



ОПИСАНИЕ  
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
ПО ПАТЕНТ

ИНСТИТУТ ЗА ИЗОБРЕТЕНИЯ И РАЦИОНАЛИЗАЦИИ

<p>(21) Регистров № 80149 (22) Заявено на 12.06.87 (23) Изложбен приоритет</p> <p>Приоритетни данни (31) 787193 (32) 15.10.85 (33) US (45) Отпечатано на : 30.03.93 (46) Публикувано в бюл.№ 3 на 15.03.93 (56) Цитирани информационни източници: US 4002742; US 4029882; US 4230847 US 4337335; US 4230848; US 4136254 CA 1034573</p> <p>(61) Доп. към № (62) Разд. от рег. №</p>	<p>(73) Патентоприетжател(и): <b>Schering Corp., Kenilworth, New Jersey (US)</b></p> <p>(72) Изобретател(и): <b>Chou-Hong Tann John Sze-Hung Chiu Cesar Colon Tiruvettipuram Kannappan Thiruvengadam (US)</b></p> <p>(86) PCT/US86/02122, 14.10.86 (87) WO87/02365, 23.04.87 (89) № на документа в страната-заявител :</p>
--	--

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА НЕТИЛМИЦИН

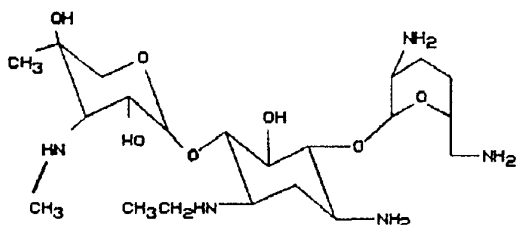
(57) Методът намира приложение в медицината за получаване на антибиотично средство. С него се намаляват страничните продукти и се увеличава добивът на крайния продукт. Нетилмицинът се получава чрез взаимодействие на сизомицин с ацеталдехид в инертен апротонен органичен разтворител при безводни условия, при което се получава съответното 1-N-етилиденово производно. Излишъкът от нереагирал ацеталдехид се редуцира с метален хидрид. 1-N-етилиденовата група се редуцира до етиламинава група при безводни условия с редуктор при рН 7-12, отстраняват се всички защитни групи и нетилмицинът се отделя под формата на свободна база или присъединителна с киселина сол.

20 претенции

#### (54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА НЕТИЛМИЦИН

Изобретението се отнася до метод за получаване на нетилмицин, който намира приложение в медицината като антибиотично средство.

Известно е, че нетилмицинът, който има формулата:



е аминокликозиден антибиотик. Антибиотикът и неговото получаване са описани в /1, 3, 3 и 4/. Първоначално нетилмицинът е получен посредством взаимодействие на сизомицин сулфат с ацеталдеhid при редуциращи условия.

И все пак, тъй като сизомицинът има пет аминокгрупи, тази процедура води до получаване на необичайно висок процент нежелани продукти и общият рандеман е само около 10-11%. Методът, описан в /3/, е значително подобрен. Като се използват медни комплекси, се получава селективно блокиране на 3, 2' и 6' аминокгрупи на сизомицина.

Алкилиране посредством ацеталдеhid в присъствие на редуциращо вещество на този междинен продукт води до съществено подобряване на добива (60% добив в лаборатория, 49% в промишлено производство).

Този подобрен метод обаче също води до образуване на значителен процент нежелани продукти, което намалява общия добив. Най-голямото количество странични продукти идва от 1,1-N-диетил-сизомицин. При условията на горния метод, т.е. реакция с ацеталдеhid в присъствие на редуциращ агент, невзаимодействащият или излишъкът от ацеталдеhid изглежда взаимодейства с вече образувания 1-N-етилиран сизомицин до получаване на 1,1-диетилиран продукт.

Получаването на 3,2',6'-три-N-ацетил сизомицин (наричан съединение 1) от сизомицин е описано в /5 и 6/. Пример 16с /1/ от тези патенти показва взаимодействието на медно-ацетатен хидрат със сизомицин, последвано от взаимодействие с оцетен анхидрид и след това със се-

роводороден газ. Продуктът се извлича от йонообменна смола в хидроокисния цикъл.

