REF: X4115 SPAIN

Int. Cl.[2] C07D/A61K

Nº- 436.555

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana, Estados Unidos

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SALES DE AMONIO CUATERNARIAS DE DERIVADOS DE DIALQUILAMINOALQUILO DE 2-AMINOINDANOS"

PB.

Prioridad: Patenta estadounidense n.º 460.643 del 12-4-74

POOR QUALITY

Esta invención se relaciona con compuestos que muestran actividad antiarrítmica. En particular, esta invención se relaciona con sales de amonio cuaternarias novedosas de derivados de dialquilaminoalquilo de 2-aminoindanos.

Debido a las serias consecuencias asociadas con las enfermedades del corazón en general, desde hace tiempo ha habido un gran interés en buscar agentes que muestren un efecto sobre el músculo cardiaco. Existen varias drogas obtenibles en la actualidad que son útiles en el tratamiento de desórdenes en el régimen y el ritmo del corazón, y probablemente la más notable hasta la fecha es la quinidina. La quinidina ha sido utilizada en forma más extensa para el control de arritmias cardiacas en los humanos desde el año de 1921, aun cuando a menudo efectos secundarios graves, y aún la muerte, acompañan su uso continuo. El propanol es un agente de bloqueo beta-adrenérgico que también muestra acciones similares a las de la quinidina en el corazón, y ha sido utilizado en un grado limitado para controlar las arritmias cardiacas. Su empleo como agente antiarrítmico, sin embargo, exige un gran cuidado debido a sus efectos secundarios indeseables. La procaína ha estado disponible desde 1936 y se ha utilizado hasta cierto grado como un agente antiarrítmico, sin embargo su utilidad queda limitada por la corta duración de su acción y por sus efectos prominentes sobre el sistema nervioso central. Se ha encontrado que la procaínamida es similar farmacológicamente a la procaína y tiene la ventaja sobre la procaína de una acción de duración más prolongada y una relación más favorable entre sus actividades cardiacas y las del sistema nervioso central. En los últimos años, se ha utilizado extensamente la lido-

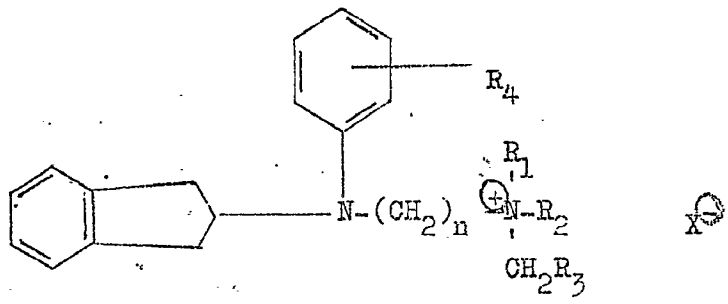
caína como un agente antiarrítmico, particularmente en el tratamiento de emergencia de las arritmicas ventriculares que se presentan durante la cirugía cardiaca o que resultan de un infarto del miocardio. Con el uso de la lidocaína a veces se han presentado las convulsiones como efectos derivados.

Se han dedicado extensas investigaciones a la preparación y estudio de compuestos, tanto de extracción natural como sintéticos que muestren efectos sobre el régimen y el ritmo del corazón. Las recientes investigaciones han conducido a la síntesis de una serie de derivados de 2-aminoindano que han mostrado una potente actividad antiarrítmica. En particular, varias N,N-dialquil-N'-fenil-N'2-indanil alquilendiaminas han mostrado un buen potencial como agentes farmacológicos útiles como agentes anestésicos locales y en el control de arritmias del corazón. Estos compuestos se describen en detalle en la Patente Canadiense número 910907. Entre estos compuestos es de particular importancia el N-fenil-N-dietilaminopropil-2-aminoindano para el tratamiento de la arritmia cardiaca. Aun cuando varios de estos derivados de 2-aminoindano son excelentes agentes antiarrítmicos, su uso continuo en casos particulares a veces va acompañado con efectos derivados un tanto indeseables.

Es un objeto de esta invención proporcionar nuevos compuestos que son sales de amonio cuaternarias de estos derivados de 2-aminoindanos substituídos con aminoalquilo conocidos, y cuyas sales muestran una excelente actividad antiarrítmica. Es un objeto adicional de esta invención proporcionar sales de amonio cuaternario de aminas que muestran mejores propiedades que las aminas principales tales como,

por ejemplo, mayor duración en su acción, menores efectos colaterales en el sistema nervioso central, diferentes propiedades de solubilidad,y otras propiedades que quedarán aparentes de la descripción detallada que sigue.

Esta invención proporciona compuestos de la fórmula



(I)

en la que n es un número de 2 ó 3; R_1 y R_2 son cada una de ellas, independientemente, alquilo de C_1 a C_4,o R_1 y R_2 juntas con el átomo de nitrógeno adyacente son pirrolidino, piperidino o morfolino; R_3 es hidrógeno, alquilo de C_1 a C_3, o alquenilo de C_2 a C_5; R_4 es hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, o cloro; y X es un anión farmaceúticamente aceptable.

Ejemplos de grupos alquilo de C_1 a C_4 incluyen el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo e isobutilo.

