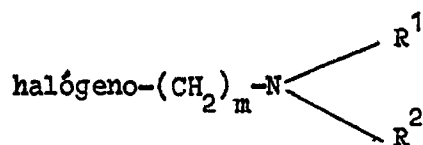
para seguir la acción cardiaca y sanguínea. Al principio del ensayo, se administra intravenosamente una dosis inicial de 40 mcg/kg de ouabaina en una solución salina. Transcurridos 30 minutos, se efectua una dosis de 20 mcg/kg de ouabaina y, a intervalos de 15 minutos, se efectua una dosis de 10 mcg/kg de ouabaina hasta que se presenta la arritmia ventricular, persistiendo durante 20 minutos. A continuación, se administra una solución salina del compuesto del ensayo en una dosis de 5 mg/kg. En el caso de que la acción cardiaca no llegue a ser normal, se administra más compuesto de ensayo a una dosis de 5 mg/kg a intervalos de 15 minutos, hasta que la acción cardiaca es normal o hasta que la dosis total de compuesto de ensayo administrado es de 20 mg/kg. El procedimiento se lleva a cabo en dos o más perros. Se considera activo un compuesto cuando causa un retorno a la acción cardiaca normal durante un periodo de 15 minutos o más en la mitad o más de los perros ensayados con una dosis de 20 mg/kg o menos. Entre los compuestos de esta invención que han resultado ser activos en este ensayo, se encuentran los siguientes compuestos representativos:

$\alpha$ ,  $\alpha$ -bis[ $\beta$ -(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetamida y  $\alpha$ -[ $\beta$ -dietilamino)-etil]- $\alpha$ -[ $\beta$ -(diisopropilamino)-etil]- $\alpha$ -fenilacetamida.

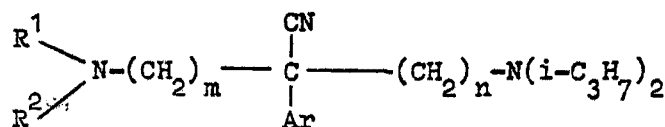
El procedimiento para preparar los citados compuestos, se caracteriza por hacer reaccionar acetonitrilo disustituído de fórmula:



en la que Ar y n se definen como anteriormente, con una haloalquilamina de fórmula:

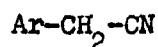


5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y m se definen como anteriormente y halógeno es con preferencia cloro, en presencia de una base fuerte tal como amida sódica, en un disolvente inerte tal como tolueno, con calentamiento, y por la ulterior hidrólisis del nitrilo resultante de fórmula:

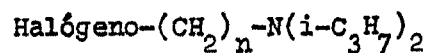


en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar, m y n se definen como anteriormente, con ácido sulfúrico concentrado.

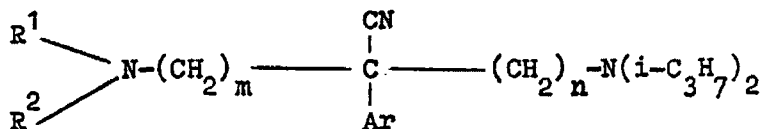
10 Según otro procedimiento para la preparación de dichos compuestos en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos isopropilo, y m y n son enteros de 2 a 4, se hace reaccionar un acetonitrilo monosustituído de fórmula:



15 en la que Ar se define como anteriormente, con dos equivalentes molares de una haloalquilamina de fórmula:



20 en la que n se define como anteriormente y halógeno es con preferencia cloro, en presencia de una base fuerte tal como amina sódica, en un disolvente inerte tal como tolueno, con calentamiento; y ulterior hidrólisis del nitrilo resultante de fórmula:



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar, m y n se definen como anteriormente, con ácido sulfúrico concentrado.

5 La invención se describirá a continuación de forma más detallada en conexión con los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se ofrecen con fines solamente ilustrativos y no han de ser considerados como limitativos de la invención, tanto en su espíritu como en su alcance, ya que para los expertos en la materia serán evidentes otras modificaciones tanto en los ma-  
10 teriales como en los métodos. En estos ejemplos, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades de materiales en partes en peso, a menos que se diga que se trata de partes en volúmen. La relación entre partes en peso y partes en volúmen es la misma que existe entre gramos y mililitros.

15 EJEMPLO 1

A una solución de 58 partes de  $\alpha$ -fenilacetoni-  
trilo en 300 partes en volúmen de tolueno, se añaden 83 partes de 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina disuelta en 300 partes en volúmen de tolueno. La mezcla se calienta con agitación a unos  
20 80°C y a continuación se añaden 22 partes de amida sódica, lentamente en un periodo de 30 minutos. La mezcla se calienta a 80°C durante 30 minutos más y se enfría luego a temperatura ambiente. Se añaden entonces a la mezcla 500 partes en volúmen de agua y la capa orgánica se separa y extracta con ácido  
25 clorhídrico diluído. El extracto ácido acuoso se alcaliniza por adición de hidróxido sódico diluído. La mezcla alcalina se extracta con éter y el extracto etéreo se seca sobre sulfato de calcio, se concentra y se destila para proporcionar

$\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetoni-  
trilo, como un aceite que hierve a unos 120-125°C a una presión de 0,3 mm.