Друг метод за получаване на 3,2',6'-три-N-ацетил сизомицин от сизомицин включва следното: към меден ацетат, суспендиран в приблизително 6:2 смес от N,N-диметилформамид и вода, се прибавя концентрат от сизомицин. Суспензията се охлажда до около 5°C и се прибавя постепенно разтвор на оцетен анхидрид в N,N-диметилформамид при 0-10°C с енергично бъркане. рН на реакционната смес се поддържа на 8,5-10,5 чрез прибавяне на още триетиламин, според необходимостта. Алтернативно, най-напред се прибавя около 90% разтвор на оцетен анхидрид в N,N-диметилформамид. Останалите 10% от разтвора се разреждат с около 6 обема N,N-диметилформамид и се прибавят допълнително. Реакцията се контролира до завършването ѝ с тънкослойна хроматография. В случай, че не е завършена, може да се прибавят инкременти от разтвора от оцетен анхидрид в N,N-диметилформамид, за завършване на реакцията. След като реакцията завърши, сместа се концентрира при намалено налягане. Концентратът се разрежда с вода, охлажда се в продължение на около 4 ч при 0 до 10°C и се филтрира, за да се отстранят твърдите вещества. Отново продуктът се извлича от йонообменна смола в частичния амониев цикъл.

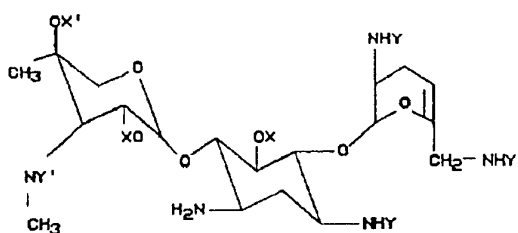
3,2',6'-три-N-ацетил сизомицин, получен съгласно който и да е метод, след това се изсушава чрез продухване, с оглед отстраняване на водата.

Известно е получаването на производни на сизомицин и в частност на нетилмицин /7/. Не е описана редукция на междинното съединение 1-N-етилидин до етиламино с метален хидрид при определена рН стойност.

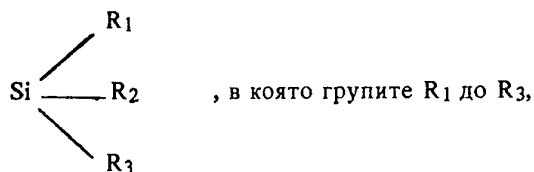
В познатия метод заедно с крайния продукт се получават и много странични продукти, които трудно се отстраняват и това води до намаляване на добива на крайния продукт.

Задачата на изобретението е да се създаде метод за получаване на нетилмицин с по-високи добиви, като онечистванията на крайния продукт се сведат до минимум.

Задачата се решава с метод за получаване на нетилмицин чрез 1-N-етилиране на сизомицин с ацеталдеhid, който метод се изразява с това, че селективно блокирано производно съединение на сизомицин с обща формула



в която всяка група X означава органосилило-  
ва група



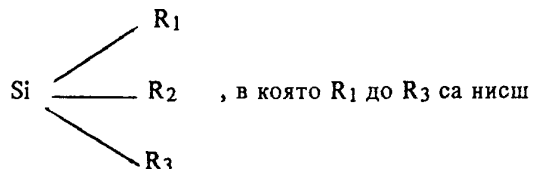
независимо една от друга, могат да означават  
нисш алкил, фенил или фенилнисш алкил; X'  
означава водород или органосилилова група та-  
ка, както е определена по-горе; всяка Y група  
означава аминоблокираща група; и Y' означава  
водород или аминоблокираща група, взаимо-  
действа с ацеталдехид в инертен апротонен ор-  
ганичен разтворител при безводни условия, при  
което се получава съответното 1-N-етилидено-  
производно съединение, след което целият  
излишък от нереагирал ацеталдехид, намиращ  
се в реакционната смес, се редуцира с метален  
хлорид; 1-N-етилиденовата група се редуцира  
до етиламина група при безводни условия с  
редуктор, като pH на реакционната смес се ре-  
гулира до pH 7-12; всички защитни групи се от-  
страняват и нетилмицинът се отделя под фор-  
мата на свободна база или присъединителна с  
киселина сол.

