





240461

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE TETRA-  
HIDROFURFURILAMONIO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA  
ROCHE & CIE., S.A., residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de tetrahidrofurfuril-amonio que tienen actividad acetil-colínica.

5. El procedimiento descrito por la invención para preparar estos compuestos comprende el reducir simultáneamente o secuencialmente el grupo oxo del ácido 2-metil-3-oxo-tetrahidrofurano-5-carboxílico o sus ésteres a un grupo hidroxilo y convertir el grupo carboxilo libre o esterificado en un grupo trialkilaminometilo cuaternizado; siendo el grupo ceto protegido, en caso deseado, por cetalización temporal.
- 10.



El ácido 2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-carboxílico  
o, respectivamente, sus ésteres, necesarios como material de  
partida, en parte son compuestos conocidos que pueden ser ob-  
tenidos, por ejemplo, por condensación de ésteres de ácido  
5. alfa-yodopropiónico con un éster de ácido málico, ciclización  
y descarboxilación, seguida en caso necesario de esterifica-  
ción; o por adición de ésteres de ácido láctico a ésteres de  
ácido maleico, ciclización y descarboxilación, seguida en caso  
necesario por esterificación. El éster metílico del ácido 2-  
10. -metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-carboxílico hierve a 107°C/11  
mm y proporciona una dinitrofenilhidrazona que tiene un punto  
de fusión poco definido a 147-151°C. El ácido 2-metil-3-oxo-  
-tetrahidrofuran-5-carboxílico tiene el punto de ebullición  
105°C/0.01 mm. Un método preferido de preparar ácido 2-metil-3-  
15. -oxo-tetrahidrofuran-5-carboxílico y su éster metílico es el  
descrito a continuación:

Se pulveriza 6.9 g de sodio en xileno. Entonces se  
substituye 150 cc de éter absoluto por el xileno. La mezcla  
es enfriada con hielo-cloruro sódico, luego se añade a gotas  
20. 100 g de éster etílico de ácido láctico destilado. Se produ-  
ce un fuerte desprendimiento de hidrógeno. El compuesto sódi-  
co del éster de ácido láctico se separa en su mayor parte en  
agujas blancas. Después que todo el sodio ha reaccionado, se  
añade 51 g de éster etílico de ácido fumárico (o maleico) des-  
25. tilado mientras se agita. No se presenta casi nada de despren-  
dimiento de calor y la mezcla reaccional rojo-amarronada se  
vuelve homogénea después de media hora. Después de dejar repo-  
sar durante la noche, la mezcla es vertida sobre una solución  
de 60 g de acetato de cobre en 1 litro de agua y el complejo  
30. de cobre verde es sacudido con éter. El extracto etéreo es la-



240461<sup>4</sup>

- vado completamente con agua y concentrado a sequedad. El residuo cristaliza dentro de un día. Al triturar y lavar con éter de petróleo se libera la sal de cobre de los materiales de partida que no han reaccionado. El producto es suficientemente puro para ser manipulado ulteriormente. Es recristalizado en benceno-éter de petróleo para el análisis. Punto de fusión, 177-181°C.
- 5.
- La sal de cobre es cubierta con éter y desintegrada con ácido sulfúrico diluído. Por extracción con éter, se obtiene 2-metil-3-oxo-4,5-dicarbetoxy-tetrahidrofurano. Después de la manipulación usual, el residuo es destilado en vacío elevado. Los materiales que tienen puntos de fusión poco definidos entre 110-125°C son recogidos.
- 10.
- Se refluja 10 g de estos materiales con 40 cc de ácido sulfúrico (10%) hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono, y todo el material es disuelto (después de aproximadamente 1 hora). La solución es saturada con cloruro sódico y extraída 4 veces con éter. Los extractos etéreos son lavados con solución saturada de cloruro sódico, secados y concentrados a sequedad. El ácido 2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-carboxílico residual es destilado en alto vacío para el análisis; punto de ebullición 105°C/0.01 mm. El producto tiene un olor similar al del ácido levulínico.
- 15.
- 20.
- La reducción del grupo oxo al grupo hidroxilo puede ser efectuada, por ejemplo, por reducción catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador de níquel, por ejemplo níquel Raney, o por reducción química mediante un hidruro de metal, por ejemplo hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico.
- 25.

