

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 103 737

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25.02.77 (P. 196266)

Pierwszeństwo: 25.02.76 dla zastrz. 1-6
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 05.12.77

Opis patentowy opublikowano: 29.09.1979

Int. Cl². C07H 15/22
C07C 91/14

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Corporation Colon
(Republika Panama) i Bruksela (Belgia)

Sposób wytwarzania 1-N-aminoglikozydów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-N-aminoglikozydów, a zwłaszcza sposób wytwarzania 1-N-(2-hydroksy- ω -aminoalkilo)aminoglikozydów. Niektóre związki wytwarzane sposobem według wynalazku są nowe.

Dotychczasowe sposoby wprowadzania podstawnika 2-hydroksyaminoalkilowego do grupy 1-aminowej antybiotyków aminoglikozydów wymagają stosowania wieloetapowego procesu. Przykładowo, w jednym ze znanych sposobów grupę tę wprowadza się przez acylowanie pochodną kwasu α -hydroksy- ω -aminokarboksylowego z chronioną grupą aminową. Grupę ochronną grupy aminowej odszczepia się, a powstałe wiązanie amidowe redukuje, otrzymując wytwarzany produkt. Inne sposoby są opisane w belgijskim opisie patentowym nr 818431.

Z polskiego opisu patentowego nr 99779 znany jest sposób wprowadzania grupy alkilowej i podstawionej grupy alkilowej w pozycję N-1 różnych antybiotyków aminoglikozydowych. Zgodnie z tym sposobem podstawnik może być wprowadzony w pozycję 1 przez reakcję antybiotyku macierzystego, który ma ewentualnie chronione grupy aminowe inne niż grupa 1-aminowa, z aldehydem o wzorze $X-CHO_g$, po której przeprowadza się redukcję otrzymanej w ten sposób zasady Schiff'a, przy czym we wzorze aldehydu X oznacza grupę alkilową lub podstawioną grupę alkilową. Jednakże w omawianym opisie patentowym nr 99779 nie podano przykładów wprowadzania grupy 2-hydroksy- ω -aminoalkilowej i sposób ten nie jest dobrze przystosowany do wprowadzania tej konkretnej grupy.

Przedmiotem wynalazku jest dogodny sposób wprowadzania podstawnika 2-hydroksy- ω -aminoalkilowego do grupy 1-aminowej antybiotyków aminoglikozydowych. Dodatkową zaletą sposobu jest możliwość łatwej regulacji stereochemii podstawnika.

Istotną cechą sposobu według wynalazku jest możliwość otrzymania w prosty sposób związków posiadających grupę 2-hydroksy- ω -aminoalkilową. Postępowanie według polskiego opisu nr 99779 nie jest przystosowane do wprowadzania tej szczególnej grupy ponieważ niezbędna ochrona aldehydu byłaby trudna do uzyskania przy zastosowaniu tradycyjnych grup ochronnych i tradycyjnej technologii. W rzeczywistości reagenty uretanowe,

które stosuje się w sposobie według wynalazku, mogą być uważane za chronione aldehydy, ale chronione w nowy i bardzo korzystny sposób. Cykliczne uretany można wytwarzać z łatwo dostępnych pochodnych cukrowych; w szczególności cykliczne uretany mogą być wytworzone w postaci optycznie czynnej, mającej prawidłową stereochemię w pozycji 5. Ponieważ pochodne cukrów są łatwo dostępne w postaci optycznie czynnej, cykliczne uretany można wytwarzać w postaci optycznie czynnej, bez konieczności rozdzielania.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^2 oznacza grupę wodorotlenową lub grupę aminową, każdy z podstawników R^3 oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, R^4 oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, jeden z podstawników R^5 i R^6 oznacza atom wodoru, a drugi oznacza atom wodoru lub grupę glikozylową, R^7 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę benzylową, przerywana linia oznacza ewentualnie drugie wiązanie, jeśli każdy z podstawników R^3 oznacza atom wodoru, a n oznacza liczbę 0 lub 1 z tym ograniczeniem, że n oznacza liczbę 1, jeżeli R^4 oznacza grupę wodorotlenową, polegający na działaniu na związek o wzorze 2, w którym R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, w którym jedna lub większa liczba wolnych grup aminowych, różnych od grupy 1-aminowej może być ewentualnie chroniona, poddaje się realizacji z cykliczną pochodną uretanową α -hydroksy- ω -aminoaldehydu lub jej wodzianem o wzorze 3, w którym R^4 , R^7 i n mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom tlenu lub ugrupowanie $(OH)_2$ i produkt redukuje się borowodorkiem, otrzymując związek o wzorze 4, w którym R , R^1 do R^7 i n mają wyżej podane znaczenie, i w którym jedna lub większa liczba wolnych grup aminowych może być ewentualnie chroniona, a następnie związek o wzorze 4 hydrolizuje się cykliczną grupą uretanową i jeżeli to jest konieczne, odszczepia się grupy ochronne grup aminowych.