Производното на сизомицин взаимодейства с  
аминоблокиращи съединения на 3,2',6' и по же-  
лание на 3'' позиция. Предпочитани аминобло-  
киращи заместители са ацетилна, формилна,  
пропионилна и ароилна групи, като ацетилови-  
те заместители са особено предпочитани. Ме-  
тоди, съгласно които ацетилни, пропионилни и  
ароилни групи се прибавят към сизомицина, са  
описани в /4/. Формил заместителят би могъл  
да се прибави чрез взаимодействие на сизоми-  
цин с несиметричен анхидрид на мравчена ки-  
селина.

Получаването на 3,2',6'-три-N-ацетил сизоми-  
цин (наричан съединение 1) от сизомицин е опи-  
сано в /5 и 6/.

В първия етап на метода съгласно изобрете-  
нието 3,2',6'-три-N-ацетилсизомицин (съедине-

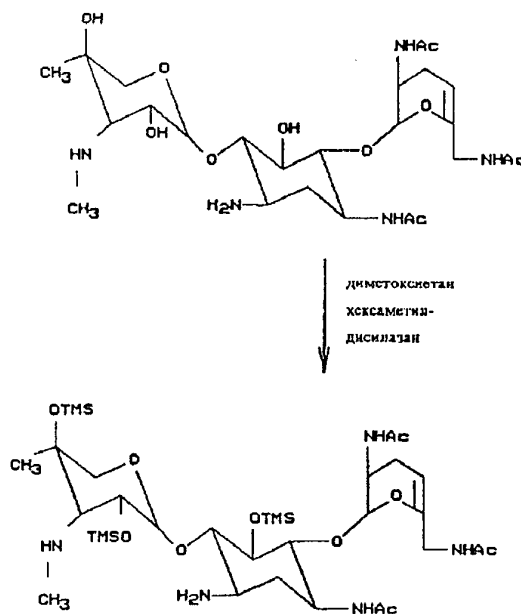
ние 1) се силира. Освен блокирането на възмож-  
ните места за реакция, силирането също подоб-  
рява разтворимостта на производното на сизо-  
мицина в разтворителя. Силиращи вещества  
могат да бъдат органосилилови съединения, ко-  
ито взаимодействат с хидроксилните групи и  
дават в резултат органосилилови заместители  
с обща формула



алкил, фенил или фенилнисш алкил. Предпо-  
читани заместители са тринисшалкилсилили,  
като триметилсилиловите заместители са осо-  
бено предпочитани.

Трите хидроксилни места, т.е. 5,2'' и 4'' мо-  
гат да се силират. Изобретението включва си-  
лирането само на две места, т.е. 5 и 2'' места-  
та. Това може да се извърши чрез подходящ из-  
бор на силиращия агент, условията на силира-  
не и регулиране количеството на прибавения  
силиращ агент. Степента, до която сизомици-  
новото производно се силира, може да се кон-  
тролира с ЯМР. С оглед опростяване силира-  
щия процес и подобряване разтворимостта,  
предпочита се силиране и на трите хидроксил-  
ни места. В предпочитан метод, описан по-до-  
лу, 3,2',6'-три-N-ацетилсизомицин се силира до  
3,2',6'-три-N-ацетил-5,2'',4''-триметилсилил  
сизомицин (съединение 2) съгласно следната  
реакционна схема.