240461 . 4



- La conversión del grupo carboxílico libre o esterificado en el grupo aminometilo cuaternizado puede ser efectuada, de acuerdo con un modo preferido de ejecución del invento, preparando primero la dialkilamida correspondiente, por ejemplo la dimetilamida; convirtiendo esta última en la amina terciaria correspondiente por reducción con hidruro de litio-aluminio, y cuaternizando la amina terciaria. Un modo ulterior de conversión que es adecuado comprende el reducir el ácido o su éster empleado como material de partida en el carbinol correspondiente, halogenando este último y haciendo reaccionar el producto halogenado con una amina terciaria. En los casos en que el grupo carboxilo libre o esterificado es convertido primero en un grupo amino cuaternizado, es apropiado proteger el grupo ceto por cetalización.
- 5.
- 10.
15. De acuerdo con una secuencia de operaciones ventajosa, el grupo ceto es reducido primero en el grupo hidroxilo y luego el grupo carboxilo libre o esterificado es convertido en el grupo amino cuaternizado.
20. Un modo de ejecución ulterior comprende el cetalizar primero el grupo ceto, por ejemplo por reacción con éster de ácido ortofórmico en presencia de una traza de ácido sulfúrico; convirtiendo luego el grupo carboxilo libre o esterificado en la correspondiente amida de cetal, de acuerdo con métodos conocidos per se, por reacción con una amina secundaria; hidrolizando el grupo cetal en el grupo ceto libre por medio de ácido; reduciendo la amida de cetona obtenida de esta manera en el 2-metil-3-hidroxi-5-aminometil-tetrahidrofurano N-substituído, y cuaternizando este último. La conversión de la amida de cetal en el 2-metil-3-hidroxi-5-aminometil-tetrahidrofurano N-substituído también puede ser efectuada reduciendo el grupo amido ácido de la amida de cetal en el grupo amino-
- 25.
- 30.

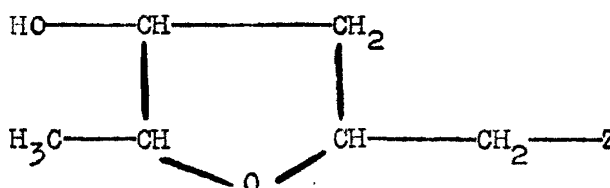


metilo N-substituída, hidrolizando el grupo cetal en el grupo ceto libre y reduciendo el 2-metil-3-oxo-5-aminometil-tetrahidrofurano N-substituído en el 2-metil-3-hidroxi-5-aminometil-tetrahidrofurano N-substituído, cuaternizando luego a continuación. De acuerdo con otra variante de este último modo de ejecución, también se puede cuaternizar primero el 2-metil-3-oxo-5-aminometil-tetrahidrofurano N-substituído y luego reducir el grupo ceto.

5.

Las sales amónicas de tetrahidrofurfurilo que pueden ser obtenidas según el procedimiento de la invención, poseen la siguiente fórmula general (1):

10.



en la que Z representa un grupo amino cuaternizado.

Compuestos de la fórmula anterior preferidos especialmente son aquéllos en los que Z representa un grupo trialkilamino cuaternizado, especialmente un grupo trimetilamino. Los productos finales del invento son provistos, ventajosamente, de aniones tales como los empleados usualmente en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo: iones de cloruro, bromuro, sulfato o fosfato.

15.

20.

Los productos obtenidos de acuerdo con la invención son, en parte, materiales higroscópicos que pueden ser convertidos en sus cloroauratos, reineckatos o tetrafenilboronatos cristalinos con la finalidad de su aislamiento o purificación. De estas sales cristalinas se puede obtener las sales útiles farmacéuticamente deseadas por tratamiento con los ácidos co-

25.



200481

rrespondientes.

Como que las moléculas de los productos terminales de los procedimientos de la invención contienen 3 átomos de carbono asimétricos, son posibles 8 formas estereoisoméricas.

5. Los productos obtenidos según los procedimientos de la invención contienen varias de tales formas. Pueden ser separadas las unas de las otras de manera convencional, por ejemplo por cristalización fraccionada. Se ha determinado que una de estas formas estereoisoméricas es idéntica con el principio activo de la muscaria, musarina.
- 10.

Los productos finales correspondientes a la fórmula general (1) son útiles como agentes para-simpatomiméticos, a causa de su acción muscarínica.

15. La invención es divulgada ulteriormente en los siguientes ejemplos que son ilustrativos pero no limitativos de la misma.