EJEMPLO 2

MÉTODO A

5                   La solución de 12 partes de  $\alpha$ -fenilacetoni-  
trilo y 25 partes de 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina en 100 partes  
en volúmen de tolueno, se calienta a unos 80°C y a continua-  
ción se añaden 11 partes de amida sódica, en un periodo de 30  
10 minutos, manteniendo la temperatura en 80-85°C. La temperatura  
se eleva entonces a unos 105°C y se añaden, en un periodo de  
20 minutos, otras 25 partes de 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina  
en 100 partes en volúmen de tolueno. La mezcla de reacción se  
calienta durante otra hora a 105-110°C y se enfría luego a  
15 temperatura ambiente cuando se añaden 200 partes en volúmen  
de agua. La capa orgánica se separa y extracta con ácido clor-  
hídrico diluído. El extracto acídico acuoso se alcaliniza por  
adición de hidróxido sódico diluído, se extracta con éter y el  
extracto etéreo se seca sobre sulfato de calcio, se concentra  
y destila para proporcionar  $\alpha$ , $\alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]-  
20  $\alpha$ -fenilacetoni-  
trilo como un aceite que hierve a unos 160-165°C  
a una presión de 0,3 mm.

METODO B

25                   Una solución de 20 partes de  $\alpha$ -[2-(diisopropil-  
amino)-etil]- $\alpha$ -fenilacetoni-  
trilo y 4 partes de amina sódica en  
180 partes en volúmen de tolueno, se calienta a unos 100°C,  
en un periodo de 15 minutos, y a continuación se añaden lenta-  
mente, en un periodo de 20 minutos, 18 partes de 2-cloro-N,N-  
diisopropiletilamina en 70 partes en volúmen de tolueno. Esta  
mezcla se calienta a 105-110°C durante 1 hora y se enfría  
30 luego a temperatura ambiente cuando se añaden 200 partes en vo-

lúmen de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de calcio, se concentra y se destila para dar  $\alpha, \alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo en forma de un aceite. Este compuesto es idéntico al compuesto del ejemplo 2, Método A.

EJEMPLO 3

Se disuelven 2 partes de  $\alpha, \alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo en 20 partes en volumen de ácido sulfúrico concentrado y la solución resultante se calienta en un baño de vapor de agua durante unos 90 minutos. La solución se enfría luego a unos 0°C y se alcaliniza por adición de hidróxido sódico diluido. La solución alcalina se extracta con éter, se seca el extracto etéreo sobre sulfato de calcio y se separa del disolvente para proporcionar  $\alpha, \alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetamida, que funde a unos 102-103°C después de la cristalización en hexano.

EJEMPLO 4

A una solución de 10 partes de  $\alpha, \alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetamida en 350 partes en volumen de éter, se añade gota a gota, con agitación, dos equivalentes molares de ácido clorhídrico en alcohol isopropílico. La mezcla se agita durante unas 2 horas tras lo cual la sal resultante se separa por filtración para dar dihidrocloruro de  $\alpha, \alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetamida, que funde a unos 140°C.

EJEMPLO 5

La sustitución del  $\alpha$ -fenilacetonitrilo del ejemplo 2, Método A, por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(p-clorofenil)acetonitrilo, proporciona, siguiendo el procedimiento allí descrito,  $\alpha$ -(p-clorofenil)- $\alpha, \alpha$ -bis[2-(diisopropil-

amino)etil]acetoni-trilo, como un aceite que hierve a unos 170-175°C bajo una presión de 0,3 mm.

5 El empleo de una cantidad equivalente del acetoni-trilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, proporciona  $\alpha$ -(p-clorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]-acetamida, que funde a unos 113-115°C después de la cristalización en una mezcla de éter y hexano.

#### EJEMPLO 6

10 La sustitución del  $\alpha$ -fenilacetoni-trilo empleado en el ejemplo 2, método A, por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(p-fluorfenil)acetoni-trilo, proporciona, por el procedimiento seguido en dicho ejemplo,  $\alpha$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]-acetoni-trilo, que hierve a unos 158 - 162°C a una presión de 0,3 mm.

15 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetoni-trilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]-acetamida, que funde a unos 92-94°C después de la cristalización en una mezcla de éter y hexano.

#### EJEMPLO 7

20 Cuando el  $\alpha$ -fenilacetoni-trilo usado en el ejemplo 2, método A, se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(p-tolil)acetoni-trilo y se repite sustancialmente el procedimiento descrito en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ , $\alpha$ -bis[2-diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(p-tolil)acetoni-trilo, como un  
25 aceite que hierve a unos 160-163°C bajo una presión de 0,3 mm.

30 Se refluje durante 22 horas, una mezcla de 10 partes del acetoni-trilo anterior, 20 partes de hidróxido potásico, 2 partes en volúmen de agua y 50 partes en volúmen de etanol. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente,

se vierte en agua y se extracta con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato de calcio y se separa del disolvente para proporcionar un aceite que solidifica tras el reposo. El sólido en bruto se cristaliza en pentano para dar  $\alpha$ ,  $\alpha$ -bis- $\sqrt{2}$ -  
5 (diisopropilamino)etil $\sqrt{2}$ - $\alpha$ -(p-tolil)acetamida, que funde a unos 97-100°C.