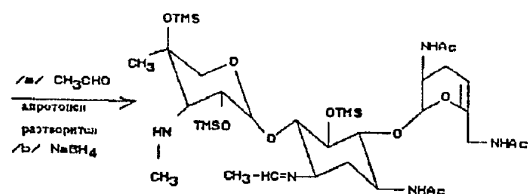
#### СХЕМА А



Реакцията, описана в схема А, се провежда при безводни условия при рефлуксна температура, в присъствие на катализатор, като сулфатна сол; амониева сол, като амониев хлорид или амониев сулфат; сярна киселина; или триметилсилилов хлорид. Предпочитан катализатор е сулфатната сол на съединение 1, т.е. 3,2',6'-три-N-ацетилсизомицинов сулфат. Взаимодействието на съединение 1 (смесено с много малко количество от неговата сулфатна сол) и силирацията агент, например триметил силирация агент като хексаметилдисилизан, бис/триметилсиллил/ ацетамид (В А), моно/триметилсиллил/ ацетамид (М А), триметилхлорсилан (ТМС) или друг еквивалентен силирация агент, се извършва в инертен органичен разтворител, т.е. органичен разтворител, който е инертен към реакционните условия, например ацетонитрил, толуол, 1,2-диметоксietан и други подобни. Предпочитан разтворител е 1,2-диметоксietан (ДМЕ). Развитието на силирането се контролира чрез <sup>1</sup>H-ЯМР. Реакцията завършва за около 5 ч. Силираният заместител се използва за блокиране алкилирането на 3''-аминогрупа поради пространствено пречене на триметилсилиран 2''- и незадължително на 4''-позиции.

След това 1-аминогрупа на съединение 2 се превръща в N-имино съгласно следната реакционна схема, за предпочитане при безводни условия. Наличието на вода по време на етапа на образуване N-имино може да доведе до незавършени реакции на 1 позиция.

СХЕМА Б

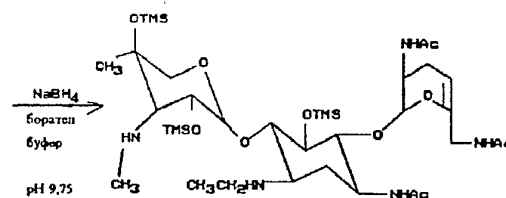


Реакцията на образуване на имино е ключовата реакция в многоетапния процес съгласно изобретението. Взаимодействието на съединение 2 с ацеталдехид се осъществява при температура от около 10<sup>0</sup>С до стайна температура (около 25<sup>0</sup>С), за предпочитане при около 15<sup>0</sup>С, в органичен апротонен разтворител, който е инертен към реакционните условия, например 1,2-диметоксietан, ацетонитрил, толуол, хексан, метиленхлорид, тетраhydroфуран и други

подобни. Предпочитан разтворител е метиленхлорид. След като протекат около 30 мин от реакцията, към сместа се прибавя метално хидриден редуциращ агент, за предпочитане все още се поддържа при безводни условия, за да може да взаимодейства всякакъв излишък на ацеталдехид и по този начин да се избегнат нежелателните странични реакции. Предпочитани редуциращи агенти включват натриев борохидрид, аминови борани, литиум алуминиев хидрид, като особено предпочитан е натриевият борохидрид. Прибавя се натриев борохидрид и реакционната смес се нагрява на около стайна температура и реагира за около 10 до 15 мин. Образуването на имино се контролира чрез <sup>1</sup>H-ЯМР. Първият етап от реакцията завършва за около 30 мин. Натриевият борохидрид редуцира цялото количество невзаимодействал ацеталдехид, като по този начин се избягват нежелателни странични реакции.

След елиминиране на излишъка от ацеталдехид, аминозаместителят може да се редуцира до етиламинофункционалност чрез редуциращо вещество, като тези описани по-горе, при водни или безводни условия. За предпочитане е да се прибави буферен агент и рН се поддържа около 7-12, за предпочитане около 9,5-10. Когато се използва натриев борохидрид като редуциращо вещество при този етап, за предпочитане е да присъства средство, отделящо протони, като вода и/или буфер. Тази реакция е показана на схема В.