EJEMPLO 1.

20. Se hidrogena catalíticamente 7.9 g de éster metílico del ácido 2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-carboxílico, a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica en 50 cc de metanol, en presencia de 3 g de catalizador de hidrogenación de níquel de Raney. Cuando cesa la absorción de hidrógeno (después de unas 4 horas), el catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado. El residuo, éster metílico del ácido 2-metil-3-hidroxi-tetrahidrofuran-5-carboxílico, es un aceite incoloro y es purificado por destilación bajo alto vacío, punto de ebullición 110°C/0.05 mm. Se calienta 2 g de este éster en un autoclave durante 12 horas a 100°C con 10 cc de una solución alcohólica al 33% de dimetilamina. Entonces el alcohol es expulsado, dejando un residuo de aceite de color amarronado,
- 25.
- 30.



24046 I

- el cual es liberado de material de partida que no ha reaccionado lavándolo con éter. Para la purificación ulterior, la dimetilamida del ácido 2-metil-3-hidroxi-tetrahidrofuran-5-carboxílico es destilada en alto vacío, punto de ebullición
5. 135°C/0.01 mm. Se disuelve 2 g de la amida anterior en 10 cc de dioxano absoluto y se los añade a gotas a una suspensión de 1.5 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de éter absoluto. Cuando la adición ha terminado, la mezcla reaccional es refluja durante 2 horas y luego se añade a gotas solución
10. al 30% de hidróxido potásico, hasta un exceso. Extrayendo completamente con éter se obtiene 1.2 g de 2-metil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano, como un aceite fuertemente básico, el cual es purificado por destilación en alto vacío, punto de ebullición 100-105°C/0.01 mm. Un gramo de esta
15. base es disuelto en 5 cc de éter y mezclado con 1 g de yoduro metílico, con lo que empieza a precipitarse inmediatamente un aceite que, después de reposar durante varias horas, cristaliza parcialmente. La sal es filtrada y lavada con éter y es hecha reaccionar en metanol con una suspensión acuosa de cloruro de plata. Después de dos horas la mezcla reaccional es
20. filtrada y el filtrado evaporado. El residuo, cloruro de  $\llbracket(2\text{-metil-3-hidroxi-tetrahidrofuran-5-il})\text{-metil}\rrbracket$ -trimetilamonio es caracterizado por reacción con tetrafenilboronato sódico en agua, con lo que se forma un precipitado cristalino
25. de tetrafenilboronato de  $\llbracket(2\text{-metil-3-hidroxi-tetrahidrofuran-5-il})\text{-metil}\rrbracket$ -trimetilamonio que, después de recristalización de metanol funde a 152°C. Por cristalización fraccionada de este producto de metanol, se aísla racematos que tienen puntos de fusión a 203°C, 170°C y 168°C.



240461<sup>4</sup>

E J E M P L O 2.

5. Se disuelve 2 g de éster metílico de ácido 2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-carboxílico en 30 cc de metanol y se los enfría a 0°C. Mientras continúa el enfriamiento, se añade lentamente 1 g de borohidruro sódico. La mezcla reaccional es dejada reposar durante 12 horas a 5°C, luego el metanol es destilado, la mezcla reaccional es acidificada con ácido clorhídrico, saturada con cloruro sódico y extraída con éter. El éter es destilado del extracto, dejando un residuo de 1.2 g que es destilado a través de un tubo de bolas; punto de ebullición 100°C/0.01 mm. El éster metílico del ácido 2-metil-3-hidroxi-tetrahidrofuran-5-carboxílico obtenido de esta manera es elaborado ulteriormente según el ejemplo 1.

E J E M P L O 3.

15. Se disuelve 2 g de éster metílico del ácido 2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-carboxílico en 4 cc de éster metílico del ácido ortofórmico, y la solución es mezclada con 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se desprende lentamente una pequeña cantidad de calor. Después de reposar durante 2 horas
20. a temperatura ambiente, la mezcla reaccional es neutralizada con solución saturada de bicarbonato sódico y el cetal formado es extraído con éter. El extracto etéreo es evaporado y el residuo es destilado en alto vacío. El éster metílico del ácido 2-metil-3-3-dimetoxi-tetrahidrofuran-5-carboxílico así obtenido es un aceite incoloro y casi inodoro, de punto de ebullición 121°C/1 mm. Rendimiento: 85%.

