

339349

PATENTE DE INVENCION

Your Case No. 21.427

339349

15



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar morfolino-alquilen-2-indolcarboxamidas".

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE. UU. de A.

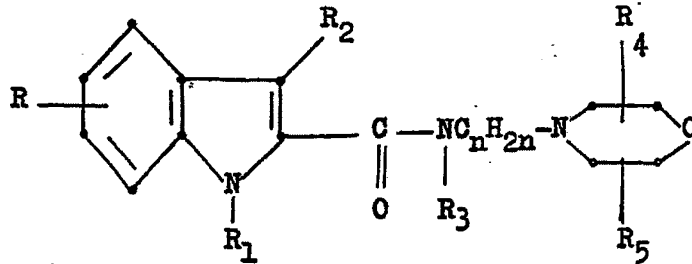
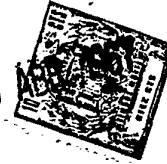
Esta invención se refiere a composiciones que contienen morfolino-alquilen-2-indolcarboxamidas y a un procedimiento para su preparación.

Las nuevas composiciones de la presente invención pueden ilustrarse por la siguiente

te fórmula:

339349

15



5. en la que R es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno y trifluormetilo; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior o alqueno inferior; R₂, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno o alquilo inferior; n es un número entero de 1 a 4 y sus sales de adición de ácido no tóxicas.

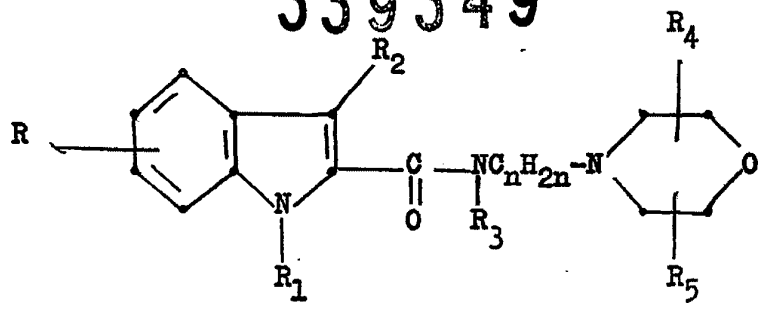
10. Las bases libres de los componentes activos de esta invención, en general, pueden ser líquidas o sólidas a temperatura ambiente. Las bases libres son, en general relativamente insolubles en - agua, pero solubles en la mayor parte de los disolventes orgánicos tales como alcoholes alquílicos inferiores y éter, acetona, cloroformo y similares. Es-

15. tos compuestos forman sales de adición de ácido con ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y similares. Los compuestos forman también sales con ácidos orgánicos, como por ejemplo, ácidos fumárico y maleíco. Tales sales, en general, son solubles en agua, metanol y etanol,

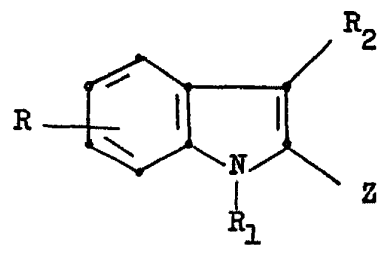
20. pero relativamente insolubles en benceno, éter, éter de petróleo y similares.

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula:

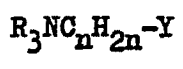
339349 15



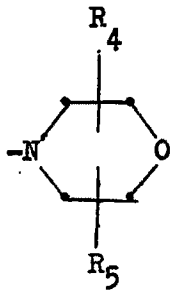
en la que R es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno o trifluormetilo; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior o alquenilo inferior; R₂, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno o alquilo inferior; n es un número entero de 1 a 4; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que Z es un grupo acilante reactivo tal como -haluro de carbonilo, carbonil imidazol, éster, anhídrido o isocarbonilo y R, R₁ y R₂ son como se definió precedentemente, con un compuesto de fórmula:



en la que R₃ y n son como se definió precedentemente e Y es,



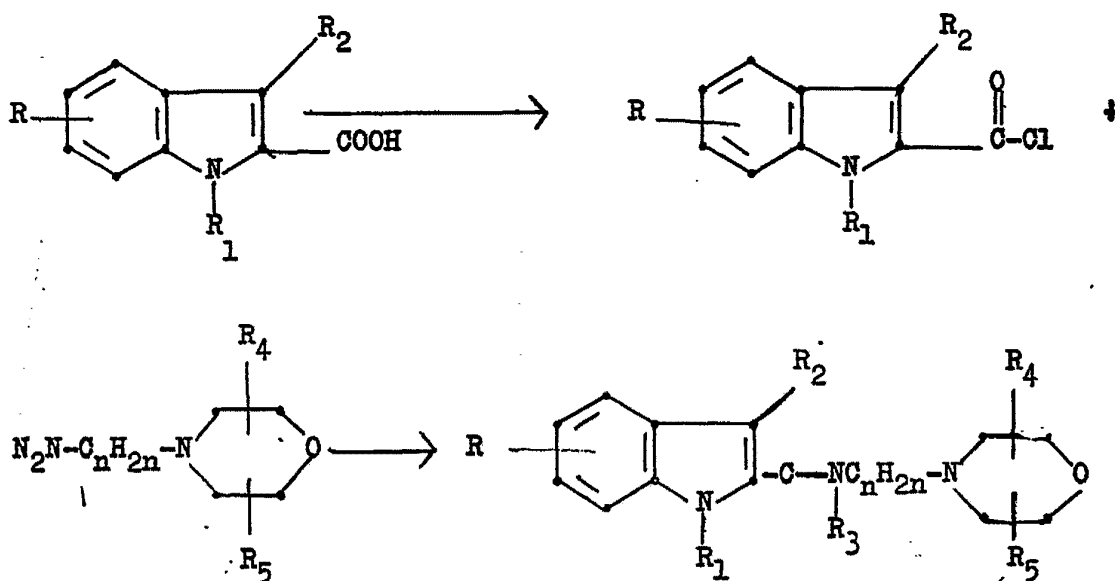
339349

15



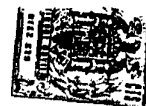
o un grupo convertible en este tal como un halógeno reactivo, un radical alquilsulfonilo inferior o arilsulfonilo y, si se desea, formar las sales de adición de ácido no tóxicas.

5. Específicamente, los compuestos de esta invención pueden prepararse por el siguiente método, el cual ha demostrado ser el más indicado.



en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ y n son como se definió precedentemente.

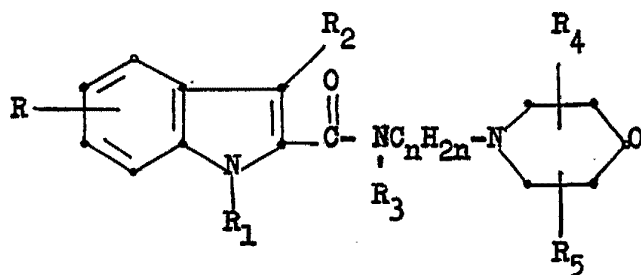
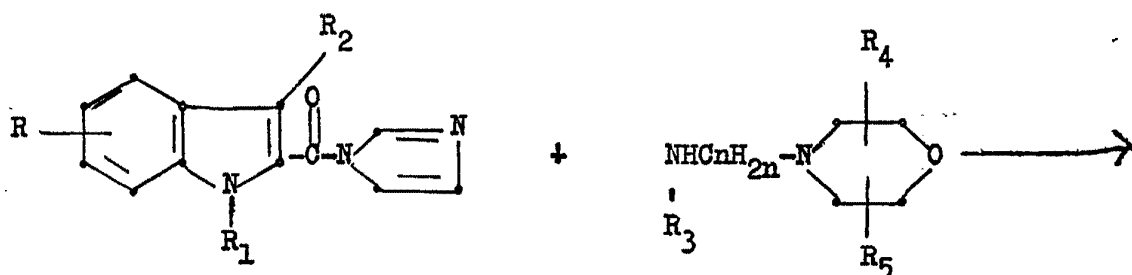
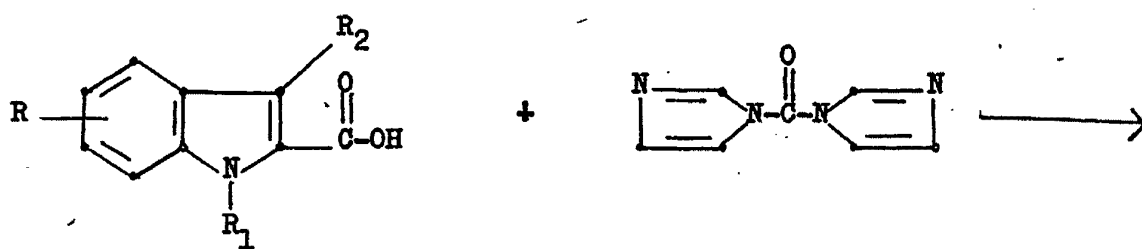
10. En este procedimiento, el ácido indolcarboxílico se hace reaccionar con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo en un disolvente inerte. El cloruro de indolcarboxílico se aísla y se hace reaccionar con un derivado de alquilendiamina. Los productos se recuperan y se purifican por recristalización en un disolvente adecuado. Alternativamente, puede prepararse un éster o un anhídrido



339349

como intermediario.

Los compuestos de la presente inven
ción pueden también prepararse por otros métodos. Un
 método incluye la preparación de una indol-2-carboxa
 5. mida reactiva como intermediario siguiéndose por la
 reacción con la alquilendiamina.

