

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10) **PL 245285 B1**

(12)

## Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **441127**

(22) Data zgłoszenia: **2022.05.09**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.11.13 BUP 46/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.06.17 WUP 25/2024**

(51) MKP:

**C07D 239/553** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:  
**POLITECHNIKA WARSZAWSKA, Warszawa, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:  
**EWA MIRONIUK-PUCHALSKA,**  
**Dębe Wielkie, PL**  
**MARIOLA KOSZYTKOWSKA-STAWIŃSKA,**  
**Dziechciniec, PL**

(74) Pełnomocnik:  
**rzecz. pat. Oliwia Czarnocka, Warszawa, PL**

(54) Tytuł:

**Koniugaty 5-fluorouracylu i dichlorooctanu 2-hydroksyetylu oraz sposób ich otrzymywania**

**PL 245285 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są koniugaty 5-fluorouracylu i dichlorooctanu 2-hydroksyetylu, związki o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym oraz sposób ich otrzymywania.

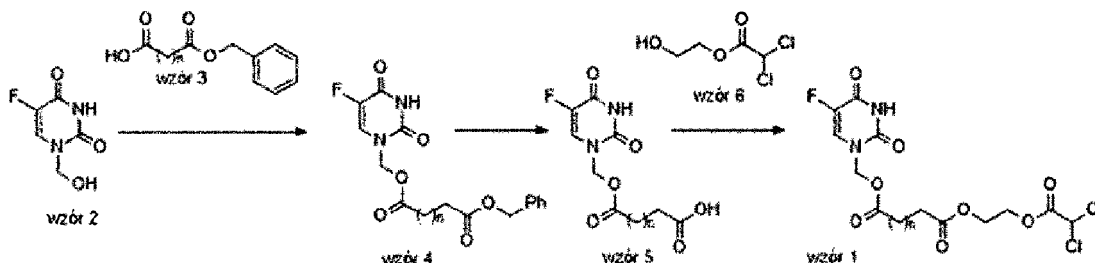
W stanie techniki znane są sposoby otrzymywania koniugatów 5-fluoro-1-(hydroksymetylo)uracyle w reakcji z różnymi związkami biologicznie czynnymi jak np.: floretyna (Chang C.-K., Chiu P.-F., Yang H.-Y., Juang Y.-P., Lai Y.-H., Lin T.-S., Hsu L.-C., Yu L.C.-H., Liang P.-H. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 4450), biotyna (Das S., Thakur H. K., Kunnumakkara A. B., Kundu L. M. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 3256), w tym również ze związkami o działaniu przeciwnowotworowym jak np. cytarabina (Menger F. M., Rourk M. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9083) czy osoplatyna (Zhang R., Song X.-Q., Liu R.-P., Ma Z.-Y., Xu J.-Y. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 4543).

W literaturze znane jest również zastosowanie pochodnych kwasu dichlorooctowego jako związków o działaniu przeciwnowotworowym (Kankotia S., Stacpoole P. W. *Biochimica et Biophysica Acta* **2014**, 617; Bazanova D.R, Maximova N. A., Seliverstova M. Yu., Zefirova N. A., Sosonyuka S. E., Lozinskaya N. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*,1834).

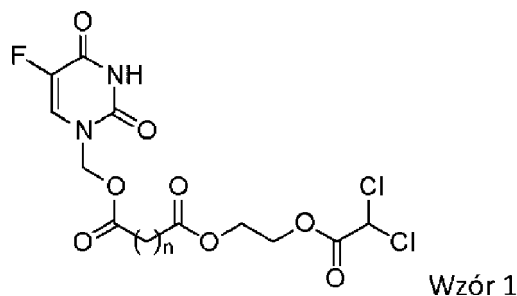
Do tej pory zsyntezowano kilka pochodnych kwasu dichlorooctowego o potwierdzonym działaniu przeciwnowotworowym (James M. O., Jahn S. C, Smeltz M. G., Hu Z., Stacpoole P. W. *Pharmacology & Therapeutics* **2017**, *170*,166). Jednakże do chwili obecnej, w literaturze chemicznej nie ma danych na temat syntezy koniugatów 5-fluorouracylu i pochodnych kwasu dichlorooctowego.

Istnieje zatem potrzeba opracowania właściwej metody syntezy koniugatów 5-fluorouracylu i pochodnych kwasu dichlorooctowego, zwłaszcza umożliwiającej syntezę selektywną tych związków, która będzie powtarzalna i przeprowadzana za pomocą standardowych odczynników chemicznych.