Stosowany w opisie termin niższa grupa alkilowa wskazuje, że grupa taka zawiera 1–4 atomów węgla i może mieć łańcuch prosty lub rozgałęziony.

Jeżeli R^5 oznacza grupę glikozylową, to może być to grupa występująca odpowiednio w rybostamycynie, neomycynie i liwidomycynie o budowie określonej wzorami 5, 6 i 7.

Jeżeli R^6 oznacza grupę glikozylową, to grupa taka jest występującą odpowiednio w kanamycynie i gentamycynie, w której rodniki glikozylowe mają odpowiednio budowę określoną wzorami 8 i 9.

Ewentualną ochronę wolnej grupy aminowej w związkach o wzorze 2 i 4 w trakcie procesu prowadzonego sposobem według wynalazku można zapewnić stosując odczynnik wybiórczy w stosunku do pierwszorzędowych grup aminowych i łatwy do odszczepienia od nich konwencjonalnymi technikami, np. na drodze hydrolizy lub wodorolizy. Przykładami odpowiednich grup ochronnych są: grupa formylowa, acetylowa, trójfluoroacetylowa, metoksykarbonylowa, III rz.-butoksykarbonylowa, benzylowa i benzoksykarbonylowa.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze 1 ze związków o wzorze 2 obejmuje, jako pierwszy etap, reakcję między grupą 1-aminową aminoglikozydu lub N-chronionego aminoglikozydu o wzorze 2 i funkcji aldehydowej cyklicznego uretanu o wzorze 3, korzystnie przy małym nadmiarze tego drugiego reagenta i redukcję utworzonej w reakcji zasady Schiff'a, przeprowadzoną równocześnie lub w kolejnej operacji, z wytworzeniem związku o wzorze 4. Redukcję można przeprowadzić za pomocą borowodorku sodu lub korzystnie cyjanoborowodorku sodu, jako czynnika redukującego, dodognie przez dodanie tego czynnika do mieszaniny reakcyjnej, zwykle przy wartości pH 4–7, co umożliwi skuteczną przeprowadzenie reakcji w jednym etapie. Alternatywnie, mieszaninę aminoglikozydu o wzorze 2 i cyklicznego uretanu o wzorze 3, można poddać zwykłemu uwodornieniu katalitycznemu, na przykład stosując platynę lub pallad osadzone na węglu.

Całą reakcję można dogodnie przeprowadzić z reagentami rozpuszczonymi w obojętnym w stosunku do reakcji rozpuszczalniku, np. w wodzie lub w wodnym dioksanie lub wodnym metanolu w temperaturze między 0°C a temperaturą wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną. Czas pełnego przebiegu reakcji jest oczywiście zależny od natury reagentów, rozpuszczalnika i temperatury, lecz stwierdzono, że reakcję między aminoglikozydem o wzorze 2, a cyklicznym uretanem o wzorze 3, w obecności małego nadmiaru cyjanoborowodorku sodu, przy wartości pH 4–7, zwykle zachodzi do końca w ciągu czterech dni, gdy prowadzi się ją w wodnym dioksanie lub w wodnym metanolu w temperaturze 40°C – 50°C . Po zobojętnieniu mieszaniny reakcyjnej produkt można wyodrębnić konwencjonalnymi sposobami, np. przez odparowanie i następną ekstrakcję i krystalizację lub w drodze chromatografii jonowymiennej. Alternatywnie, surową mieszaninę reakcyjną można zastosować bezpośrednio w następnym etapie procesu.