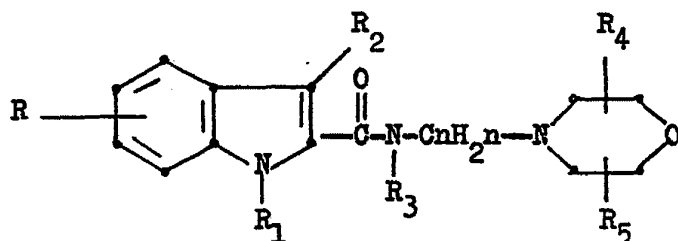
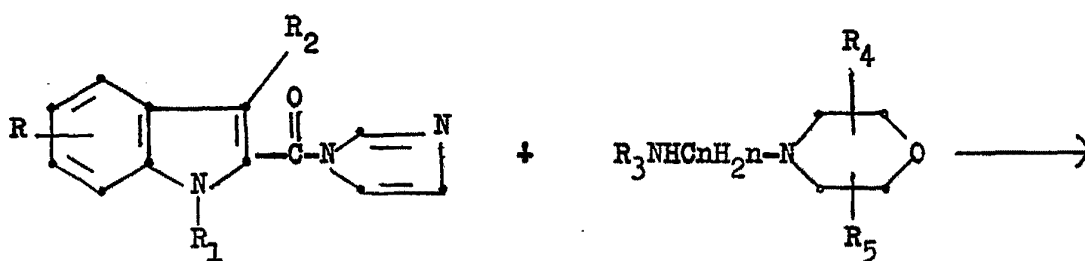
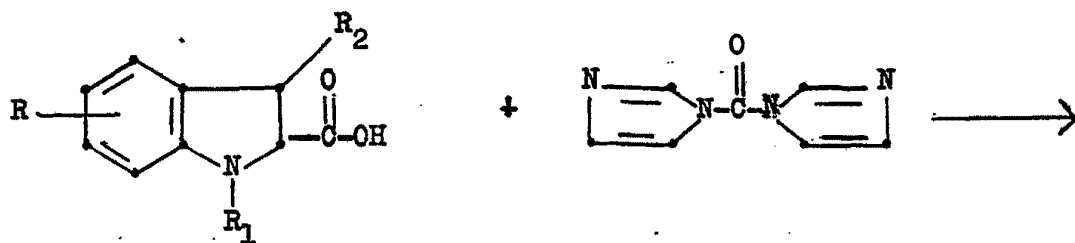


en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n son como se defi
 nió precedentemente. Esta reacción se lleva a cabo
 precedentemente en dos etapas y el tetrahidrofurano
 10. es un disolvente satisfactorio. Un intervalo de tem
 peraturas de 25 a 75°C es el más adecuado.

Otro método incluye la preparación



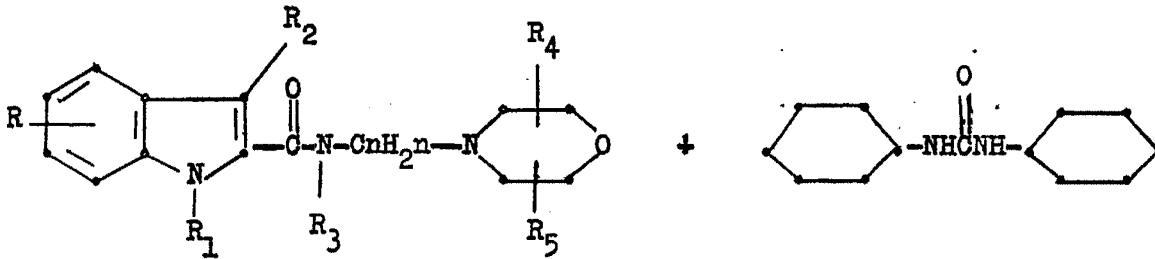
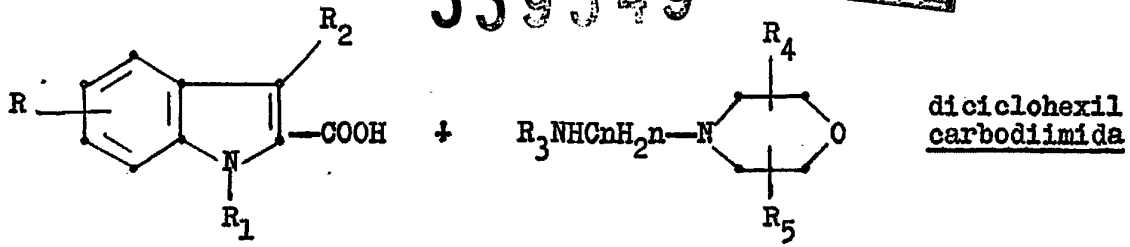
de una indol-2-carboxamisa reactiva como intermedia-
rio, siguiéndose por la reacción con la alquilendia-
mina.