25. Se calienta 2 g de éster metílico del ácido 2-metil-3-3-dimetoxi-tetrahidrofuran-5-carboxílico en una bomba durante 12 horas a 120°C con 10 cc de solución alcohólica al 33% de dimetilamina. El disolvente es destilado y el producto de reac-
- 30.



240461<sup>4 M</sup>

ción amarillo claro es destilado en vacío elevado. El 2-metil-3-3-dimetoxi-5-dimetilamino-carbonil-tetrahidrofurano así obtenido hierve a 140°C/0.01 mm.

5. Se deja reposar 2 g de este dicetal durante 2 horas a temperatura ambiente con 20 cc de ácido sulfúrico al 2.5%. A fin de eliminar el éster metílico del ácido 2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-carboxílico que no ha reaccionado, la solución acuosa es extraída con éter. El ácido sulfúrico es eliminado de la porción acuosa por adición de carbonato bórico y filtración, y el filtrado acuoso es evaporado en vacío a sequedad. El 2-metil-3-oxo-5-dimetilamino-carbonil-tetrahidrofurano residual es destilado en vacío elevado; punto de ebullición 140°C/0.01 mm. Esta cetoamida forma una dinitrofenilhidrazona que cristaliza de cloroformo-metanol en hojuelas coloreadas de anaranjado y que tienen un punto de fusión de 195°C.
- 10.
- 15.

20. Se añade una solución de 1 g de 2-metil-3-oxo-5-dimetilamino-carbonil-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano, a gotas, en una suspensión de 1 g de hidruro de litio-aluminio en éter absoluto. A fin de completar la reacción, la mezcla es refluja-da durante 3 horas. Luego se añade ácido clorhídrico diluido y la solución etérea es sacudida varias veces con una pequeña cantidad de ácido clorhídrico. Las soluciones ácidas combinadas son mezcladas con solución concentrada de hidróxido potásico y el 2-metil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano es aislado saturando con cloruro sódico, extrayendo varias veces con éter y concentrando los extractos etéreos combinados. El producto bruto (0.6 g) es destilado al vacío elevado; punto de ebullición 100°C/0.01 mm. El 2-metil-3-hidroxi-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano así obtenido es cuaternizado mediante
- 25.



yoduro metílico en éter, según el método divulgado en el ejemplo 1 para producir yoduro de  $\llbracket$ (2-metil-3-hidroxi-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\rrbracket$ -trimetilamonio que funde a 178°C. El tetrafenilboronato correspondiente funde a 170°C. Haciendo reaccionar el yoduro cuaternario con cloruro de plata se forma el cloruro higroscópico que, después de recristalización de isopropanol/metil-etil-cetona, funde a 163-165°C.

5.

E J E M P L O 4.

Se reduce 8 g de 2-metil-3-3-dimetoxi-5-dimetilaminocarbonil-tetrahidrofurano (obtenido según el ejemplo 3), en 250 cc de éter absoluto por medio de 4 g de hidruro de litio-aluminio. La mezcla reaccional es refluja durante 2 horas y luego es mezclada con ácido clorhídrico. La capa etérea es separada y extraída varias veces con ácido clorhídrico diluído. Las soluciones acuosas combinadas son dejadas reposar durante 1 hora más a temperatura ambiente a fin de hidrolizar el cetal dimetílico, luego la mezcla es hecha reaccionar con solución concentrada de hidróxido potásico hasta un punto final fuertemente alcalino, saturada con cloruro sódico y extraída hasta agotamiento con éter. El éter es destilado del extracto y el aceite marrón residual es destilado en vacío elevado. De esta manera se obtiene 2-metil-3-oxo-5-dimetilaminometil-tetrahidrofurano que tiene un punto de ebullición de 90°/0.01 mm. El destilado, en 5 veces su volumen de éter, es mezclado con un volumen igual de yoduro metílico, de modo que se cristaliza el yoduro de  $\llbracket$ (2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\rrbracket$ -trimetilamonio. Este yoduro cristaliza en acetona en forma de prismas de punto de fusión 140°C; el tetrafenilboronato correspondiente cristaliza en acetona-metanol en forma de cris-

10.

15.

20.

25.