Reakcję można również przeprowadzić stopniowo przez doprowadzenie do tworzenia się zasady Schiffa praktycznie do końca, przed przeprowadzeniem redukcji opisanej powyżej.

Drugi etap procesu, w którym pierścień cyklicznego uretanu ulega otwarciu, przeprowadza się na drodze hydrolizy, w której związek o wzorze 4, korzystnie traktuje się zasadą. Reakcję dogodnie przeprowadza się ze związkiem o wzorze 4 rozpuszczonym w rozpuszczalniku obojętnym w stosunku do środowiska reakcji, np. w wodzie, w wodnym metanolu lub w wodnym dioksanie, za pomocą wodorotlenku sodu, potasu lub baru.

Reakcję można przeprowadzić w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną, a czas jej trwania może wynosić do 5 dni, zależnie od natury reagenta i zastosowanej temperatury. Stwierdzono, że gdy hydrolizę przeprowadza się roztworem wodorotlenku sodu, to reakcja ulega zasadniczo zakończeniu w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Produkt można dogodnie wyodrębnić przez zobojętnienie roztworu i odparowanie. Surowy produkt można dalej oczyścić, jeżeli to jest pożądane, konwencjonalnymi sposobami, np. na drodze chromatografii jonowymienniej.

Na cykliczny uretan o wzorze 3, można działać jakimkolwiek aminoglikozydem o wzorze 2, mającym wolną grupę 1-aminową. Jeżeli w cząsteczce są obecne inne wolne grupy aminowe, to naturalnie również one będą reagować, jeżeli cykliczny uretan jest stosowany jedynie w niewielkim nadmiarze, to pożądany produkt można zwykle łatwo oddzielić od izomerów pozycyjnych i produktów podstawionych przy więcej niż jednej grupie aminowej, obecnych w mieszaninie reakcyjnej, np. na drodze konwencjonalnej chromatografii.

Jednak korzystnie jest chronić pewne lub wszystkie wolne grupy aminowe obecne w związku o wzorze 2 przed poddaniem go reakcji, dla ułatwienia końcowego wyodrębnienia związku o wzorze 1. Szczególnie pożądane jest chronienie co najmniej reaktywniejszej grupy 6'-aminowej. Tak więc, koniecznym końcowym etapem wytwarzania związków o wzorze 1 jest usunięcie ewentualnie obecnych grup ochronnych, występujących przy atomie azotu podstawnika aminoalkilowego lub innych grup aminowych w cząsteczce aminoglikozydu. Istnieją różne warunki pełnego odszczepienia grup ochronnych grupy aminowej, zależne od natury zastosowanej grupy ochronnej i otoczenia chronionej aminy. Zastosowane środowisko może być wodne lub bezwodne, a w szczególnych przypadkach może być kwasowe lub zasadowe o różnej mocy.

Szczególnie korzystną grupą ochronną związków o wzorze 2 jest grupa formylowa, ponieważ ją odszczepić w drugim etapie procesu podczas hydrolizy. Odpowiednia jest również grupa III-rz-butoksykarbonylowa, którą można odszczepiać w warunkach kwasowych, np. działając bezwodnym kwasem trójfluorooctowym, w temperaturze pokojowej, w ciągu do 30 minut oraz grupa benzoksykarbonylowa, którą można usunąć przez katalityczne uwodornienie, np. w wodnym kwasie octowym w obecności jako katalizatora palladu na węglu w temperaturze 30°C, pod ciśnieniem 3,5 atm. Wodoroliza przebiega w tych warunkach całkowicie zwykle w ciągu mniej niż 12 godzin. Korzystnym podstawnikiem R⁷ atomu azotu cyklicznego uretanu w związku o wzorze 3 jest rodnik benzylowy, który można usunąć przez katalityczne uwodornienie, np. poddając produkt, rozpuszczony w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w mieszaninie wody, metanolu i kwasu octowego, katalitycznemu uwodornianiu przy ciśnieniu 4,2 atm. w temperaturze 60°C w ciągu kilku godzin. Po usunięciu wszystkich grup ochronnych produkt jest przerabiany konwencjonalnymi sposobami, np. przez sączenie i odparowanie rozpuszczalników, po czym surowy produkt można, jeżeli to jest pożądane, oczyszczać zwykłym sposobem, np. przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika lub chromatograficznie.