5. en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n son como se defi-
nió precedentemente. Esta reacción se lleva a cabo
preferentemente en dos etapas y el tetrahydrofurano
es un disolvente satisfactorio. Un intervalo de tem-
peratura de 25 a 75°C es el más adecuado.

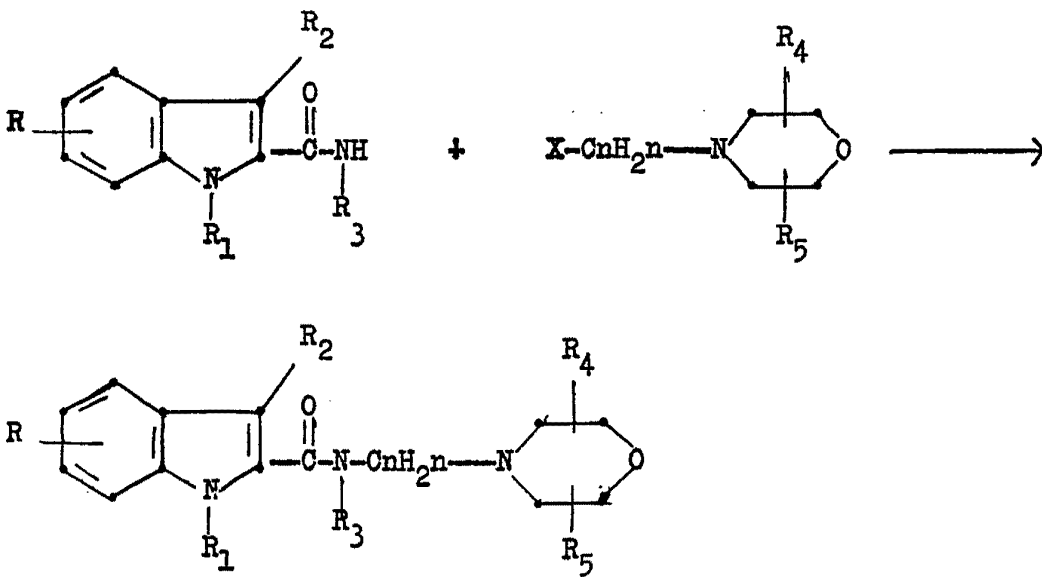
10. En otro método comprendido dentro
del procedimiento general, el ácido y la alquilen-
diamina se mezclan y se agrega un derivado de carbo-
dimida para efectuar la condensación.

339349



5. en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n son como se definió precedentemente. Esta reacción debe habitualmente llevarse a cabo dentro de un intervalo de temperaturas de 25 a 100°C y el producto se aísla por procedimientos bien conocidos en el arte.

Pueden también usarse indol-2-carboxamidas como intermediarios en procedimientos de alquilación como sigue.



339349



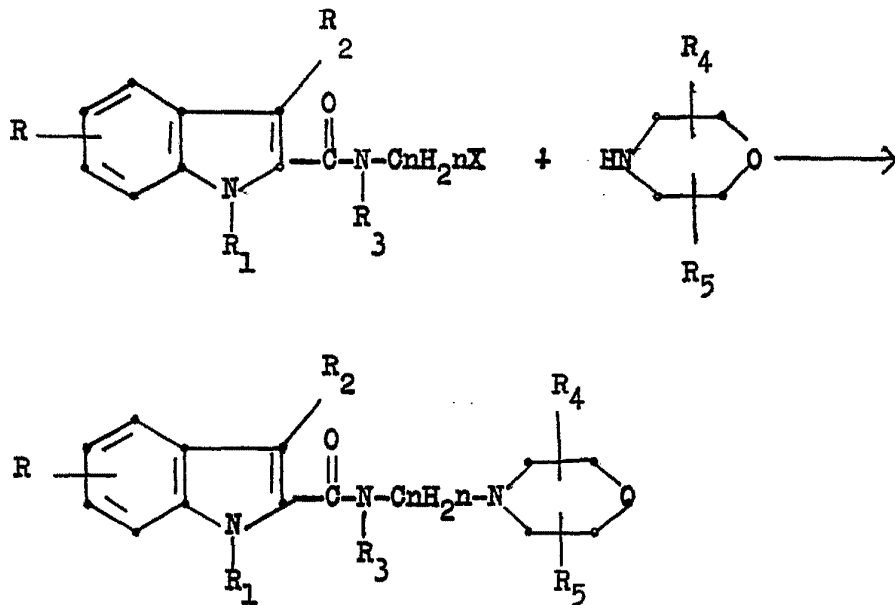
en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n son como se definió precedentemente y X es un halógeno reactivo, un grupo alquilsulfoniloxi inferior o arilsulfoniloxi.