Ejemplos de grupos alquenilo de C_2 a C_5 incluyen tanto grupos alquenilo de cadena recta como de cadena ramificada tales como atenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-pentenilo, y 1,1-dimetil-2-propenilo.

La X, un anión asociado con el átomo de nitrógeno de amonio terminal, pueden ser un anión inorgánico u orgánico. La naturaleza particular del anión no es crítica;

sin embargo, la sal cuaternaria formada debe ser farmacéuticamente aceptable y substancialmente no tóxica a los animales de sangre caliente. Los aniones que forman sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en el arte e incluyen aniones tales como el cloruro, el bromuro, el yoduro, el acetato, el hidróxido, el lactato, el sulfato, y el nitrato. Los alquilsulfatos, así como los alquilsulfonatos y arilsulfonatos, por ejemplo, el metansulfato, el metansulfonato, y el bencensulfonato, también pueden servir como aniones apropiados.

Los siguientes compuestos son ilustrativos de las sales de amonio cuaternarias que proporciona la presente invención:

yoduro de dietilmetil-3-/N-(2-indanil)anilino/propilamonio;

nitrato de dietilmetil-3/N-(2-indanil)-3-metilanilino/-propilamonio;

bromuro de alilmetilpropil-3/N-(2-indanil) anilino/propilamonio;

metansulfonato de metil-3/N-(2-indanil)anilino/propilpiperidinio;

nitrato de n-butil-3/N-(2-indanil)-2-cloroanilino/propilpirrolidinio;

etilsulfonato de aliletilpropil-3/N-(2-indanil) anilino/propilamonio;

yoduro de dietil-3-butenil-3/N-(2-indanil)anilino/propilamonio;

cloruro de trietil-3/N-(2-indanil)anilino/propilamonio;

yoduro de dietil-5-hexenil-3/N-(2-indanil)-4-

trifluorometilanilino_7propilamonio;

metansulfonato de dietilmetil-3_7N-(2-indanil) anilino_7propilamonio;

acetato de dietilmetil-3_7N-(2-indanil)-4-metoxi-anilino_7-propilamonio;

bromuro de diisopropilmetil-3_7N-(2-indanil)-3-metilanilino_7propilamonio;

yoduro de etil-3_7N-(2-indanil)anilino_7propilmorfolinio;

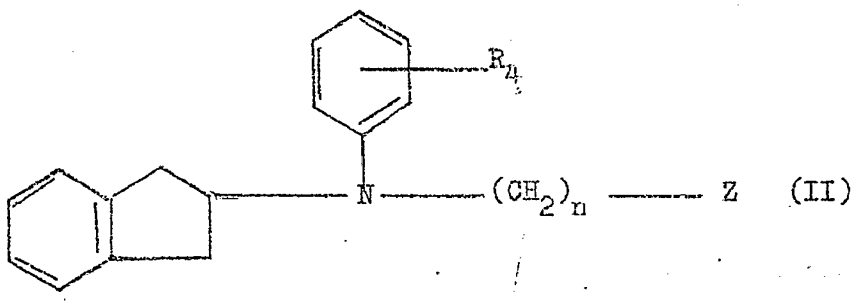
hidróxido de dietilisopropil-3_7N-(2-indanil)anilino_7propilamonio;

acetato de etilmetilpropil-2_7N-(2-indanil)anilino _7etilamonio;

yoduro de dietilmetil-2_7N-(2-indanil)anilino_7etilamonio;

bencensulfonato de tri-n-propil-2_7N-(2-indanil) anilino_7etilamonio.

Las nuevas sales de amonio cuaternario de la fórmula (I) se preparan reaccionando un compuesto de la fórmula



(II)

La cuaternización puede lograrse por la reacción con una variedad de agentes alquilantes, incluyendo haluros de alquilo, haluros de alquenilo, alquilsulfatos, y alcarilsulfonatos. Ejemplos típicos de agentes alquilantes preferidos incluyen el yoduro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de n-propilo, bromuro de alilo, yoduro de 4-hexenilo, yoduro

de isopropilo, bromuro de butilo secundario, sulfato de metilo, sulfato de etilo, sulfato de butilo, y p-toluensulfonato de metilo. La cuaternización de preferencia se lleva a cabo en un solvente orgánico no reactivo,y el solvente en particular se selecciona para que no sea de naturaleza crítica. Generalmente, son apropiados solventes tales como el benceno, la acetona, metiletilcetona, el éter dietílico, el éter dipropílico, el metanol, el etanol y el isopropanol. Los reactivos generalmente están combinados en cantidades equimolares; sin embargo, puede utilizarse, si se desea, un exceso de cualquiera de los reactivos. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura inferior a aproximadamente 100ºC, y generalmente queda completa dentro de un periodo comprendido entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 horas. Las sales cuaternarias típicamente son sólidos cristalinos, y pueden ser recuperados por filtración de la mezcla de reacción. Si se desea, puede lograrse una purificación adicional por recristalización, por ejemplo de solventes tales como etanol, agua o acetato de etilo.