EJEMPLO 8

Cuando la 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina empleada en el ejemplo 2, método B, se sustituye por una cantidad  
10 equivalente de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina, se obtiene, por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)-etil $\sqrt{2}$ - $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)etil $\sqrt{2}$ - $\alpha$ -fenilacetanitrilo, como un aceite que hierve a unos 170-173°C bajo una presión de 0,1 mm

Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetanitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil $\sqrt{2}$ - $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)-etil $\sqrt{2}$ - $\alpha$ -fenilacetamida, que funde a unos 75-78°C después de la recristalización en pentano.

EJEMPLO 9

Cuando la 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usada en el ejemplo 2, método B, se sustituye por una cantidad equivalente de 1-(2-cloroetil)piperidina, se obtiene, por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil $\sqrt{2}$ - $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -(2-piperidinoetil)acetanitrilo, en forma de un aceite.

Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetanitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil $\sqrt{2}$ - $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -(2-piperidinoetil)acetamida que funde a unos 72-75°C aproximadamente después de la cristalización en pentano.

Cuando el  $\alpha$ -fenilacetanitrilo usado en el ejem-

5 plo 2, Método A, se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(m-clorofenil)acetonitrilo y se repite sustancialmente el procedimiento detallado en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -(m-clorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis/2-(diisopropilamino)etil/acetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 165-175°C a una presión de 0,1 mm.

10 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(m-clorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis/2-(diisopropilamino)etil/acetamida, que funde a unos 102-105°C después de la recristalización en una mezcla de éter y hexano.

EJEMPLO 11

15 Cuando el  $\alpha$ -fenilacetnitrilo usado en el ejemplo 2, Método A, se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(2,4-diclorofenil)acetnitrilo y se repite sustancialmente el procedimiento descrito en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -(2,4-diclorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis/2-(diisopropilamino)etil/acetnitrilo, como un aceite que hierve a unos 175-185°C bajo una presión de 0,1 mm.

20 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetnitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(2,4-diclorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis/2-(diisopropilamino)-etil/acetamida, que funde a unos 160-161°C después de la cristalización en una mezcla de éter y hexano.

EJEMPLO 12

25 Cuando la 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usada en el ejemplo 2, método B, se sustituye por una cantidad equivalente de 4-(2-cloroetil)morfolina, se obtiene, por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ -/2-(diisopropilamino)etil/- $\alpha$ -(2-morfolinoetil)- $\alpha$ -fenilacetnitrilo, como un aceite.

30

5 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/ $\alpha$ -(2-morfolinoetil)- $\alpha$ -fenilacetamida. Este compuesto funde a unos 87-89°C después de la cristalización en una mezcla de éter y pentano.

EJEMPLO 13

10 Cuando el  $\alpha$ -fenilacetonitrilo usado en el ejemplo 2, método A, se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(3,4-diclorofenil)acetonitrilo, se obtiene, por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ -(3,4-diclorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis/ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)-etil/acetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 170-200°C, bajo una presión de 0,2-0,6 mm.

15 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(3,4-diclorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis/ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)-etil/acetamida. Este compuesto funde a unos 105-108°C.

EJEMPLO 14

20 Cuando el  $\alpha$ -fenilacetonitrilo usado en el ejemplo 2, método A, se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(m-fluorfenil)acetonitrilo y se repite sustancialmente el procedimiento detallado en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -(m-fluorfenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis/ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 160-163°C a una presión de 0,2 mm.

25 El empleo de una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, proporciona  $\alpha$ -(m-fluorfenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis/ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetamida, que funde a unos 118-120°C después de la cristalización en una mezcla de éter y pentano.

30

EJEMPLO 15

Cuando el  $\alpha$ -fenilacetonitrilo usado en el ejemplo 2, método A, se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(o-fluorfenil)acetonitrilo, se obtiene, por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis[ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)-etil]acetamida, como un aceite.

Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis[ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)-etil]acetamida, que funde a unos 121-123°C.

EJEMPLO 16

Cuando el  $\alpha$ -fenilacetonitrilo usado en el ejemplo 2, método A, se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(o-trifluormetilfenil)acetonitrilo, se obtiene, por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ -(o-trifluormetilfenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis[ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]acetamida, como un aceite que hierve a unos 155-160°C a una presión de 0,3 mm.

Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(o-trifluormetilfenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis[ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]acetamida, que funde a unos 131-132°C después de la cristalización en una mezcla de éter y hexano.

EJEMPLO 17

Cuando el  $\alpha$ -fenilacetonitrilo usado en el ejemplo 1 se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(p-fluorfenil)acetonitrilo y se repite sustancialmente el procedimiento detallado en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ -[ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]acetamida, como un aceite que hierve a unos 125-130°C a una presión de 0,5 mm.

Cuando se emplean cantidades equivalentes de

5  $\alpha$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetoni-  
trilo y 2-cloro-N,N-dimetiletilamina en lugar de  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropil-  
amino)-etil/- $\alpha$ -fenilacetoni-  
trilo y 2-cloro-N,N-diisopropil-  
etilamina utilizados respectivamente en el procedimiento del  
ejemplo 2, método B, se obtiene  $\alpha$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diiso-  
propilamino)etil/- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)etil/acetoni-  
trilo, en  
forma de un aceite.