La amida se disuelve en un disolvente inerte, como -

- 5. por ejemplo, dietilenglicoldimetiléter (diglima) o tetrahidrofurano y se hace reaccionar con un agente de condensación tal como haluro de sodio y luego con un derivado aminoalquilo apropiado. La reacción puede llevarse a cabo preferentemente a temperaturas comprendidas en el intervalo de aproximadamente 30° a 200°C durante un período de 30 min. a 6 horas.

Otro método para preparar los presentes compuestos puede ilustrarse por el siguiente procedimiento:

15.



en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n son como se definió precedentemente y X es un halógeno, un radical - alquilsulfoniloxi inferior o arilsulfoniloxi. La -

- 20. reacción tiene lugar cuando los reactivos se ponen en contacto en un disolvente inerte tal como éter,

339349



tetrahidrofurano, tolueno, benceno y similares y la mezcla de reacción se mantiene dentro de la temperatura aproximada de 50° a 150°C durante un período de 10 min. a varias horas.

5. Las propiedades antidepresoras de los compuestos de la presente invención son evidentes midiendo la capacidad de contrarrestar en animales - una depresión inducida por la administración de hexamato de tetrabenazina. Se administran dosis gradua-
10. das de estos compuestos en forma intraperitoneal al grupo de ratones. Una hora más tarde, el hexamato - de tetrabenazina (un agente bien conocido capaz de - producir una profunda depresión) se administra a una dosis que es conocida para deprimir experimentalmen-
15. te el comportamiento en grupos de ratones normales. Treinta minutos más tarde los grupos tratados con - antidepresores se colocan individualmente en el centro de un disco horizontal de unos 45 cm de diámetro. Dentro de un corto período de tiempo, estos indivi-
20. duos muestran un comportamiento exploratorio normal, tal como caminar hacia el borde y mirar sobre el - lado u otros movimientos característicos relativos a la tendencia normal a explorar un nuevo ambiente. - Los individuos, tratados con hexamato de tetrabenazi
25. na sola o en combinación con un agente no efectivo - como antidepresor, no muestran este comportamiento - exploratorio normal, sino que permanecen en el centro del disco durante un considerable período de tiem
30. po. Los compuestos de esta invención muestran propiedades antidepresoras convenientes por este proce-



339349

- dimiento a niveles de dosis que producen reacciones escasas o nulas tales como ataxia o actividad motriz espontánea reducida. Estas dosis están bien por debajo de los niveles letales, demostrando así un índice terapéutico satisfactorio de seguridad. Estos -
5. compuestos pueden compararse favorablemente con drogas antidepresoras efectivas tales como la imipramina y la amitriptilina cuando se ensayan por las técnicas mencionadas.
10. Las composiciones que contienen - morfolino-alquilen-2-indolcarboxamidas pueden administrarse a animales de sangre caliente oralmente o parenteralmente si se desean y cuando son así administradas, pueden considerarse como agentes antidepresores para tratamiento terapéuticamente adecuado
15. de la depresión en animales de sangre caliente de unos 50 a 90 kilos en dosis que varían aproximadamente entre 5 y 100 miligramos. El régimen de dosis - puede ajustarse para proveer una respuesta terapéutica óptima. Luego, por ejemplo, pueden administrarse
20. varias dosis diarias, o la dosis puede reducirse - proporcionalmente como se indica por los requerimientos de la situación terapéutica particular.
25. Para la administración terapéutica los componentes activos de esta invención pueden incorporarse a vehículos farmacéuticos tales como - excipientes y usarse, por ejemplo, en forma de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, líquidos, elixires, emulsiones, suspensiones, jarabes, chocolate,
30. bombones, sellos, goma de mascar o similares. Tales

339349

15



- composiciones y preparaciones contendrán por lo menos 0,1% del componente activo. El porcentaje en las composiciones y preparaciones, puede, naturalmente, variar y puede ser convenientemente del 2% y del 60% o más -
5. con respecto al peso de la unidad. La cantidad del componente activo en tales composiciones o preparaciones terapéuticamente útiles será tal que se obtenga una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención
10. se preparan de modo que una unidad de dosis contenga aproximadamente entre 5 y 100 miligramos de morfolinolquilen-2-indolcarboxamidas.

- Las composiciones de esta invención son fisiológicamente activas como antidepresoras. Como tales, estas pueden incorporarse en varias formas farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, píldoras, etc., para liberación inmediata o retardada, combinándolas con vehículos farmacéuticos adecuados. Pueden estar en forma de unidades de dosis para una dosis terapéutica simple o en unidades pequeñas para múltiples dosis o en unidades mayores para dividirse en dosis simples. Obviamente, además del compuesto antidepresor terapéutico podrán hallarse presentes excipientes, ligantes, materiales de relleno y otros ingredientes terapéuticamente inertes necesarios en la formulación de la preparación farmacéutica deseada.
- 15.
- 20.
- 25.