Si un anión de la sal de amonio cuaternario es un haluro, dicho anión, si se desea, puede ser reemplazado por un anión diferente, ya sea directamente por metatésis o, alternativamente, a través del hidróxido correspondiente. De manera más específica, el haluro de amonio cuaternario puede ser tratado con un óxido de plata acuoso, el cual reacciona para formar haluro de plata y el hidróxido de amonio cuaternario correspondiente. Neutralizando el hidróxido de amonio cuaternario formado de esta manera con el ácido apropiado, se puede formar la sal deseada. Los ácidos típicos comúnmente utilizados incluyen el ácido metansulfónico, el ácido

p-toluensulfónico, el ácido fórmico, el ácido butírico, y el ácido nítrico. Una conversión típica, por ejemplo, comprende tratar una haluro de trialquil-3/N-(2-indanil)anilino/propilamonio con un óxido de plata húmedo para proporcionar el hidróxido de amonio cuaternario, y luego tratando el hidróxido con un ácido, por ejemplo, ácido acético, proporcionando de esta manera el acetato de amonio correspondiente.

Los materiales de partida para la preparación de las sales cuaternarias de amonio de esta invención se preparan por métodos generales conocidos. Los materiales de partida preferidos para la preparación de las sales cuaternarias de esta invención son las N-dialquilaminoalquil-N(2-indanil)anilinas, cuyos compuestos normalmente se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente Canadiense número 910907. Generalmente, el procedimiento implica el tratamiento de una 2-indanilanilina con una haloalquildialquilamina en la presencia de una base para proporcionar la correspondiente N-dialquilamino-alquil-N-(2-indanil)anilina. Las 2-indanilanilinas que se requieren para el procedimiento anterior generalmente se preparan condensando un metansulfonato de 2-indanilo con una anilina para proporcionar la 2-indanilanilina. El metansulfonato de 2-indanilo se ,prepara por medio del método descrito por Sam y colaboradores, en J. Pharm. Science, volumen 53, número 11 (1964), página 1367.

La reacción de la 2-indanilanilina con la haloalquildialquilamina normalmente se lleva a cabo en un solvente orgánico, tal como benceno por ejemplo, de preferencia a la temperatura de reflujo. Se utiliza una base tal como una

amida de sodio para convertir la 2-indanilanilina, a su sal, la que luego se reacciona con la haloalquildialquilamina para desplazar el halógeno. De acuerdo con la Patente Canadiense número 910907, las sales del 2-indanilanilinas se tratan con cloralquildialquilaminas. Sin embargo, se entenderá que en general pueden utilizarse haloalquildialquilaminas, en las que el halo se refiere a un halógeno con un número atómico inferior a 85, de preferencia cloro, bromo o yodo.

Un procedimiento alternativo para la preparación de los materiales de partida para los compuestos de esta invención comprende el tratamiento de la sal de una 2-indanilanilina con una haloalquilamina, en el que la haloalquilamina puede ser una amina primaria o una amina secundaria. Los productos de dichas reacciones de condensación son N-aminoalquil-N-(2-indanil)anilinas o N-alquilamino-alquil-N-(2-indanil)anilinas, respectivamente. Estas aminas se alquilan adicionalmente por procedimientos de alquilación conocidos para proporcionar las N-dialquilaminoalquil-N-(2-indanil) anilinas deseadas.

Los compuestos de esta invención son sales cuaternarias de amonio de N-dialquilaminoalquil-N-(2-indanil) anilinas, Gonocidas. Los compuestos de esta invención son valiosos como agentes anestésicos locales pero particularmente útiles para el tratamiento de arritmias cardiacas en animales de sangre caliente. Aún cuando la potencia total de los compuestos proporcionados por la presente invención esencialmente es la misma que la de las N-dialquilaminoalquil-N-(2-indanil)anilinas originales, las sales cuaternarias de esta invención han demostrado ventajas singulares e

inesperadas que las hacen extremadamente importantes como agentes farmacológicos. En particular, las sales cuaternarias han exhibido una mayor duración en su acción cuando se comparan con las aminas originales o principales.

Esta diferencia queda claramente mostrada en la Tabla I, la que muestra el efecto de la dietil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamina (amina terciaria) y el metansulfato de dimetil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamonio (sal cuaternaria) en perros mestizos o cruzados a los que se les administran dosificaciones efectivas de Ouabain para inducir arritmia cardiaca experimental. En la Tabla I, la "Dosificación de Conversión" es la cantidad del compuesto de prueba administrado que fue suficiente para convertir la arritmia al ritmo de seno normal. Cuando se ha obtenido el ritmo de seno normal, como aparece en los electrocardiogramas, se administra una dosificación idéntica adicional del compuesto de prueba, y la "Dosificación Total" es la suma de las dosificaciones. La "Duración de la Conversión" es el tiempo en minutos que se mantiene el ritmo de seno normal. De la Tabla I, puede verse que la sal cuaternaria es más potente y tiene una duración más prolongada en su acción que la amina terciaria padre.