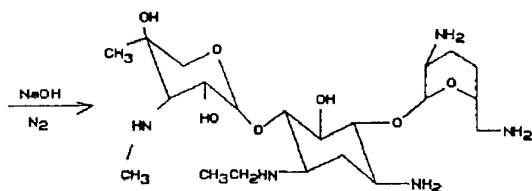
СХЕМА В



Подходящ е всеки стандартен буфер, който може да поддържа рН на около 7-12, като например фосфат, цитрат или боратен буфер. Предпочитани са боратните буфери. Буферът бързо се прибавя към реакционната смес, която след това се бърка при температура на околната среда в продължение на около 15 до 120 мин до завършване на реакцията за редуциране на имино. Протичането на реакцията може да се контролира чрез <sup>1</sup>H-ЯМР.

Ацетилни и триметилсилилни групи се отделят от съединение 4 чрез хидролиза до получаване на метилмицин, съединение 5, както се вижда от следната реакционна схема:

СХЕМА Г



Преди деблокиране на съединение 4 чрез хидролиза се прибавя достатъчно количество натриева основа в началото, за да се деактивизира натриевата основа и след това разтворителят се отстранява от реакционната смес. Това трябва да стане веднага след завършване на реакцията. Деблокирането чрез хидролиза е общоприета процедура. Установено е, че когато основа, за предпочитане 10% натриева основа, се прибави след това и хидролизата се провежда при кипене под обратен хладник под азот за около 10-20 часа, се получава задоволителен резултат. Протичането на реакцията може да се контролира чрез тънкослойна хроматография. Полученият хидролизат се подкислява и нетилмицинът се извлича с висок добив около 85 до 90%.

По метода съгласно изобретението се намалява до минимум получаването на странични продукти, което води до увеличаване на добива от нетилмицин. Методът осигурява начин за избягване на равновесните състояния на системата, които създават трудностите в отстраняване на нечистванията, т.е. на 1,1-ди-N-етилсизомицин и 1',3''-ди-N-етилсизомицин. Реакцията за образуване на имин и отстраняване на целия излишък от ацеталдехид осигурява редуцията и/или отстраняването на нежеланите странични продукти. Чрез прибавянето на метален хидрид като редуктор към инертната алотонна реакционна смес излишъкът от ацеталдехид се премахва, като по този начин се предотвратяват нежелани странични реакции още в началния етап на метода за получаване на нетилмицин.

Съгласно метода от настоящото изобретение се получават около 85% или повече добиви нетилмицин на базата на изходното съединение

(съединение 1), около 3% до 7% невзаимодействал сизомицин и обикновено около 5% нищожни количества от продукти от странични реакции.

5 Изобретението се илюстрира по-добре със следните примерни изпълнения.

Пример 1. Три-силиран три-N-ацетил сизомицин.

а/ Поставят се 15,0 г (26,2 мммола; 83% чистота чрез НРПС) 3,2',6'-три-N-ацетилсизомицин, 0,750 г (1,12 мммола) 3,2',6'-три-N-ацетилсизомицин сулфат, 150 мл 1,2-диметоксиетан (ДМЕ) и 25 мл хексаметилдисилазан (118,5 мммола) в тригърлена облодънна колба от 500 мл, снабдена с висяща механична бъркалка, обратен хладник, затворен с тръба за сушене, и термометър. Сместа се нагръва до температурата на кипене с обратен хладник в маслена баня (външна температура на маслената баня  $105^{\circ}\text{C}$ ) в продължение на 5 ч и протичането на реакцията на силиране се следи чрез  $^1\text{H-NMR}$ . Реакцията на силиране завършва за около 3 до 8 ч при 5,2'' и 4'' местата.

25 Силиран 1-N-етил 3,2',6'-три-N-ацетил сизомицин.

б/ Прибавят се 150 мл метилехлорид към безводната реакционна смес от част "а" при стайна температура. Сместа се охлажда около  $15^{\circ}\text{C}$  преди прибавяне на 3,0 мл студен ацеталдехид (53,6 мммола) в нея. Бъркането продължава 30 мин и след това се прибавя 1,9 г натриев борохидрид на прах (50,2 мммола). Отново реакционната смес се нагръва до стайна температура и се бърка в продължение на 10 до 15 мин до напълно отстраняване на всякакъв излишък от ацеталдехид. След това се прибавя много бързо, капка по капка 30 мл 0,5 М воден боратен буфер (рН 9,75) от една допълнителна фуния в сместа и се бърка при стайна температура в продължение на 2 ч до редуциране на имина до съответния етиламино заместител.