- Los siguientes ejemplos específicos ilustran la preparación de los compuestos representativos de la presente invención. Las partes es-
- 30.

339349



tán expresadas en peso a menos que se indique de otro modo.

EJEMPLO 1

Preparación de 6-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-indol-carboxamida

5. Una mezcla de 26 partes de ácido 6-cloroindol-2-carboxílico, 500 partes de éter y 50 partes de cloruro de tionilo se agita a temperatura ambiente durante 8 horas y luego se concentra para eliminar el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo. El residuo cristalino es cloruro de 6-cloroindol-2-carbonilo crudo y se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación.
10. Una disolución de 10,7 partes del cloruro de 6-cloro-indol-2-carbonilo en 100 partes de éter se agrega gota a gota con agitación y enfriamiento a una disolución de 13 partes de N-(2-aminoetil) morfolina en 100 partes de éter. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se agita con 50 partes de disolución de hidróxido de sodio 2N. El precipitado se filtra y se lava con agua y luego con un poco de éter. La recristalización en 300 partes en volumen de etanol produce 11,6 partes de 6-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-indol-carboxamida, punto de fusión 229°-231°C. El clorhidrato funde a 260-262°C.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 2

Preparación de 6-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-indol-carboxamida

30. Una mezcla de 11,2 partes de 6-clo

339349

15 ABR



- ro-indol-2-carboxilato de etilo, 9 partes de N-(2-aminoetil)-morfolino y 0,2 partes de metilato de sodio se calienta a 115°-125° durante 2½ horas y se enfría. La mezcla se tritura con éter y se filtra. El producto cristalino se recristaliza en etanol.
- 5.

EJEMPLO 3

Preparación de 5-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

- El compuesto mencionado, punto -
10. de fusión 218°-22° C, se obtiene cuando el ácido 6-cloroindol-2-carboxílico del procedimiento del Ejemplo 1, se sustituye por ácido 5-cloroindol-2-carboxílico. El clorohidrato funde a 263-265° C.

EJEMPLO 4

15. Preparación de 4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

- Cuando se sustituye el ácido 6-cloroindol-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1 por ácido 4-cloroindol-2-carboxílico, se obtiene el
20. compuesto mencionado con un punto de fusión de 212°-214° C. El clorohidrato funde a 219-221° C.

EJEMPLO 5

Preparación de 5-bromo-N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

25. Si se sustituye el ácido 6-cloroindol-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1 por ácido 5-bromoindol-2-carboxílico, se obtiene el compuesto mencionado, punto de fusión 233°-235° C. El clorohidrato funde a 276-278° C.

30.

- 14 -
339349



EJEMPLO 6

Preparación de 6-fluor-N-(2-morfolinoetil)-2-indol-carboxamida

5. El compuesto se obtiene cuando el cloruro de 6-fluorindol-2-carbonilo se hace reaccionar con N-(2-aminoetil)-morfolina por el procedimiento - del Ejemplo 1.

EJEMPLO 7

10. Preparación de N-(2-morfolinoetil)-6-trifluormetil-2-indolcarboxamida

Cuando se hace reaccionar cloruro de 6-trifluormetilindol-2-carbonilo con N-(2-aminoetil)morfolina por el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene este compuesto.

15. EJEMPLO 8

Preparación de 6-cloro-1,3-dimetil-N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

20. Este compuesto se obtiene cuando el cloruro de 6-cloroindol-2-carbonilo en el procedimiento del Ejemplo 1, se sustituye por cloruro de 6-cloro-1,3-dimetil-2-indolcarbonilo.

EJEMPLO 9

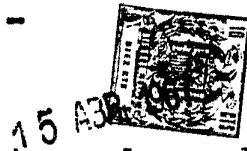
Preparación de 6-cloro-N-(2-morfolinopropil)-2-indol-carboxamida

25. Si la N-(2-aminoetil)-morfolina del procedimiento del Ejemplo 1 se sustituye por 2-morfolinopropilamina se obtiene este compuesto.

EJEMPLO 10

30. Preparación de 6-cloro-N-(1-metil-2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

339349



Haciendo reaccionar cloruro de 6-cloroindol-2-carbonilo con N-(2-aminopropil)morfolina por el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene este compuesto.

EJEMPLO 11

5.

Preparación de 6-cloro-N-(4-morfolinobutil)-2-indol-carboxamida

10. El mencionado compuesto se obtiene cuando la N-(2-aminoetil)-morfolina en el procedimiento del Ejemplo 1 se sustituye por N-(4-aminobutil) morfolina.