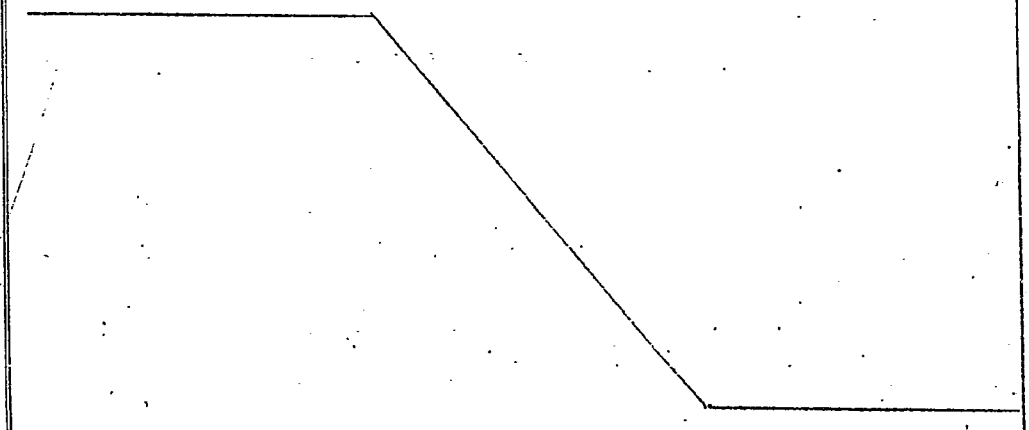
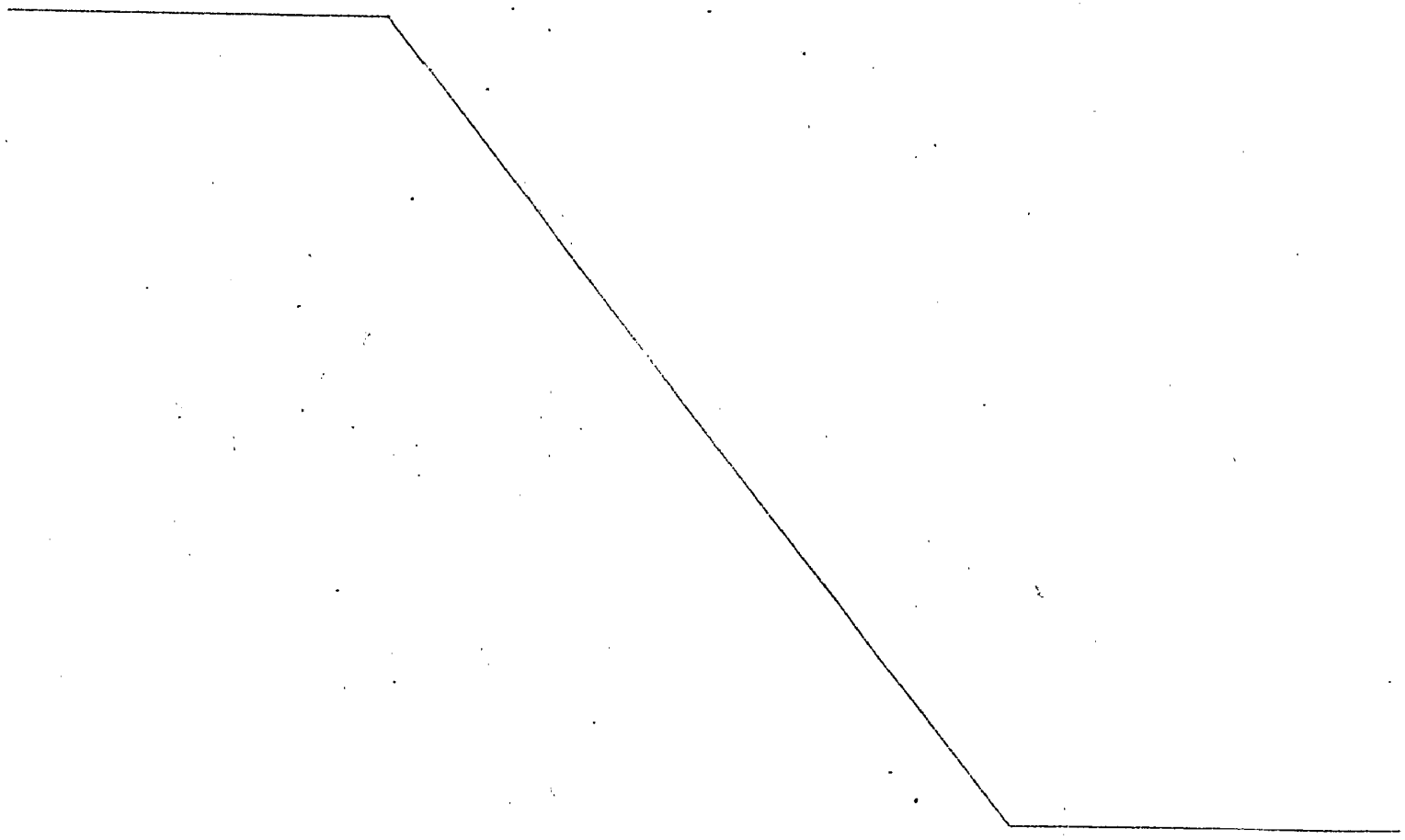