Нетилмицин.

Към реакционната смес от част "б" се прибавят 30 мл 10% разтвор от натриев хидроокис за деактивиране на натриевия борохидрид. Сместа на разтворителя, диметоксиметан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , се отстранява при намалено налягане. След това се поставят 200 мл 10% воден разтвор на натриев хидроокис и сместа се нагръва на рефлуксна температура в маслена баня ( $103^{\circ}\text{C}$ ) при лека струя азотен газ в продължение на 20 ч. Протичането се контролира чрез тънкослойна хро-

матография (ТІС), като се използва по-ниската фаза от 1:1:1-хлороформ:метанол:концентриран амониев хидроокис като разтворител.

Хидролизатът се охлажда с ледена баня, подкислява се при рН 6, като се използва воден разтвор на сярна киселина и утайката се филтрира. Една аликвотна част от филтратата се разрежда до подходяща концентрация на НРІС проба. Коригираният НРІС добив за нетилмицин е 88%. (НРІС означава високоефективна течна хроматография).

Пример 2. Получаване на 2'',5-дисирил-3,2',6'-три-N-ацетил сизомицин.

Към разбъркана суспензия от 4,0 г (6,04 ммол), 86,6% чистота, получена чрез НРІС/3,2',6'-три-N-ацетил сизомицин и 0,04 г (0,06 ммол) 3,2',6'-три-N-ацетил сизомицин сулфат, в 40 мл 1,2-диметоксиетан (ДМЕ) се прибавят 4/4 мл хексаметилдисилазан и сместа се нагрива до температурата на кипене с обратен хладник в маслена баня в продължение на 3 ч. Реакционната смес се превръща в светъл хомогенен разтвор и се задържа на този етап (<sup>1</sup>H-ЯМР показва, че сместа съдържа значителни количества 2''-5-дисирилан три-N-ацетил сизомицин).

Образуването на имин, редуцирането и хидролизата се осъществяват както е описано в пример 1.

Коригираният НРІС добив за нетилмицин е 83%.

Пример 3. Получаване на нетилмицин от 3,2',6',3''-тетра-N-ацетилсизомицин.

Пречистеният 3,2',6',3''-тетра-N-ацетилсизомицин, използван в този пример, чрез ацилиране на 3'' аминогрупа на 3,2',6'-три-N-ацетилсизомицин с N-ацетилимидазол и изолиране чрез колона със силикагел.

4 г от този лиофилизиран тетра-N-ацетилсизомицин се суспендира в 40 мл ДМЕ и се прибавят 4,4 мл HMDS. Сместа се нагрива при температурата на кипене с обратен хладник в продължение на 7 ч. <sup>1</sup>H-ЯМР показва, че реакцията на силиране е завършена.

Образуването на имин, редуцирането и хидролизата се осъществяват по същия начин както е описано в пример 1. Коригиран НРІС добив за нетилмицин е 83,5%.

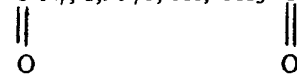
<sup>1</sup>H-ЯМР на 3,2',6'- три -N - ацетил-5,2'',4'' триметилсизомицин и 3,2',6'-три-N-ацетил 5,2'',4'' 1-N-етилиден сизомицин са дадени в таблица 1.

Таблица 1.

А. Три-силиран три-N-ацетилсизомицин.

<sup>1</sup>HNMR /CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ β = 0,118 /S, 9H, Si-/CH<sub>3</sub>/3/, 0,124 /S, 9H, Si-/CH<sub>3</sub>/3/, 0,165 /S, 9H, Si-/CH<sub>3</sub>/3/, 1,38 /S, 3H, CH<sub>3</sub> на C-4'', 1,93 /S, 3H,

CH<sub>3</sub>-C-N/, 1,96 /S, 3H, CH<sub>3</sub> C-N/, 1,98 /S, 3H,



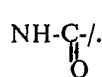
CH<sub>3</sub>-C-N/, 2,45 /S, 3H, CH<sub>3</sub>N на C-3'', 4,69 /dd,