EJEMPLO 12

Preparación de 6-cloro-N-(3-morfolinopropil)-2-indol-carboxamida

15. Una disolución de 3 partes de cloruro de 6-cloroindol-2-carbonilo en 30 partes de éter se agrega con enfriamiento y agitación a una mezcla de 3,5 partes de bromhidrato de 3-bromopropilamina, 5,3 partes de carbonato de sodio, 25 partes de agua y 100 partes de éter. La mezcla se agita a intervalos, se deja durante 20 horas a temperatura ambiente y luego se diluye con 25 partes de agua y se filtra. La porción insoluble se lava con agua y éter y funde entonces a 173-175°C. Esta es N-(3-bromopropil)-6-cloroindol-2-carboxamida.

25:

30. Una mezcla de 0,8 partes de N-(3-bromopropil)-6-cloroindol-2-carboxamida, 2 partes de morfolina y 25 partes de benceno, se calienta sobre baño de vapor durante 4 horas y luego se concentra para eliminar el disolvente.



339349 15

El residuo se tritura con 5 partes de hidróxido de sodio 1N y se filtra. El precipitado se lava con agua y se seca. La 6-cloro-N-(3-morfolinopropil)-2-indolcarboxamida funde a 204-206°C. El clorohidrato funde a 217-219°C.

EJEMPLO 13

Preparación de 6-cloro-N-3-(3,5-dimetilmorfolino)-propil-2-indolcarboxamida.

Este compuesto, punto de fusión 166-168°C, se obtiene cuando se sustituye la morfolina en el procedimiento del Ejemplo 12 por 3,5-dimetilmorfolina.

EJEMPLO 14

Preparación de 6-cloro-N-3-(2,6-dimetilmorfolino)-propil-2-indolcarboxamida

El compuesto mencionado, punto de fusión 168-170°C, se obtiene cuando se reemplaza la morfolina por 2,6-dimetilmorfolina en el procedimiento del Ejemplo 12.

EJEMPLO 15

Preparación de 6-bromo-N-(3-morfolinopropil)-2-indolcarboxamida

Este compuesto, punto de fusión 224-226°C, se obtiene cuando se hace reaccionar cloruro de 5-bromoindol-2-carbonilo con N-(3-aminopropil)morfolina por el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 16

Preparación de 6-cloro-N-2-(2,6-dimetilmorfolino)etil-2-indolcarboxamida

Una disolución de 10 partes de clo

339349



5. ruro de 6-cloroindol-2-carbonilo en 100 partes de éter se agrega con enfriamiento y agitación a una mezcla de 11 partes de bromhidrato de 2-bromoetilamina, 19 partes de carbonato de sodio, 300 partes de éter y 100 partes de agua. La mezcla se agita a intervalos, se deja a temperatura ambiente durante 20 h y se separa las capas. La capa etérea se lava con agua y se concentra. El residuo sólido se lava con agua y se seca. Este es N-(2-bromoetil)-6-cloroindol-2-carboxamida cruda.

10. Una mezcla de 1,5 partes de N-(2-bromoetil)-6-cloroindol-2-carboxamida, 2 partes de 2,6-dimetilmorfolina y 2,5 partes de benceno se calienta sobre baño de vapor durante 4 horas. La mezcla se enfría y se agregan 8 partes de hidróxido de sodio 1N y 75 partes de benceno. Las capas se separan y la capa bencénica se lava con agua y se concentra. El residuo sólido se recrystaliza en acetato de etilo. La 6-cloro-N- $\sqrt{2}$ -(2,6-dimetilmorfolino)etil $\sqrt{2}$ -indolcarboxamida funde a 170-171°C.

EJEMPLO 17

Preparación de 6-cloro-N- $\sqrt{2}$ -(2-metilmorfolino)etil $\sqrt{2}$ -indolcarboxamida

25. Cuando se sustituye la 2,6-dimetilmorfolina en el procedimiento del Ejemplo 16 por 2-metilmorfolina, se obtiene este compuesto.

EJEMPLO 18

Preparación de 1-alil-N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

30. El compuesto mencionado se obtie-

339349

15 ABR



ne cuando se hace reaccionar cloruro de 1-alil-2-carbonilo con N-(2-aminoetil)-morfolina por el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 19

5. Preparación de 1-etil-N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

El compuesto mencionado se obtiene cuando se hace reaccionar cloruro de 1-etil-2-indolcarbonilo con N-(2-aminoetil)morfolina usando el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 20

10. Preparación de clorhidrato de 1-metil-N-(3-morfolinopropil)-2-indolcarboxamida

Si el cloruro de 1-metil-2-indolcarbonilo se hace reaccionar con N-(3-aminopropil)morfolina por el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene este compuesto, punto de fusión 198-200°C.

EJEMPLO 21

15. Preparación de clorhidrato de N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

Este compuesto, punto de fusión 236-238°C, se obtiene cuando se sustituye el ácido 6-cloro-indol-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1 por ácido indol-2-carboxílico.