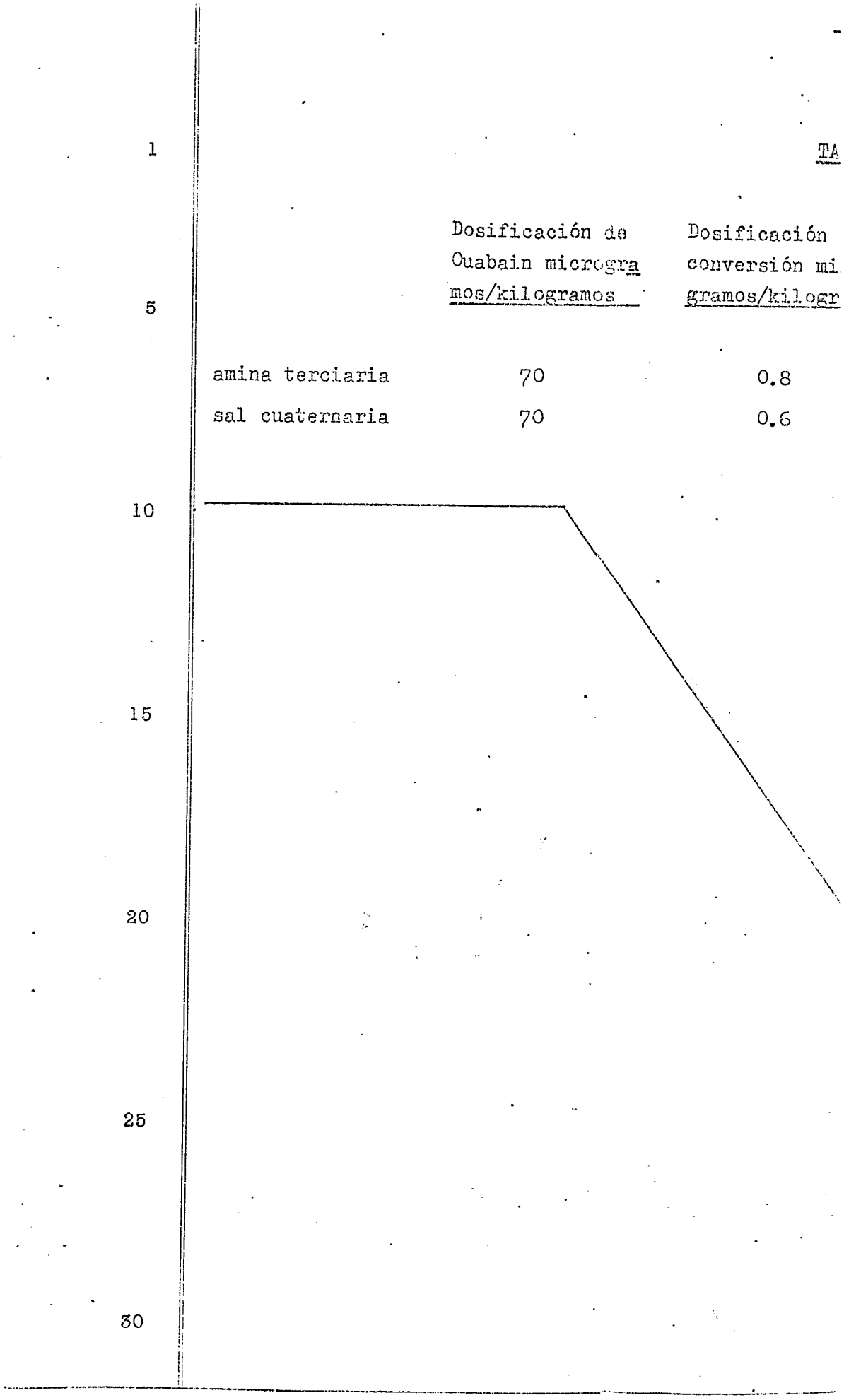