1H, J = 3,29 и 4,02 Hz, CH на C-4', 5,01 /d, 1H, J = 2,19 Hz, CH на C-1'', 5,08 /d, 1H, J = 1,82 Hz, CH на C-1', 6,03 /d, 1H, J = 6,99 Hz, NH-C-/, 6,47 /dd, 1H, J = 5,11 и 6,96 Hz,



CH<sub>2</sub>NH-C-/, и 7,1 ppm/d, 1H, J = 9,13 Hz,



Б. Силиран 1-N-етилиден 3,2',6'-три-N-ацетилсизомицин.

<sup>1</sup>HNMR /CD<sub>3</sub>CN/ β = 0,08 /S, 9H, Si-/CH<sub>3</sub>/3/, 0,102 /S, 9H, Si-/CH<sub>3</sub>/3/, 0,140 /S, 9H, Si-/CH<sub>3</sub>/3/, 1,5 /S, 3H, CH<sub>3</sub> на C-4'', 1,83 /S, 3H, CH<sub>3</sub>C-N/,



1,86 /S, 3H, CH<sub>3</sub>C-N/, 1,89 /d, 3H, J = 4,76



Hz, CH<sub>3</sub>CH=N/, 1,93/S, 3H, CH<sub>3</sub>CN/, 2,36 /S,



3H, CH<sub>3</sub>-N на C-3'', 4,71/bm, 2H, CH'S на C-4' и C-1'', 5,19/d, 1H, J = 1,46 Hz, CH на C-1', 6,37/d, 1H, J = 8,04, NH-C-/, 6,77/d, 1H,



J = 8,4 Hz, NH-C-/, 6,99/t, 1H, J = 5,48 Hz,



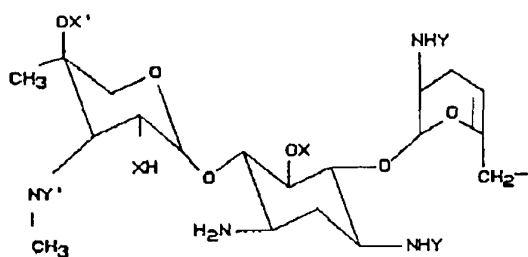
CH<sub>2</sub>-N- C-/ и 7,69 ppm/α, 1H, J = 4,76 Hz,



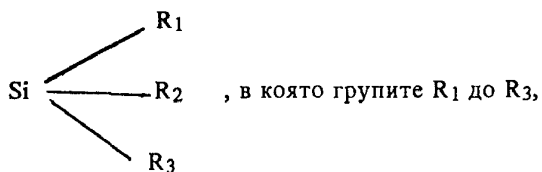
CH<sub>3</sub>CH=N/, CNMR /CD<sub>3</sub>CN/ β = 162,04 /N = CHCH<sub>3</sub>/ и 22,46 ppm /N=CH-CH<sub>3</sub>/.

#### Патентни претенции

1. Метод за получаване на нетилмицин чрез 1-N-етилиране на сизомицин с ацеталдехид, характеризиращ се с това, че селективно блокираното производно на сизомицин с обща формула



в която всяка група X означава органосилило-  
ва група:



независимо една от друга, могат да означават  
нисш алкил, фенил или фенилнисш алкил; X'  
означава водород или органосилилова група та-  
ка, както е определена по-горе; всяка Y група  
означава аминоклокираща група; и Y' означава  
водород или аминоклокираща група, взаимо-  
действа с ацеталдехид в инертен апротонен ор-  
ганичен разтворител при безводни условия, при  
което се получава съответното 1-N-етилидено-  
во производно съединение, след което целият  
излишък от нереагирал ацеталдехид, намиращ  
се в реакционната смес, се редуцира с метален  
хлорид; 1-N-етилиденовата група се редуцира  
до етиламина група при безводни условия с  
редуктор, като рН на реакционната смес се ре-  
гулира до рН 7-12; всички защитни групи се от-  
страняват и нетилмицинът се отделя под фор-  
мата на свободна база или присъединителна с  
киселина сол.