- tales que funden a 181°C. Se disuelve 0.13 g de esta sal amónica en 3 cc de isopropanol y se deja reposar durante 12 horas con una solución de 0.1 g de borohidrato sódico en 3 cc de isopropanol. La mezcla reaccional es acidificada con ácido acético y luego se expulsa el disolvente. El residuo es disuelto en agua y mezclado con una solución de 0.2 g de tetrafenilboronato sódico en 3 cc de agua, con lo que se precipita el tetrafenilboronato de  $\Delta$ (2-metil-3-hidroxi-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\Delta$ -trimetilamonio, el cual, después de recristalización de acetona/metanol forma cristales a modo de agujas que funden a 170°C.

EJEMPLO 5.

- Se añade 2 g de éster metílico del ácido 2-metil-3-3-dimetoxi-tetrahidrofuran-5-carboxílico (obtenido según el ejemplo 3) a gotas, a una suspensión de 0.3 g de hidruro de litio-aluminio en éter absoluto, y la mezcla es refluja durante 3 horas. Entonces se añade solución de hidróxido potásico, la capa acuosa es separada y saturada con cloruro sódico y luego es extraída hasta agotamiento con éter. Los extractos etéreos combinados son liberados de éter por destilación y el residuo de 2-metil-3,3-dimetoxi-5-hidroximetil-tetrahidrofurano es destilado; punto de ebullición 110°C/0.01 mm. (a través de un tubo de bolas). 0.5 g de este hidroxietal son disueltos en 5 cc de benceno y mezclado con 0.5 cc de cloruro de tionilo. La mezcla reaccional es dejada reposar durante 1 hora y luego se evapora la solución marrón al vacío, y el residuo de 2-metil-3,3-dimetoxi-5-clorometil-tetrahidrofurano es disuelto en benceno. La solución resultante es mezclada, mientras se enfría, con una mezcla de 1 cc de trimetilamina y 3 cc de benceno. La mezcla es dejada reposar durante 1 día a



5. temperatura ambiente. Entonces el licor madre es vertido del cloruro de  $\Delta$ (2-metil-3,3-dimetoxi-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\Delta$ -trimetilamonio precipitado, y el residuo es recogido en 5 cc de ácido clorhídrico normal a fin de hidrolizar el grupo cetal . La solución de cloruro de  $\Delta$ (2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\Delta$ -trimetilamonio así obtenida es decolorada por tratamiento con carbón activado y luego es reducida con borohidruro sódico, de modo similar al ejemplo 4. A fin de aislar la sal  $\Delta$ (2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\Delta$ -trimetilamonio, la solución obtenida es mezclada con una solución de 0.7 g de tetrafenilboronato sódico en 5 cc de agua, produciendo con ello el correspondiente tetrafenilboronato que, después de recristalización de metanol, funde a 182°C.

15. EJEMPLO 6.

20. Se disuelve 5 g de 2-metil-3,3-dimetoxi-5-hidroximetil-tetrahidrofurano (obtenido según el ejemplo 5) en 20 cc de piridina, y se los trata con 7.5 g de sulfocloruro de p-tolueno. La mezcla es dejada reposar durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se añade solución saturada de bicarbonato sódico y el producto formado es extraído con éter. Concentrado el extracto etéreo se obtiene 8.5 g de 2-metil-3,3-dimetoxi-5-toluensulfoniloximetil-tetrahidrofurano bruto. Este producto es añadido a 9 g de yoduro sódico en 50 cc de acetona y mantenido a 100°C durante 1 hora en un recipiente a presión. Entonces se filtra la sal que se ha separado, el filtrado es concentrado a sequedad y el residuo es distribuído entre agua y éter. De la solución etérea se obtiene 2-metil-3,3-dimetoxi-5-yodometil-tetrahidrofurano como un aceite amarronado inestable, de punto de ebullición 70°C/0.01 mm. Es-
- 25.
- 30.



te producto es calentado durante una hora a 100°C en un autoclave con una solución de trimetilamina en benceno (30%). Después de enfriar se filtra el yodhidrato de trimetilamina que se ha precipitado.

5. El filtrado contiene yoduro de  $\llbracket$ (2-metil-3,3-dimetoxi-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\rrbracket$ -trimetilamonio; el tetrafenilboronato correspondiente funde a 181°C. La hidrólisis del cetal es llevada a cabo con ácido sulfúrico 0.1-N; el tetrafenilboronato de  $\llbracket$ (2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\rrbracket$ -trimetilamonio funde a 196°C después de recristalización de metanol. La reducción del grupo ceto puede ser llevada a cabo por tratamiento con borohidruro sódico en agua.
- 10.