TABLA I

	Dosificación de Ouabain microgramos/kilogramos	Dosificación de conversión miligramos/kilogramo	Dosificación total miligramos/kilogramo	Duración de la conversión minutos
amina terciaria	70	0.8	1.6	49
sal cuaternaria	70	0.6	1.2	120



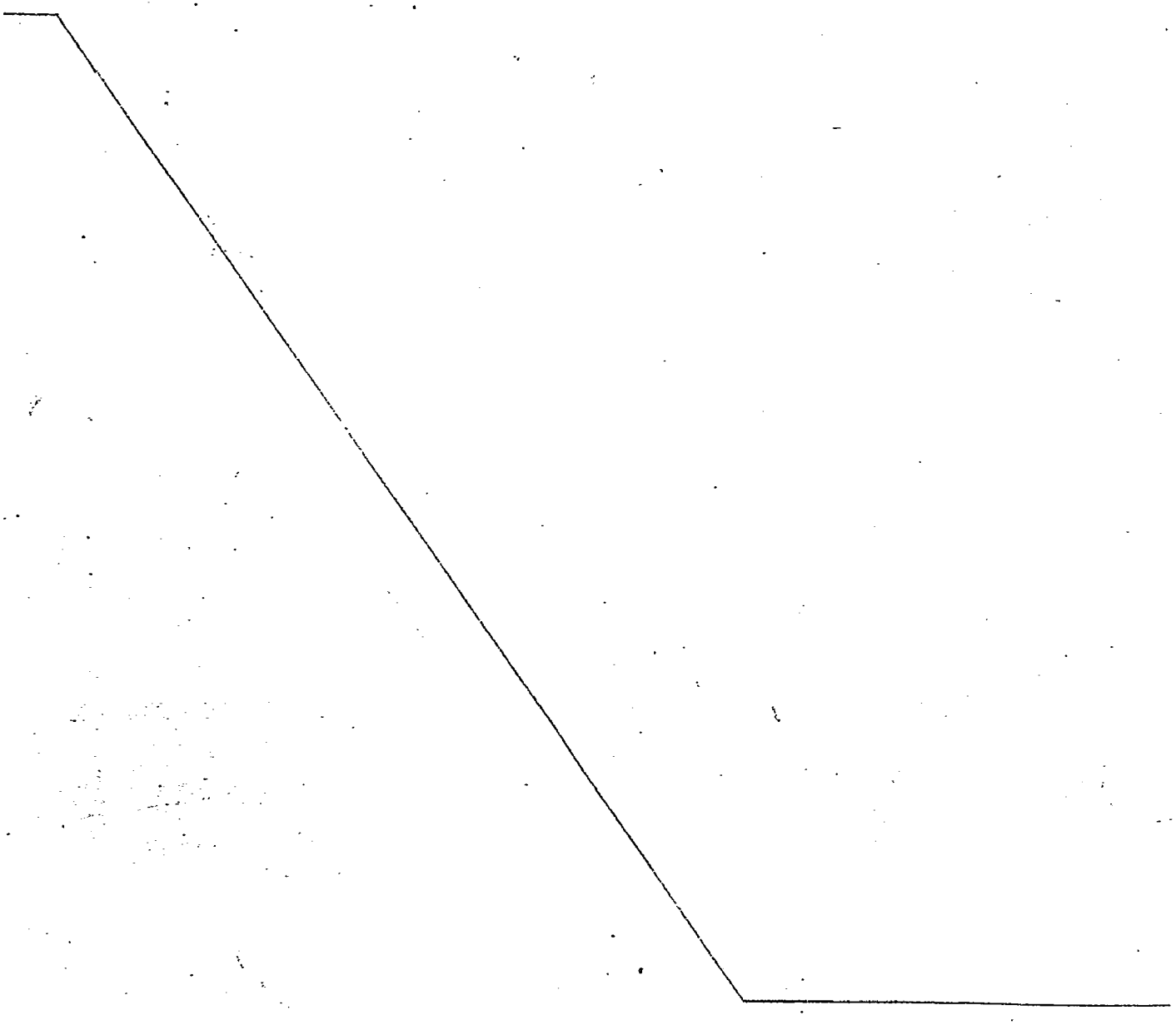


TA

	Dosificación de Ouabain microgramos/kilogramos	Dosificación conversión miligramos/kilogr
amina terciaria	70	0.8
sal cuaternaria	70	0.6

TABLA I

cación de n microgra logramos	Dosificación de conversión mili gramos/kilogramo	Dosificación to tal miligramos/ kilogramo	Duración de la con- versión minutos
70	0.8	1.6	49
70	0.6	1.2	120



Una ventaja aún más importante de las sales cuaternarias de amonio es su mayor seguridad al ser utilizadas. Más específicamente, las pruebas en vivo llevadas a cabo en perros mestizos han demostrado que las sales cuaternarias son más seguras que las aminas originales cuando se utilizan en episodios de infartos del miocardio agudos. La Tabla II muestra los efectos de dietil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamina y del metansulfonato de dimetil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamonio en la muerte repentina debida a un infarto del miocardio agudo experimental. Las pruebas se llevaron a cabo utilizando perros mestizos de cualquier sexo y anestesiándolos con pentobarbital. Los perros permanecían con una respiración de presión positiva, y el pecho se abrió durante los experimentos. Se ocluyó la arteria coronaria descendente izquierda hasta entre aproximadamente 1 y 5 milímetros por debajo del ramal circumflejo con un lazo metálico. A 13 perros se les proporcionó una píldora de amina terciaria 5 minutos antes de la oclusión. A los 13 perros restantes se les proporcionó una dosificación similar de la sal de amonio cuaternaria por la misma vía, 5 minutos antes de la oclusión. Durante la oclusión, el 77% de los perros tratados con la amina terciaria murieron debido a la fibrilación ventricular en menos de 4 minutos como promedio, mientras que sólo el 54% de los perros tratados con la sal de cuaternaria de amonio se fibrillaron y murieron, y esto sólo después de un tiempo promedio de aproximadamente 13 minutos.

TABLA II

DROGA	Dosificación mg/kg	Nº. de perros	Murieron durante la oclusión	Tiempo que tardaron para la muerte (minutos de la oclusión)	Sobrevivieron a la oclusión
amina terciaria	2	5	3	4.90	2
	4	2	2	3.11	0
	8	6	5	3.48	1
Total		13	10	Prom.= 3.83	3
sal cuaternaria	1	3	1	10.45	2
	2	2	1	12.50	1
	4	2	2	13.90	0
	8	6	3	15.20	3
Total		13	7	Prom.= 13.01	6

DROGA	Dosificación mg/kg	Nº. de perros	Murieron durante la oclusi
amina terciaria	2	5	3
	4	2	2
	8	6	5
Total		13	10
sal cuaternaria	1	3	1
	2	2	1
	4	2	2
	8	6	3
Total		13	7

TABLA II

Nº. de perros	Murieron durante la oclusión	Tiempo que tardaron para la muerte (minutos de la oclusión)	Sobrevivieron a la oclusión
5	3	4.90	2
2	2	3.11	0
6	5	3.48	1
13	10	Prom.= 3.83	3
3	1	10.45	2
2	1	12.50	1
2	2	13.90	0
6	3	15.20	3
13	7	Prom.= 13.01	6

Como puede verse de la Tabla II, la muerte ocurrió menos frecuentemente en los perros a los que se les administró la sal cuaternaria, y para los perros a los que se les administró la sal cuaternaria, la muerte se retardó en forma substancial, en comparación con los perros tratados con la amina terciaria.