Szczególnie korzystnym ochronionym aminoglikozydem o wzorze 2 do stosowania w sposobie według wynalazku jest 3, 3'', 6'-trój-N-formylokanamycyna A i 2', 3, 3'', 6'-cztero-N-formylokanamycyna B, przy czym stosować można również 6'-N-benzoksykarbonylokanamycynę A i 6'-N-III-rz.-butoksykarbonylokanamycynę A.

Związki o wzorze 1 oraz związki o wzorach 2 i 4 mogą istnieć w różnych postaciach konformacyjnych, a sposób według wynalazku nie jest ograniczony do którejkolwiek z nich. Zwykle pierścienie są w konformacji „krzesłowej”, a każdy z podstawników R², R³, OR⁵, OR⁶ grupa 6'-CHR¹NHR, grupa aminowa i podstawione grupy aminowe są ustawione w stosunku do pierścienia ekwatorialnie. Wiązanie glikozydowe między pierścieniem heksopiranozylowym a pierścieniem 2-deoksyestreptaminowym jest zwykle wiązaniem α w stosunku do poprzedniego. Ponadto, podstawnik 2-hydroksy- ω -aminoalkilowy grupy 1-aminowej ma jedno lub większą liczbę centrów optycznie czynnych, a każde z nich może być w konfiguracji R lub S lub może być obecne w postaci mieszaniny izomerów optycznych.

Sposób według wynalazku jest szczególnie użyteczny do wytwarzania 1-N-podstawionych pochodnych kanamycyny o wzorze 1, w którym R, R¹ i R⁵ oznaczają atomy wodoru, każdy z podstawników R oznacza grupę hydroksylową, a R⁶ oznacza grupę 3-amino-3-deoksy- α -D-glukopiranozylową. Sposób ten jest szczególnie użyteczny do wytwarzania 1-N-podstawionych pochodnych kanamycyny opisanych w brytyjskich zgłoszeniach patentowych 46412/74 i 15425/76, zwłaszcza do wytwarzania 1-N-[(S)-4-amino-2-hydroksybutylo]kanamycyny A. W tym zgłoszeniu korzystnym jest cykliczny uretan o wzorze 3, w którym R⁴ oznacza atom wodoru n = 1, a R⁷ oznacza atom wodoru lub grupę benzylową, którą usuwa się na drodze uwodornienia, czyli 3-benzylo-6-[S]-dwuhydroksymetyloczterowodoro-1,3-oksazyon-2.

Ponadto sposobem według wynalazku wytwarza się również pewne nowe związki o wzorze 1. Są to zwłaszcza związki o wzorze 1, w którym R⁷ oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzylową. Przykładowo, nowym związkiem wytwarzanym sposobem według wynalazku jest związek o wzorze 20 lub 1-N-[(S)-4-benzyloamino-2-hydroksybutylo]kanamycyna A.

Następujące przykłady I-V ilustrują nowy sposób według wynalazku. Temperatury podano w °C. Amberlite jest rejestrowaną marką handlową. Wynik badania magnetycznego rezonansu jądrowego (n, m r), widma w podczerwieni (1R) i analizę elementarną otrzymanych związków podano w każdym przykładzie.