EJEMPLO 22

20. Preparación de clorhidrato de N-(3-morfolinopropil)-2-indolcarboxamida

25. Cuando se hace reaccionar cloruro de indol-2-carbonilo con N-(3-aminopropil)-morfolina por el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene el -

30.



339349

mencionado compuesto, punto de fusión 200-202°C.

EJEMPLO 23

Preparación de 6-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-indol-carboxamida

5. Cuando se sustituye el ácido 6-cloroindol-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1 por ácido 6-metilindol-2-carboxílico se obtiene el mencionado compuesto.

EJEMPLO 24

10. Preparación del clorhidrato de 1-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

Si se sustituye el ácido 6-cloroindol-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1 por ácido 1-metilindol-2-carboxílico, se prepara el mencionado compuesto, punto de fusión 189-191°C.

EJEMPLO 25

Preparación de 6-cloro-N-etil-N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

20. Cuando se sustituye la N-(2-aminoetil)-morfolina en el procedimiento del Ejemplo 1 por N-(2-(etilamino)etil)morfolina, se obtiene este compuesto.

EJEMPLO 26

Preparación del clorhidrato de 6-cloro-N-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida

25. Una disolución de 10,7 partes de cloruro de 2-morfolinoetilo en 100 partes de tetrahidrofurano se agrega con enfriamiento y agitación a una mezcla de 2,4 partes de hidruro de sodio al 50% (en aceite mineral) y 10,5 partes de 6-cloro-N-metil-

339349



- 2-indolcarboxamida, punto de fusión ~~238-242~~ en 100 partes de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 6 horas y luego se concentra para eliminar el disolvente. -
5. El residuo se agita con agua y éter y las capas se separan. La capa etérea se agita con 100 partes de ácido clorhídrico 1N y las capas se separan. La capa acuosa se trata con 30 partes de hidróxido de sodio 5N y el producto se extrae con éter. Por adición
10. ón de cloruro de hidrógeno etanólico, se obtiene clorhidrato de 6-cloro-N-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-indolcarboxamida. El punto de fusión después de recristalización en metanol es de 282-284°C.

EJEMPLO 27

15. Preparación de 6-cloro-N-morfolinometil-2-indolcarboxamida

Una mezcla de 1,95 partes de 6-cloroindol-2-carboxamida, 0,87 partes de morfolina, 0,80 partes de formaldehído al 37% y 20 partes de etanol se calientan a temperatura de reflujo durante 2 horas y se enfría. El precipitado se filtra y se recristaliza en etanol. La 6-cloro-N-morfolinometil-2-indolcarboxamida pura funde a 128-220°C

20.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que
- 30.

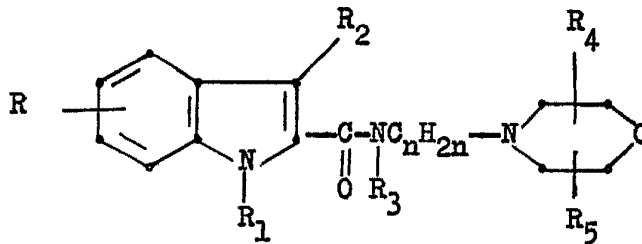
339349 15 AB



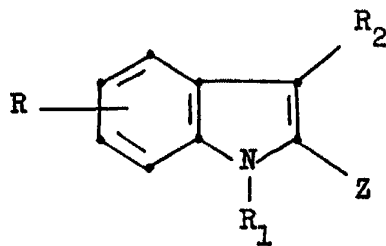
el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica con fechas 15 de abril de 1.966 y 5 de octubre de 1.966, bajo los números 542.758 y 584.354, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR MORFOLINO-ALQUILEN-2-INDOLCARBOXAMIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

5.
10.

1ª.- Procedimiento para preparar morfolino-alquilen-2-indolcarboxamidas, de fórmula general



15. en la que R es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno o trifluormetilo; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior o alqueno inferior; R₂, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno o alquilo inferior; n es un número entero de 1 a 4, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

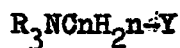


339349¹⁵

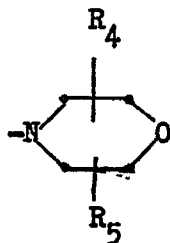


en la que Z es un grupo acilante reactivo tal como haluro de carbonilo, carbonil imidazol, éster, anhídrido o isocarbonilo y R, R₁, y R₂ son como se definió precedentemente, con un compuesto de fórmula

5. la:



en la que R₃ y n son como se definió precedentemente e Y es



o un grupo convertible en él, tal como un halógeno reactivo, un radical alquilsulfonilo inferior o arilsulfonilo.

10.

2^a.- Procedimiento para preparar morfolino-alquilen-2-indolcarboxamidas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

339349



Esta Memoria consta de veinti-

tres hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

15 ABR. 1967

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: F. Hernández Ruiz