Los compuestos de esta invención de preferencia se utilizan para el control de arritmias cardiacas en los humanos. Los compuestos pueden ser administrados por vía oral o alternativamente los compuestos pueden ser administrados parenteralmente, ya sea intramuscularmente o por administración intravenosa en los casos de arritmia severa. Un método típico de tratamiento consiste en una administración intravenosa inicial hasta que la arritmia ha sido convertida a un ritmo de seno normal. La preparación intravenosa comprende un compuesto de esta invención en solución con un portador apropiado, tal como agua salina al 0.9%, o una solución de glucosa al 5%. Generalmente, la solución contendrá entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 1.0 gramos del agente antiarrítmico y entre aproximadamente 50 y 100 mililitros del disolvente. La preparación puede ser administrada lentamente dentro de un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 y 20 minutos. Después de que se ha establecido el ritmo de seno normal, se prefiere la administración oral del compuesto de esta invención. Generalmente, la dosificación oral será administrada en cantidades comprendidas entre aproximadamente 0.05 y 2.0 gramos, normalmente a intervalos de tiempo de entre aproximadamente 1 y 6 horas. Los compuestos de esta invención de preferencia se administran oralmente para tratamiento terapéutico así como

para tratamiento de arritmia profiláctico.

Los ejemplos detallados siguientes se prestan para ilustrar de manera más completa la invención y no tienen la intención de limitar el alcance de la misma.

Ejemplo 1

Se agita a la temperatura ambiente una solución de 6 gramos de dietil-3/N-(2-indanil)anilino/propilamina en 100 mililitros de éter dietílico mientras se añaden 5 gramos de yoduro de metilo en una sola porción. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante un periodo de 12 horas. El producto cristalino se recoge por filtración y se recristaliza de agua, proporcionando 5 gramos de yoduro de dietilmetil-3/N-(2-indanil)anilino/propilamonio, como el monohidrato. Punto de fusión entre 77 y 79ºC.

Análisis Calculado para $C_{23}H_{33}N_2I.H_2O$
(por ciento): C, 57.26; H, 7.31; N, 5.81; O, 3.32
Encontrado (por ciento): C, 57.27; H, 7.37; N, 5.96; O, 3.02.

Ejemplo 2

A una solución de 3.22 gramos de dietil-3/N-(2-indanil)anilino/propilamina en 50 mililitros de benceno, se añade 1 mililitro de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante un periodo aproximado de 12 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida para proporcionar el producto que se recristaliza de acetato de etilo. Los cristales incoloros se recogen por filtración, proporcionando 4.3 gramos de metansulfato de dietilmetil-3/N-(2-indanil)anilino/propilamoni. Punto de fusión entre 60 y 80º C.

Análisis Calculado para $C_{24}H_{36}N_2O_4S$ (por ciento): (por ciento) C, 64.25; H, 8.09; N, 6.24

Encontrado (por ciento): C, 64.10; H, 7.80; N, 6.30.

Ejemplo 3

Se agita una solución de 3.22 gramos de dietil-3[n-(2-indanil)anilino]propilamina en 50 mililitros de benceno, a la temperatura ambiente, mientras se añaden, en una sola porción, 1.21 gramos de bromuro de alilo. La mezcla de reacción se agita durante 3 días a la temperatura ambiente y luego se caliente a reflujo durante un periodo de 18 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y el producto cristalino se filtra y se recristaliza de acetona, para proporcionar 3.54 gramos de bromuro de alildietil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamonio como agujas incoloras. Punto de fusión entre 151 y 152ºC.

Análisis Calculado para $C_{25}H_{35}NBr$ (por ciento): C, 67.71; H, 7.96; N, 6,32, Br, 18.02

Encontrado (por ciento): C, 67.43; H, 8.11; N, 6.40; Br, 18.25.

Ejemplo 4

Se caliente a reflujo durante un periodo de 12 horas, una solución de 3.22 gramos de dietil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamina en 50 mililitros de bromuro de n-butilo. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, el producto cristalino se filtra, se lava con benceno, y se recristaliza de acetona. Se recogen por filtración y se secan agujas incoloras de bromuro de n-butildietil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamonio. Punto de fusión entre 182 y 183ºC.

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{39}N_2Br$ (por ciento): C, 67.96; H, 8.56; N, 6.10; Br, 17.39.

Encontrado (por ciento): C, 67.90, H, 8.45; N, 5.95; Br, 17.13

Ejemplo 5

Se agita una solución de 3.86 gramos de cloruro de trietil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamonio en 100 mililitros de acetona, con 5 gramos de óxido de plata acuoso durante un periodo de 8 horas. La filtración de la mezcla de reacción y la evaporación del disolvente del filtrado produce el hidróxido de trietil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamonio.