Przykład I. 3,3'', 6'-Trój-N-formylokanamycynę A (112 mg, 0,2 mola) rozpuszczoną w wodzie (5 ml) i dioksanie (5 ml) zadaje się czterowodoro-(3-benzylo-6-[S]-dwuhydroksymetylo)-1,3-oksazynonem-2 (100 mg · 0,4 mola); i cyjanoborowodorkiem sodu (25 mg · 0,4 mola) i doprowadza się wartość pH mieszaniny do 6. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 3 dni w temperaturze 40°C. Następnie dodaje się 1 N roztwór wodorotlenku sodu (10 ml) i pozostawia mieszaninę w ciągu dalszych 2 dni w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną poddaje się chromatografii na kolumnie z żywicą jonitową Amberlite CG-50 w postaci amoniowej, eluując wodorotlenkiem amonu o gradientie stężenia od 0-0,5 N do 0,3 N. Frakcje zawierające pożądany produkt łączy się i odparowuje otrzymując 1-N-([S]-4-benzyloamino-2-hydroksybutylokanamycynę A (96 mg), R_f 0,36. Chromatografię cienkowarstwową przeprowadzono na płytkach z krzemionką, stosując układ rozpuszczalników składający się z mieszaniny 4:1:2 metanolu, chloroformu i 17% wodorotlenku amonu. Po wysuszeniu płytkę wywołuje się przez spryskanie 5% roztworem podchlorynu III⁺ butylu w cykloheksanie, wysuszenie w temperaturze 100°C w ciągu 10 minut w wentylowanej suszarce i spryskanie roztworem skrobia-jodek potasu. Kanamycyna daje wartość R_f 0,16.

Przykład II. Produkt z przykładu I (40 mg) rozpuszcza się w mieszaninie równych objętości metanolu, wody i lodowatego kwasu octowego (30 ml) i uwodornia się pod ciśnieniem 4,2 atm. nad 30% palladem na węglu. Po 8 godzinach roztwór przesącza się i odparowuje, a pozostałość poddaje się chromatografii na żywicę jonitową Amberlite CG-50 w sposób opisany powyżej otrzymując 1-N-([S]-4-amino-2-hydroksybutylo)kanamycynę A (19 mg.) identyczną z próbką odniesienia.

Przykład III. Roztwór 3,3'', 6'-trój-N-formylokanamycyny A (85 mg.), 5-[S]-dwuhydroksymetylo-1,3-oksazolidynonu-2 (40 mg) i cyjanoborowodorku sodu (20 mg) w 50% wodnym metanolu (2 ml) utrzymuje się w temperaturze 50°C w ciągu 72 godzin. Roztwór zakwasza się 3 N kwasem solnym i po 72 godzin. Roztwór zakwasza się 3 N kwasem solnym i po 24 godzinach poddaje się chromatografii na kolumnie z Amberlitem CG-50, który eluuje się przy gradientie stężenia wodnego roztworu wodorotlenku amonu o rosnącym stężeniu. Oddzielony produkt zadaje się 1 N wodorotlenkiem sodu i po 24 godzinach w temperaturze pokojowej roztwór zobojętnia się i poddaje chromatografii jak wyżej otrzymując 1-N-[S]-3-amino-2-hydroksypropylo)kanamycynę A (67 mg · 79%) identyczną z próbką wzorcową na chromatogramie cienkowarstwowym, m/e (pole desorpcji) daje M + 1 = 558 C₂₁H₄₃N₅O₁₂ wymaga M + 1 = 1 = 558.

Przykład IV. Podobnie jak w przykładzie I otrzymuje się 1-N-(I[S]-3-amino-2-hydroksypropylo)kanamycynę B z 2', 3, 3'', 6'-cztero-N-formylokanamycyny B. R_f 0,53 w 3 M chlorku sodu (kanamycyna B 0,85).

Przykład V. 3,3'', 6'-trój-N-formylokanamycynę A (0,45 g, 0,8 mmola) rozpuszcza się w wodzie (5 ml) i dodaje się czterowodoro-6-[S]-dwuhydroksymetylo-1,3-oksazynon-2 (0,28 g · 2 (0,28 g · 2 mmole) i cyjanoborowodorek sodu (0,28 g · 4,5 mmola).