10 Cuando se emplea una cantidad equivalente del  
acetoni-  
trilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se  
obtiene  $\alpha$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)-etil/- $\alpha$ -  
 $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)etil/acetamida, que funde a unos 78-80°C  
después de la cristalización en pentano.

#### EJEMPLO 18

15 Cuando la 2-cloro-N,N-dimetiletilamina usada en  
el ejemplo 17 se sustituye por una cantidad equivalente de  
1-(2-cloroetil)piperidina y se repite sustancialmente el pro-  
cedimiento detallado en el segundo párrafo de dicho ejemplo,  
se obtiene  $\alpha$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/-  
 $\alpha$ -(2-piperidinoetil)acetoni-  
trilo, como un aceite.

20 Cuando se emplea una cantidad equivalente del ace-  
tonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se ob-  
tiene  $\alpha$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/- $\alpha$ -(2-  
piperidinoetil)acetamida. Este compuesto funde a unos 99-101°C.

#### EJEMPLO 19

25 Cuando el  $\alpha$ -fenilacetoni-  
trilo usado en el ejem-  
plo 1 se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(o-clo-  
rofenil)acetoni-  
trilo y se repite sustancialmente el procedi-  
miento detallado en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -(o-cloro-  
fenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetoni-  
trilo en forma de  
30 un aceite que hierve a unos 130-135°C a una presión de 0,5 mm.

Empleando una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en lugar de  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo usado en el ejemplo 2, método B, y repitiendo sustancialmente el procedimiento descrito en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -(o-clorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]-acetonitrilo como un aceite.

El empleo de una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3 proporciona  $\alpha$ -(o-clorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]acetamida, que funde a unos 157-158°C, después de la cristalización en una mezcla de éter y hexano.

#### EJEMPLO 20

Cuando el  $\alpha$ -fenilacetonitrilo usado en el ejemplo 1 se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(o-fluorfenil)acetonitrilo y se repite practicamente el procedimiento descrito en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]acetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 120-125°C a una presión de 0,5 mm.

El empleo de cantidades equivalentes de  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]acetonitrilo y 1-(2-cloroetil)piperidina en lugar de  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo y 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usados respectivamente en el procedimiento del ejemplo 2, método B, proporciona  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-piperidinoetil)acetonitrilo, en forma de un aceite que hierve a unos 168-172°C a una presión de 0,3 mm.

Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-piperidinoetil)acetamida, que funde a unos 107-108°C después

de la recristalización en una mezcla de éter y hexano.

EJEMPLO 21

5 Cuando se emplea una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(o-clorofenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetonitrilo, preparado según el primer párrafo del ejemplo 19, en lugar de  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetonitrilo usado en el ejemplo 20 y cuando se repite practicamente el procedimiento detallado en el segundo párrafo de dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -(o-clorofenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/ $\alpha$ -(2-piperidinoetil)acetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 190-195°C a una presión de 0,3 mm.

10 El empleo de una cantidad equivalente del acetónitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3 proporciona  $\alpha$ -(o-clorofenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/ $\alpha$ -(2-piperidinoetil)acetamida. Este compuesto funde a unos 130-131°C después de la cristalización en una mezcla de éter y hexano.

EJEMPLO 22

20 Cuando se emplean cantidades equivalentes de  $\alpha$ -(o-clorofenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetonitrilo y 2-cloro-N,N-dimetiletilamina en lugar de, respectivamente,  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/ $\alpha$ -fenilacetónitrilo y 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usados en el procedimiento del ejemplo 2, método B, se obtiene  $\alpha$ -(o-clorofenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/ $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)etil)acetónitrilo, en forma de un aceite que hierve a unos 160-165°C a una presión de 0,5 mm.

25 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetónitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(o-clorofenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/ $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)etil)acetamida, que funde a unos 111-112°C después de la cristalización en una mezcla de éter y hexano.

30

EJEMPLO 23

5 Cuando el  $\alpha$ -fenilacetnitrilo usado en el ejemplo 1 se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(2,6-diclorofenil)acetnitrilo y se repite sustancialmente el procedimiento detallado en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -(2,6-diclorofenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetnitrilo, como un aceite que hierve a unos 160-163°C a una presión de 0,5 mm.

10 El empleo de una cantidad equivalente del acetnitrilo anterior en lugar de  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/ $\alpha$ -fenilacetnitrilo usado en el ejemplo 2, método B, y la repetición sustancial del procedimiento descrito en dicho ejemplo, proporciona  $\alpha$ -(2,6-diclorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis/ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetnitrilo, como un aceite que hierve a unos 180-185°C a una presión de 0,3 mm.

15 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetnitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(2,6-diclorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis/ $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetamida, que funde a unos 168-170°C después de la cristalización en una mezcla de cloruro de metileno y hexano.