Ejemplo 6

Se disuelven 2 gramos de hidróxido de trietil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamonio en una solución acuosa de 1 gramo de ácido metansulfónico. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a la temperatura ambiente. El disolvente se separa bajo presión reducida para proporcionar el metansulfonato de trietil-3[N-(2-indanil)anilino]propilamonio.

Ejemplo 7

Cuando la N-dialquilaminoalquil-N-(2-indanil)anilina apropiada y el agente alquilante se substituyen en el procedimiento del Ejemplo 1, se obtienen los compuestos siguientes:

bromuro de alildimetil-3[N-(2.indanil)anilino]propilamonio;

hidróxido de aliletilmetil-2[N-(2-indanil)anilino)etilamonio;

metansulfato de Di-n-propilmetil-3[N-(2-indanil) anilino]propilamonio;

bencensulfonato de Tri-n-propil-2[N-(2-indanil) anilino]etilamonio.

Ejemplo 8

Al substituir la N-alquilheterociclo-N(2-indanil) anilina apropiada y el agente alquilante apropiado en el procedimiento del Ejemplo, se producen los siguientes compuestos:

metansulfato de metil-3[N-(2-indanil)anilino]propilpiperidinio;

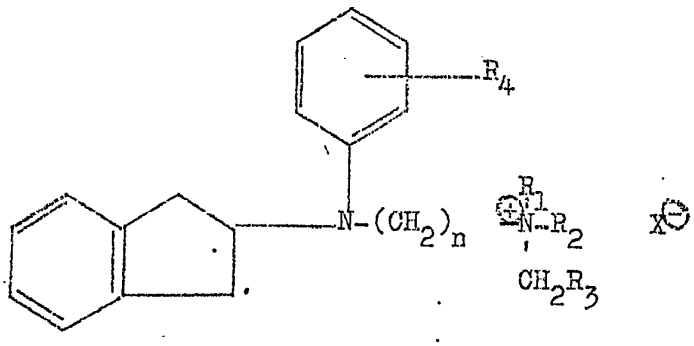
nitrato de n-butil-3[N-(2-indanil)-2-cloroanilino]propilpirrolidinio;

yoduro de etil-3[N-(2-indanil) anilino]propilmorfolinio.

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

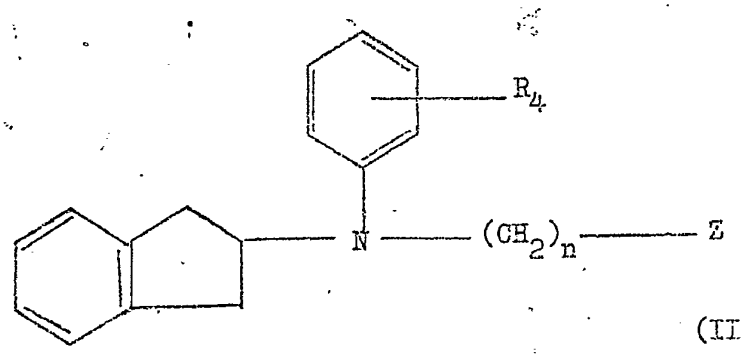
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevas sales de amonio cuaternarias de derivados de dialquilaminoalquilo de 2-aminoindanos de fórmula:



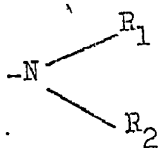
(I)

en la que n es 2 ó 3; R_1 y R_2 cada una de ellas independientemente son alquilo de C_1 a C_4, o R_1 y R_2 juntas con el átomo de nitrógeno adyacente son pirrolidino, piperidino, o morfolino, R_3 es hidrógeno, alquilo de C_1 a C_3, o alquenilo de C_2 a C_5; R_4 es hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, o cloro; y X es un anión farmacéuticamente aceptable, el que está caracterizado por reaccionar un compuesto de la fórmula:



(II)

en la que n y R_4 son como se definen anteriormente, con (a) un agente alquilante cuando Z es un radical de la fórmula:



(III)

en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente, en presencia de un disolvente y a una temperatura inferior a 100º C.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2, son cada una de ellas independientemente, alquilo de C_1 a C_4, y R_4 es hidrógeno.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 son cada una de ellas, independientemente, alqui-

lo de C_1 a C_4, R_4 es hidrógeno, y n es 3.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 son ambas etilo, R_4 es hidrógeno, y n es 3.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 son ambas etilo, R_4 es hidrógeno, n es 3, y X es metansulfato.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 son ambas etilo, R_4 es hidrógeno, n es 3, y X es bromuro.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 son ambas etilo, R_4 es hidrógeno, n es 3, y X es cloruro.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 son ambas etilo, R_4 es hidrógeno, n es 3, y X es yoduro.

9.- Procedimiento para la preparación de metansulfato de dietilmetil-3 [N-(2-indanil)anilino]propilamonio, que está caracterizado por reaccionar dietil-3 [N-(2-indanil)anilino]propilamina con un sulfato de dimetilo.

10.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SALES DE AMONIO CUATERNARIAS DE DERIVADOS DE DIALQUILAMINOALQUILO DE 2-AMINOINDANOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiuna página mecanografiadas.

Madrid, 11 de Abril de 1975
BERNARDO UNGRIA
p.p.