Roztwór zakwasza się do wartości Ph i utrzymuje się w temperaturze 40°C w ciągu 4 dni. Chromatografię na żywicę jonowymienną Amberlite CG-50 prowadzi się eluując 0,02 N wodorotlenku amonu. Otrzymuje się 1-N-(6-[6]-metyleno-1,3-oksazynon-2-3,3'', 6'-trój-N-formylokanamycynę A (0,25 g · 48%). Produkt ten rozpuszcza się w metanolu (3 ml) i dodaje się 2N wodorotlenku sodu (3 ml). Roztwór przechowuje się w temperaturze pokojowej w ciągu 48 godzin, zobojętnia i poddaje chromatografii w sposób podany wyżej otrzymując 1-N-([S]-4-amino-2-hydroksybutylo)kanamycynę A identyczną z odpowiednią próbką.

Przykład VI. Roztwór 3,3''-6'-trój-N-formylokanamycyny A (0,57 g, 1 mmol) i czterowodoro-3-benzylo-6-[S]-dwuhydroksymetylo-1,3-oksazynon-2 (0,47 g, 2 mmole) rozpuszczony w mieszaninie metanolu (11 ml) i wody (3 ml) uwodornia się pod ciśnieniem 3,5 atm w temperaturze 50°C, w obecności mieszaniny 10% tlenku platyny na węglu i 10% tlenku palladu na węglu (0,1 g).

Z chwilą zakończenia pobierania wodoru, roztwór sący się i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 1N wodnym roztworze wodorotlenku sodu (14 ml) i roztwór ogrzewa się do temperatury 60°C w ciągu 18 godzin. Po zobojętnieniu i odparowaniu do małej objętości produkt poddaje się chromatografii na żywicę Amberlite CG-50 w sposób opisany poprzednio otrzymując 1-N-[S]-4-benzyloamino-2-hydroksybutylo)kanamycynę A identyczną z produktem z przykładu I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-N-aminoglikozydów o wzorze 1 w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R¹ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R² oznacza grupę wodorotlenową lub grupę aminową, każdy z podstawników R³ oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, jeden z podstawników R⁵ i R⁶ oznacza atom wodoru, a drugi oznacza atom wodoru lub grupę glikozylową, przy czym gdy R⁵ oznacza grupę glikozylową, to jest to grupa o wzorze 5, 6 lub 7, zaś gdy R⁶ oznacza grupę glikozylową, to jest to grupa o wzorze

8 lub 9, R^7 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę benzylową, przerywana linia oznacza ewentualne drugie wiązanie, jeżeli każdy z podstawników R^3 oznacza atom wodoru, a n oznacza liczbę 0 lub 1, z tym ograniczeniem, że n oznacza liczbę 1, gdy R^4 oznacza grupę wodorotlenową, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2 w którym R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, i w którym jedna lub większa liczba wolnych grup aminowych różnych od grupy 1-aminowej może być ewentualnie chroniona, poddaje się reakcji z cykliczną pochodną uretanową α -hydroksy- ω -aminoaldehydu lub jej wodzianem o wzorze 3, w którym R^4 , R^7 i n mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom tlenu lub ugrupowanie $(OHH)_2$ i produkt redukuje się borowodorkiem otrzymując związek o wzorze 4, w którym R , R^1 do R^7 i n mają wyżej podane znaczenie, i w którym jedna lub większa liczba wolnych grup aminowych może być ewentualnie chroniona, hydrolizuje się cykliczną grupę uretanową i ewentualnie usuwa grupy ochronne grup aminowych.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się równocześnie z reakcją związku o wzorze 2, w którym R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, z cyklicznym uretanem o wzorze 3, w którym R^4 , R^7 i X i n mają podane znaczenie, stosując jako czynnik redukujący cyjanowodorek sodu.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcji poddaje się związek o wzorze 2, w którym wszystkie grupy aminowe, z wyjątkiem grupy 1-aminowej są chronione.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 2 w którym grupy aminowe chronione są grupą formylową.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że 3,3'', 6-trój-N-formylokanamycynę A poddaje się reakcji z cykliczną pochodną uretanową hydroksyaminoaldehydu lub jej wodzianem o wzorze 3, w którym R^4 , R^7 X i n mają wyżej podane znaczenie, produkt redukuje się w reakcji z borowodorkiem produkt redukcji hydrolizuje się a następnie usuwa się grupy formylowe.