20 EJEMPLO 24

25 El empleo de cantidades equivalentes de  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/acetnitrilo y 2-cloro-N-ciclohexil-N-metiletilamina en lugar de  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/ $\alpha$ -fenilacetnitrilo y 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usados respectivamente en el procedimiento del ejemplo 2, método B, proporciona  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil/ $\alpha$ -{2- $\sqrt{N}$ -ciclohexil(metilamino)}/etil/acetnitrilo, como un aceite que hierve a unos 185-190°C a una presión de 0,3 mm.

30 Cuando se emplea una cantidad equivalente del ace

5 tonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -[2-N-ciclohexil(metilamino)]etil} acetamida. Este compuesto funde a unos 114-115°C después de la cristalización en una mezcla de cloruro de metileno y hexano.

EJEMPLO 25

10 Cuando la 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usada en el ejemplo 2, método B, se sustituye por una cantidad equivalente de 3-cloro-N,N-diisopropilpropilamina, y se repite sustancialmente el procedimiento detallado en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -[3-(diisopropilamino)propil]- $\alpha$ -fenilacetnitrilo.

15 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetnitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -[3-(diisopropilamino)propil]- $\alpha$ -fenilacetamida.

EJEMPLO 26

20 Una mezcla de 6 partes de  $\alpha, \alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetamida, 20 partes en volumen de yoduro de metilo y 150 partes en volumen de acetona, se coloca en un bombo y se calienta a 65°C durante 3 horas aproximadamente. A la mezcla de reacción solidificada se añade entonces más acetona y el sólido se filtra y cristaliza en una mezcla de alcohol etílico y éter. El compuesto así obtenido es bismetoyoduro de  $\alpha, \alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetamida, que funde a unos 213-214°C.

EJEMPLO 27

30 Cuando la 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usada en el ejemplo 2, método B, se sustituye por una cantidad equivalente de 2-cloro-N,N-dietiletilamina y se repite sustancial-

mente el procedimiento detallado en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ -[2-(dietilamino)etil]- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 147-150°C a una presión de 0,2 mm.

5 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -[2-(dietilamino)etil]- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetamida, que funde a unos 90-91°C.

EJEMPLO 28

10 Cuando la 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usada en el procedimiento del ejemplo 2, método B, se sustituye por una cantidad equivalente de 1-(3-cloropropil)piperidina, se obtiene, por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -(3-piperidinopropil)acetonitrilo.

15 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -(3-piperidino propil)acetamida.

EJEMPLO 29

20 Cuando el  $\alpha$ -fenilacetonitrilo usado en el ejemplo 1 se sustituye por una cantidad equivalente de  $\alpha$ -(2-piridil)-acetonitrilo y se repite sustancialmente el procedimiento allí detallado, se obtiene  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-piridil)acetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 125-130°C a una presión de 0,3 mm.

25 Cuando el  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo usado en el ejemplo 2, método B, se sustituye por una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior y se repite sustancialmente el procedimiento detallado en dicho ejemplo, se obtiene  $\alpha$ ,  $\alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-piridil)-

30

acetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 155-160°C a una presión de 0,3 mm.

5 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha, \alpha$ -bis[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-piridil)acetamida, que funde a unos 156-157°C después de la cristalización en una mezcla de cloruro de metileno y hexano.

EJEMPLO 30

10 Cuando la 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usada en el ejemplo 2, método B, se sustituye por una cantidad equivalente de 3-cloro-N,N-dimetilpropilamina, se obtiene, por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo.

15 El empleo del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3 proporciona  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propil]- $\alpha$ -fenilacetamida.

EJEMPLO 31

20 Cuando se emplean cantidades equivalentes de  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]acetonitrilo y 1-(2-cloroetil)pirrolidina en lugar de  $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo y 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina, usados respectivamente en el procedimiento del ejemplo 2, método B, se obtiene  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-pirrolidinoetil)acetonitrilo, como un aceite que  
25 hierve a unos 155-160°C a una presión de 0,1 mm.

30 Cuando se emplea una cantidad equivalente del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-pirrolidinoetil)acetamida, que funde a unos 104-105°C después de la cristalización en una mezcla de éter y hexano.

EJEMPLO 32

Cuando se emplean cantidades equivalentes de  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-piridil)acetonitrilo y 1-(2-cloroetil)piperidina en lugar de  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo y 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usados respectivamente en el procedimiento del ejemplo 2, método B, se obtiene  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-piperidinoetil)- $\alpha$ -(2-piridil)acetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 160-170°C a una presión de 0,5-0,7 mm.

El empleo del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3 proporciona  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)-etil]- $\alpha$ -(2-piperidinoetil)- $\alpha$ -(2-piridil)acetamida que funde a unos 129-131°C después de la cristalización en una mezcla de cloruro de metileno y hexano.

EJEMPLO 33

Cuando la 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usada en el ejemplo 2 método B se sustituye por una cantidad equivalente de 1-(2-cloroetil)-1H-hexahidroazepina, se obtiene, por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(1H-hexahidroazepin-1-il)etil]- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 160-165°C a una presión de 0,1 mm.

El empleo del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3 proporciona  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(1H-hexahidroazepin-1-il)etil]- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetamida. Este compuesto funde a unos 58-60°C después de la cristalización en pentano.