EJEMPLO 7.

15. Se calienta un gramo de 2-metil-3,3-dimetoxi-5-toluen-sulfoniloxi-metil-tetrahidrofurano (obtenido según el ejemplo 6) a 100°C, en una bomba con 10 cc de solución al 30% de trimetilamina en benceno. Al enfriar se cristaliza en toluensulfonato de  $\llbracket$ (2-metil-3,3-dimetoxi-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\rrbracket$ -trimetilamonio como finas hojuelas. Punto de fusión 153°C
20. después de recristalización de metanol-acetato de etilo. El tetrafenilboronato correspondiente funde a 159°C. El cetal es hidrolizado calentando durante 30 minutos en un baño de vapor con ácido sulfúrico 0.1-N y se aísla el tetrafenilboronato. La mezcla de dos compuestos obtenida consiste en 70% de tetrafenilboronato que funde a 179°C y 30% del mismo compuesto que
25. funde a 196°C. El último compuesto es elaborado de acuerdo con el ejemplo 6.

El tetrafenilboronato que funde a 179°C es tratado con cloruro de cesio en solución metanólica. El grupo carbonilo es



26-131

reducido con boro-hidruro sódico y el cloruro de [(2-metil-3-  
-hidroxi-tetrahidrofuran-5-il)-metil]-trimetilamonio obtenido  
es aislado; punto de fusión 165°C. El cloroaurato correspon-  
diente funde a 87°C después de recristalización de metanol-  
-agua.

5.



24 467

5. droxi-tetrahidrofuran-5-carboxílico, el hacer reaccionar este último con una amina de di(alkilo inferior), formando con ello 2-metil-3-hidroxi-5-di(alkilo inferior)aminocarbonil-tetrahidrofurano; reducir este último, formando con ello 2-metil-3-hidroxi-5-di(alkilo inferior)aminometil-tetrahidrofurano, y el cuaternizar este último.

10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el cetalizar éster de alkilo inferior del ácido 2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-carboxílico; hacer reaccionar el cetal resultante con amina de di(alkilo inferior), formando con ello un cetal de 2-metil-3-oxo-5-di(alkilo inferior)aminocarbonil-tetrahidrofurano; hidrolizar la agrupación cetal del último formando así 2-metil-3-oxo-5-di(alkilo inferior)aminocarbonil-tetrahidrofurano; reducir el último formando con ello 2-metil-3-hidroxi-5-di(alkilo inferior)aminometil-tetrahidrofurano y cuaternizar este último.

20. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el cetalizar 2-metil-3-oxo-5-di(alkilo inferior)aminocarbonil-tetrahidrofurano; reducir el cetal resultante formando con ello un cetal de 2-metil-3-oxo-5-di(alkilo inferior)amino-metil-tetrahidrofurano; hidrolizar la agrupación cetal del último formando con ello 2-metil-3-oxo-5-di(alkilo inferior)aminometil-tetrahidrofurano; cuaternizar este último y reducir el producto cuaternizado formando con ello una sal cuaternaria de 2-metil-3-hidroxi-5-di(alkilo inferior)aminometil-tetrahidrofurano.

25. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el cetalizar éster alílico inferior del ácido 2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-carboxílico; reducir este último formando con ello un cetal de 2-metil-3-oxo-5-hi-

30.



240461<sup>-4</sup>

5. droxi-metil-tetrahidrofurano; hacer reaccionar este último con un agente halogenador, formando con ello un cetal de 2-metil-3-oxo-5-halometil-tetrahidrofurano; hacer reaccionar este último con una amina de tri(alkilo inferior); hidrolizar la agrupación cetal del producto cuaternario formando con ello halogenuro de  $\llbracket$ (2-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\rrbracket$ -tri(alkilo inferior)amonio, y reducir este último formando con ello halogenuro de  $\llbracket$ (2-metil-3-hidroxi-tetrahidrofuran-5-il)-metil $\rrbracket$ -tri(alkilo inferior)amonio.

10. 6. Procedimiento para la preparación de derivados de tetrahidrofurfurilamonio.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecisiete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15. Madrid, a 4 de Marzo de 1958  
F. HOFFMANN-LA ROCHE S. CIE. S.A.

p.a. JAIMÉ ISERN MIRALLÉS  
P. M.