6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że 3-benzyl-6- [S]-dwiuhydroksymetyloczterowodor-1,3-oksazynon-2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, produkt redukuje się w reakcji z borowodorkiem, a produkt redukcji hydrolizuje się i ewentualnie usuwa się grupy ochronne grup aminowych.

7. Sposób wytwarzania 1-N-aminoglikozydów o wzorze 1 w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^2 oznacza grupę wodorotlenową lub grupę aminową, każdy z podstawników R^3 oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, R^4 oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, jeden z podstawników R^5 i R^6 oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi oznacza atom wodoru lub grupę glikozylową, przy czym gdy R^5 oznacza grupę glikozylową, to jest to grupa o wzorze 5, 6 lub 7, zaś gdy R^6 oznacza grupę glikozylową, to jest to grupa c wzorze 8 lub 9, R^7 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę benzylową, przerywana linia oznacza ewentualne drugie wiązanie, gdy każdy z podstawników R^3 oznacza atom wodoru, n oznacza liczbę 0 lub 1 z tym ograniczeniem, że n oznacza liczbę 1, gdy R^4 oznacza grupę wodorotlenową, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie i w którym jedna lub większa liczba wolnych grup aminowych różnych od grupy 1-aminowej może być ewentualnie chroniona, poddaje się reakcji z cykliczną pochodną uretanową α -hydroksy- ω -aminoaldehydu lub jej wodzianem o wzorze 3, w którym R^4 , R^7 i n mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom tlenu lub ugrupowanie $(OH)_2$ i jednocześnie redukuje się produkt na drodze katalitycznego uwodornienia przy użyciu katalizatora palladowego na węglu, otrzymując związek o wzorze 4, w którym R , R^1 — R^7 i n mają wyżej podane znaczenie, i w którym jedna lub większa liczba grup aminowych może być ewentualnie chroniona, hydrolizuje się cykliczną grupę uretanową i ewentualnie usuwa się grupy ochronne grup aminowych.

8. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 20, w którym R^2 ma znaczenie podane w zastrz. 7, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R^4 i R^7 i n ma znaczenie podane w zastrz. 7, i jednocześnie produkt redukuje się na drodze katalitycznego uwodornienia przy użyciu katalizatora palladowego na węglu, a następnie hydrolizuje się cykliczną grupę uretanową w otrzymanym produkcie.

9. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym wszystkie grupy aminowe, z wyjątkiem grupy 1-aminowej są chronione.

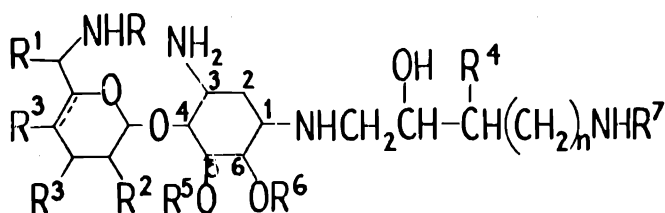
10. Sposób według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek w którym grupy aminowe chronione są grupą formylową.

11. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że 3,3'', 6'-trój-N-formylokanamycynę A poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R^4 , R^7 , X , i n mają znaczenie podane w zastrz. 7, i jednocześnie produkt redukuje się na drodze katalitycznego uwodornienia przy użyciu katalizatora palladowego na węglu, hydrolizuje się cykliczną grupę uretanową w otrzymanym produkcie i usuwa grupy formylowe.

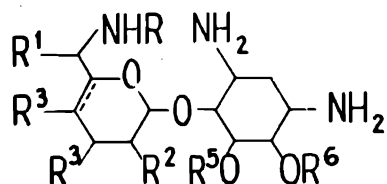
12. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że 2', 3,3' 6'-cztero-N-formylokanamycynę B poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R^4 , R^7 X i n mają znaczenie podane w zastrz. 7 i jednocześnie produkt redukuje się na drodze katalitycznego uwodornienia przy użyciu katalizatora palladowego na węglu, hydrolizuje się cykliczną grupę uretanową w otrzymanym produkcie i usuwa grupy formylowe.

13. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że 3-benzyl-6-[S]-dwohydroksyczterowodoro-1,3-oksazynon-2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 i R^6 mają znaczenie podane w zastrz. 7, i jednocześnie produkt redukuje się na drodze katalitycznego uwodornienia przy użyciu katalizatora palladowego na węglu, hydrolizuje się cykliczną grupę uretanową w otrzymanym produkcie i ewentualnie usuwa grupy ochronne.

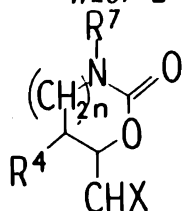
14. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że 6-[S]-dwohydroksymetyloczterowodoro-1,3-oksazynon-2-poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 i R^6 mają znaczenie podane w zastrz. 7 i jednocześnie produkt redukuje się na drodze katalitycznego uwodornienia przy użyciu katalizatora palladowego na węglu, hydrolizuje się cykliczną grupę uretanową w otrzymanym produkcie i ewentualnie usuwa grupy ochronne.



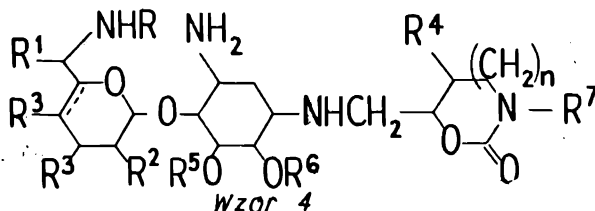
Wzór 1



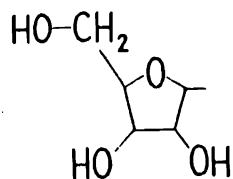
Wzór 2



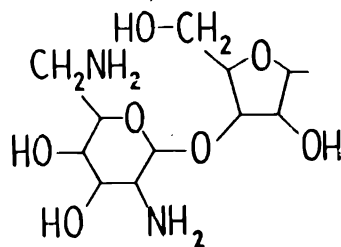
Wzór 3



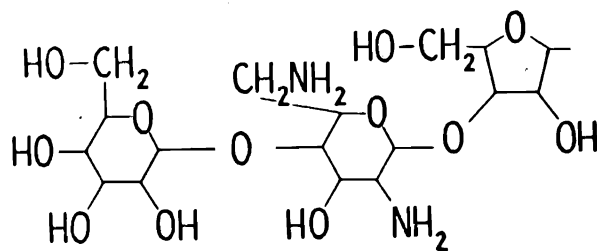
Wzór 4



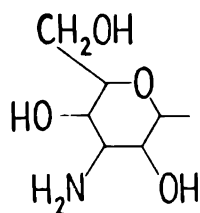
Wzór 5



Wzór 6



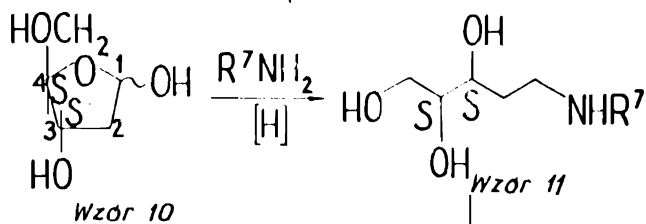
Wzór 7



Wzór 8

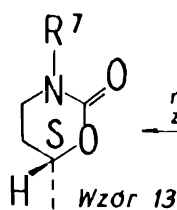


Wzór 9

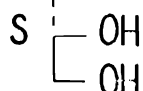


Wzór 10

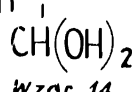
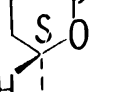
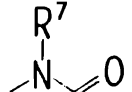
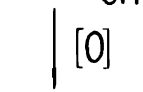
Wzór 11



Wzór 13



Wzór 12



Wzór 14