EJEMPLO 34

Cuando se emplean cantidades equivalentes de  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]acetonitrilo y

1-(2-cloroetil)-1H-hexahidroazepina, en lugar de  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo y 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usados respectivamente en el procedimiento del ejemplo 2, método B, se obtiene  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(1H-hexahidroazepin-1-il)etil]- $\alpha$ -[2-diisopropilamino)-etil]acetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 170-175°C a una presión de 0,3 mm.

El empleo del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3 proporciona  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(1H-hexahidroazepin-1-il)etil]- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)-etil]acetamida, que funde a unos 108-109°C después de la cristalización en pentano.

#### EJEMPLO 35

Cuando la 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usada en el ejemplo 2, método B, se sustituye por una cantidad equivalente de 1-(2-cloroetil)pirrolidina, se obtiene, por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -(2-pirrolidinoetil)acetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 150-155°C a una presión de 0,2 mm.

El empleo del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3 proporciona  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -(2-pirrolidinoetil)acetamida que funde a unos 79-80°C.

#### EJEMPLO 36

Cuando la 2-cloro-N,N-diisopropiletilamina usada en el ejemplo 2, método B, se sustituye por una cantidad equivalente de 2-cloro-N,N-ciclohexil-N-metiletilamina, se obtiene por el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)-etil]- $\alpha$ -[2- $\sqrt{N}$ -ciclohexil(metilamino)]etil]- $\alpha$ -fenilacetonitrilo, como un aceite que hierve a unos 185-190°C, a una presión

de 0,5 mm.

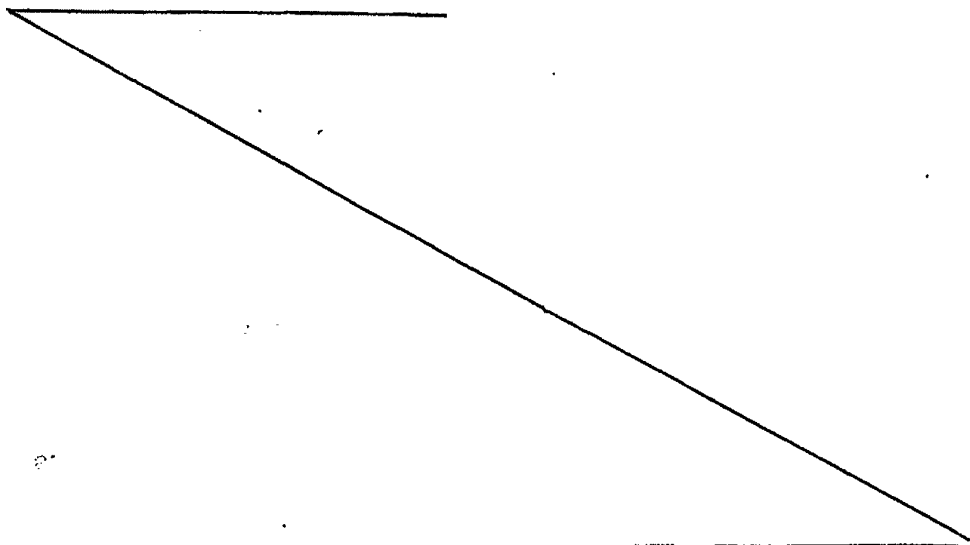
El empleo del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3 proporciona  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)-etil- $\alpha$ - $\{2$ - $\sqrt{N}$ -ciclohexil(metilamino) $\}$ -etil $\}$ - $\alpha$ -fenilacetamida, que funde a unos 90-91°C.

EJEMPLO 37

El empleo de una cantidad equivalente de 2-cloro-N- $\alpha$ -etil-N-metiletetilamina en lugar de la 2-cloro-N,N-diisopropiletetilamina usada en el ejemplo 2, método B, proporciona, mediante el procedimiento allí detallado,  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(etilmetilamino)-etil- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil- $\alpha$ -fenilacetanitrilo.

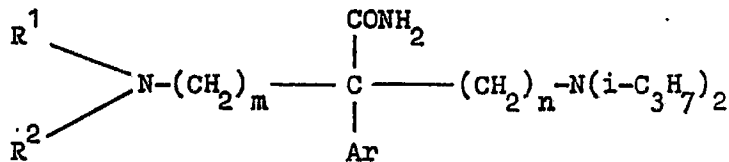
El empleo del acetonitrilo anterior en el procedimiento del ejemplo 3 proporciona  $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(etilmetilamino)-etil- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -(diisopropilamino)etil- $\alpha$ -fenilacetamida.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

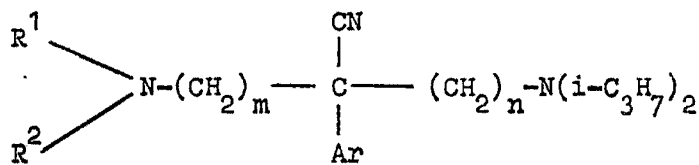


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar acetamidas, de fórmula:

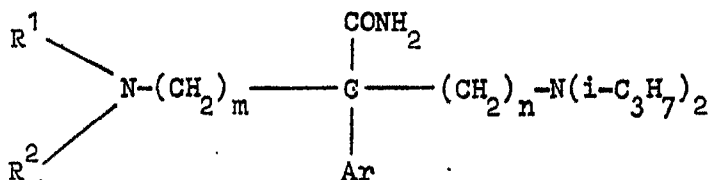


5 en la que R<sup>1</sup> es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono; R<sup>2</sup> es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno representan un anillo azamonocíclico que puede  
 10 contener otro heteroátomo; Ar es piridilo, fenilo, trifluorometilfenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 átomos de halógeno o grupos alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; y m y n son enteros de 2 a 4 inclusive; caracterizado porque comprende hidrolizar un nitrilo de fórmula:

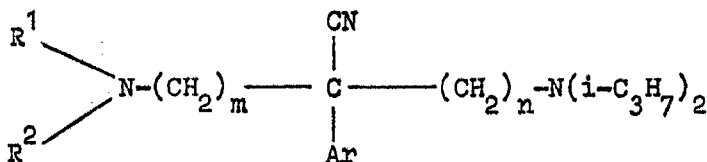


15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar, m y n se definen como anteriormente, con ácido sulfúrico concentrado; y recuperar el compuesto así producido bien como tal o bien como una sal de adición de ácido no tóxica, farmacéuticamente aceptable, del mismo.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de fórmula:

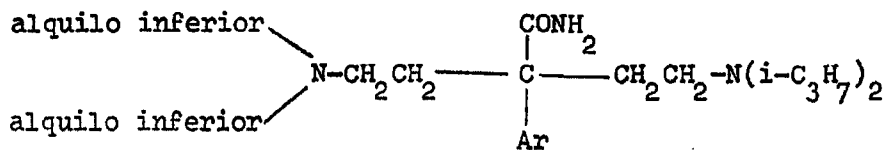


5 en la que R<sup>1</sup> es alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono; R<sup>2</sup> es alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono; Ar es piridilo, fenilo, tri-fluormetilfenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 átomos de halógeno o grupos alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y m y n son cada uno enteros de 2 a 4 inclusive; se hidroliza un nitrilo de fórmula:



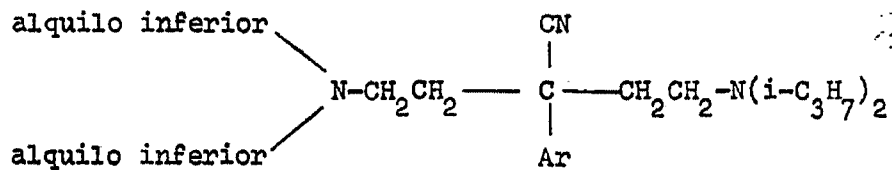
10 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar, m y n se definen como anteriormente, con ácido sulfúrico concentrado; y recuperar el compuesto así producido bien como tal o bien como una sal de adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de fórmula



en la que cada alquilo inferior contiene de 1 a 7 átomos de carbono y Ar es fenilo sustituido con dos halógenos, se hidro-

liza un nitrilo de fórmula:

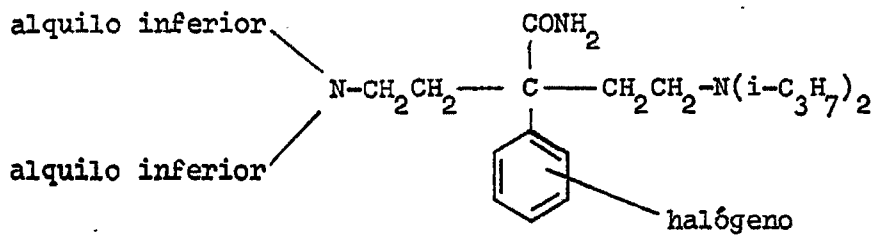


5

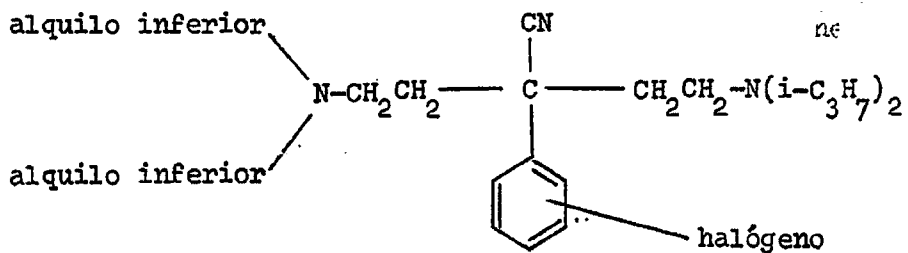
en la que los grupos alquilo inferior y Ar se definen como anteriormente, con ácido sulfúrico concentrado; y se recupera el compuesto así obtenido bien como tal o bien como una sal de adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de fórmula:

10



en la que cada alquilo inferior contiene de 1 a 7 átomos de carbono, se hidroliza el nitrilo de fórmula:



15

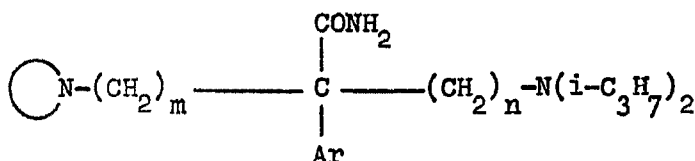
en la que alquilo inferior se define como anteriormente, con ácido sulfúrico concentrado; y se recupera el compuesto así ob-

tenido bien como tal o bien como una sal de adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo.