2. Метод съгласно претенция 1, характери-  
зиращ се с това, че излишъкът на нереагирал аце-  
талдехид, присъстващ в реакционната смес, се  
редуцира в безводни условия.

3. Метод съгласно претенция 1 или 2, харак-  
теризиращ се с това, че аминоклокиращата група  
е ацетил, формил, пропионил, ароил или техни  
смеси.

4. Метод съгласно всяка от претенции 1-3, ха-  
рактеризиращ се с това, че аминоклокиращата  
група е ацетил.

5. Метод съгласно всяка от претенции 1-4, ха-  
рактеризиращ се с това, че силирането се ката-  
лизира с помощта на сулфатна сол, амониева  
сол, сярна киселина, триметил силлилхлорид  
или техни смеси.

6. Метод съгласно претенции 1-5, характери-  
зиращ се с това, че силирането се осъществява  
в присъствието на 3,2',6'-три-N-ацетилсизоми-  
цин сулфат.

7. Метод съгласно претенции 1-6, характери-  
зиращ се с това, че R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> са нисши алки-  
ли.

8. Метод съгласно претенции 1-7, характери-  
зиращ се с това, че всеки R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> е ме-  
тил.

9. Метод съгласно претенции 1-8, характери-  
зиращ се с това, че X' е органосилилова група.

10. Метод съгласно претенции 1-9, характери-  
зиращ се с това, че апротонният разтворител е  
1,2-диметоксиметан, ацетонитрил, толуол, хек-  
сан, метиленхлорид, тетраhydroфуран или тех-  
ни смеси.

11. Метод съгласно претенции 1-10, характе-  
ризиращ се с това, че апротонният разтворител  
съдържа диметоксиметан.

12. Метод съгласно претенции 1-11, характе-  
ризиращ се с това, че се отстранява излишъкът  
от нереагирал ацеталдехид посредством доба-  
вяне на метален хидрид като редуциращо ве-  
щество.

13. Метод съгласно претенции 1-12, характе-  
ризиращ се с това, че металният хидрид, който  
се добавя за отстраняване на излишъка от нере-  
агирал ацеталдехид е натриев борхидрид, ами-  
ноборани, литиев алуминиев хидрид или техни  
смеси.

14. Метод съгласно претенции 1-13, характе-  
ризиращ се с това, че излишният ацеталдехид  
взаимодейства чрез прибавянето на натриев  
борхидрид.

15. Метод съгласно претенции 1-14, характе-  
ризиращ се с това, че се прибавя воден буфер  
след като излишният ацеталдехид е бил реду-  
циран, за да се поддържа рН в границите око-  
ло 7-12.

16. Метод съгласно претенции 1-15, характе-  
ризиращ се с това, че рН се поддържа в грани-  
ците около 9,5-10 след добавянето на буфера.

17. Метод съгласно претенции 1-16, характе-  
ризиращ се с това, че водният буфер е борат,  
фосфат, цитрат буфери и техни смеси.

18. Метод съгласно претенции 1-17, характе-  
ризиращ се с това, че буферът представлява  
натриев борат.

19. Метод съгласно претенции 1-18, характе-  
ризиращ се с това, че 1-N-етилиденовата група  
се редуцира до етиламина група чрез прибавя-

вянето на редуциращо вещество, като например натриев борхидрид, аминокборани, литиев алуминиев хидрид или техни смеси.

20. Метод съгласно всяка от претенции 1-19, характеризиращ се с това, че етилиденовият заместител се редуцира до етиламиновия заместител чрез прибавянето на натриев борхидрид.

## Литература

1. US 4 002 742.
2. US 4 029 882.
3. US 4 230 847.
- 5 4. US 4 337 335.
5. US 4 230 848.
6. US 4 136 254.
7. CA 1 034 573.

---

Издание на Института за изобретения и рационализации  
София - 1156, бул. "Г. М. Димитров" № 52-Б

Експерт: Р.Йовович

Редактор: Р.Николова

---

Пор.№ 35541

Тираж:70