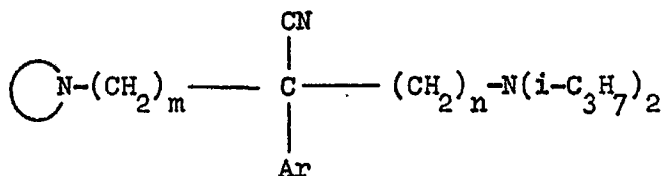
5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza  $\alpha$ -(p-fluorfenil)- $\alpha, \alpha$ -bis/2-(diisopropilamino)etil/acetonitrilo.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha, \alpha$ -bis/2-(diisopropilamino)etil/acetonitrilo.


10 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de fórmula



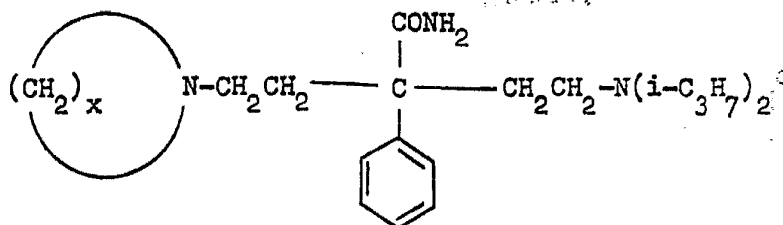
15 en la que m y n son cada uno enteros de 2 a 4 inclusive; Ar es piridilo, fenilo, toliilo, trifluormetilfenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos; y  $\text{N}$ - es  $\text{N}-(\text{CH}_2)_x$  en donde x es un entero de 4 a 6 inclusive y morfolino; se hidroliza un nitrilo de fórmula:



20 en donde  $\text{N}$ -, Ar, m y n se definen como anteriormente, con ácido sulfúrico concentrado y se recupera el compuesto así obtenido bien como tal o bien como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, no tóxica, del mismo.

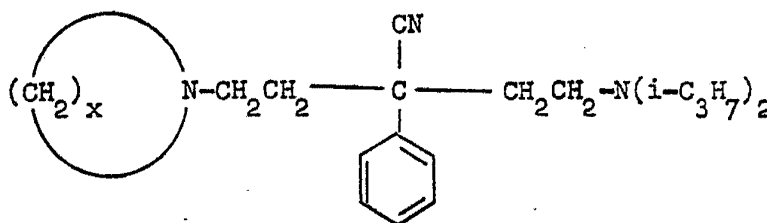


8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de fórmula



5

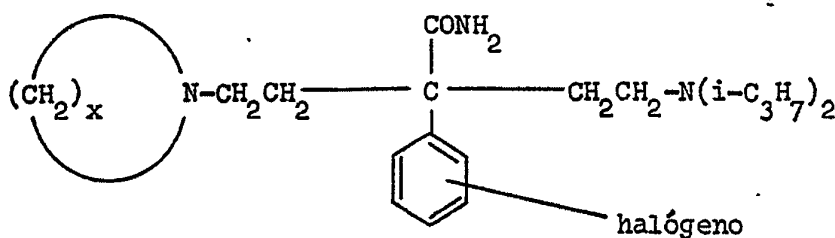
en la que x es un entero de 4 a 6 inclusive, se hidroliza un nitrilo de fórmula



10

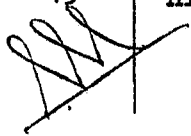
en la que x se define como anteriormente, con ácido sulfúrico concentrado y se recupera el compuesto así obtenido bien como tal o bien como una sal de adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo.

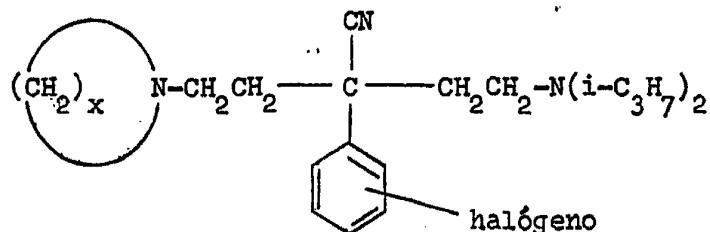
9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de fórmula



15

en la que x es un entero de 4 a 6 inclusive, se hidroliza un nitrilo de fórmula:





5 en la que x se define como anteriormente, con ácido sulfúrico concentrado y se recupera el compuesto así obtenido bien como tal o bien como una sal de adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza  $\alpha$ -(o-fluorfenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-piperidinoetil)acetonitrilo.

10 11. - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza  $\alpha$ -(o-clorofenil)- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etil]- $\alpha$ -(2-piperidinoetil)acetonitrilo.

12. - Procedimiento para preparar acetamidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 9 MAR. 1978

G.D. SEARLE & CO.

J. M. GONZÁLEZ RUIZ Y COMPAÑÍA

pp. Hacedor J. Suarez