Nieoczekiwanie okazało się, że nowe koniugaty 5-fluorouracylu i dichlorooctanu 2-hydroksyetylu o wzorze 1, w którym n oznacza 1–5 grup metylenowych, można selektywnie, łatwo i wydajnie otrzymać w reakcji związku o wzorze 2 (Liu Z., Fullwood N., S. Rimer S., *Journal of Materials Chemistry*, **2010**, *10*, 1777), ze związkiem o wzorze 3 w obecności odczynnika sprzęgającego w rozpuszczalniku aprotynowym, w wyniku której otrzymuje się związek o wzorze 4, który po rozpuszczeniu w rozpuszczalniku protonowym przekształca się podczas katalicznego uwodornienia w związek o wzorze 5, który po rozpuszczeniu w rozpuszczalniku aprotynowym w reakcji ze związkiem o wzorze 6 w obecności odczynnika sprzęgającego daje związek o wzorze ogólnym 1.

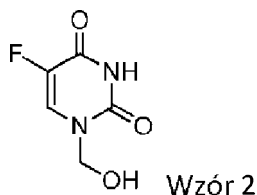


Przedmiotem wynalazku są więc koniugaty 5-fluorouracylu i dichlorooctanu 2-hydroksyetylu o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza 1–5 grup metylenowych

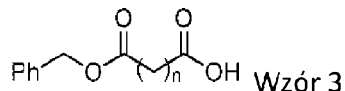


oraz sposób ich otrzymywania charakteryzujący się tym, że obejmuje kolejne etapy syntezy, gdzie:

- w pierwszym etapie związek o wzorze 2

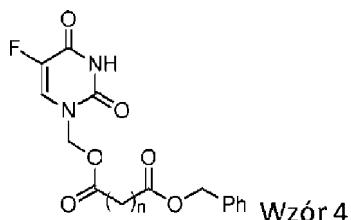


poddaje się reakcji w temperaturze pokojowej z związkiem o wzorze 3,



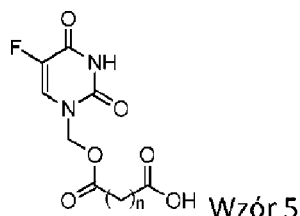
w którym n oznacza 1–5 grup metylenowych oraz w obecności odczynnika sprzęgającego w rozpuszczalniku polarnym aprotowym, w atmosferze argonu, po czym mieszaninę reakcyjną przesącza się przez filtr na bazie krzemianu, dostępny pod nazwą handlową Celit® (w dalszej części opisu Celit), a pozostałość rozpuszczalnika oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując związek o wzorze 4,

– w etapie drugim związek o wzorze 4

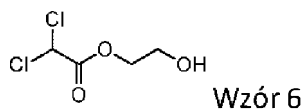


rozpuszcza się w rozpuszczalniku polarnym protonowym i poddaje się katalitycznemu uwodornieniu w temperaturze pokojowej, uzyskując związek o wzorze 5,

– w etapie trzecim związek o wzorze 5



rozpuszcza się w rozpuszczalniku polarnym aprotowym i poddaje się reakcji z odczynnikiem sprzęgającym oraz związkiem o wzorze 6,



po czym mieszaninę reakcyjną przesącza się przez warstwę Celitu, a przesącz oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymany osad oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej, otrzymując związek o wzorze 1, przy czym wydajność sposobu wynosi powyżej 38%.

W sposobie według wynalazku jako odczynnik sprzęgający korzystnie stosuje się DCC (dicykloheksylokarbodiimid) i DMAP (dimetyloaminopirydynę) lub EDCI (chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu) i węglan potasu. Natomiast jako rozpuszczalnik do reakcji w pierwszym i trzecim etapie syntezy, korzystnie stosuje się acetonitryl. Z kolei jako rozpuszczalnik do reakcji w drugim etapie syntezy, korzystnie stosuje się metanol.

Korzystnie, sposób według wynalazku prowadzi się w obecności równomolowych ilości związków 2 do 6 lub w obecności nadmiaru molowego związku 2 do związku 3 albo związku 4 do związku 5,

albo związku 5 do związku 6, przy czym nadmiary molowe każdego ze związków 2 lub 4 lub 5 nie przekraczają 30% mol., względem związków 3 lub 5 lub 6.

Wynalazek ilustruje następujący przykład wykonania.

#### Przykład 1

##### Sposób otrzymywania bursztynianu 2-(2,2-dichloroacetoksy)etylowo((5-fluoro-2,4-diokso-3,4-dihydropirymidyn-1(2H)-ylo)metylowego.

Dichlorooctan 2-hydroksyetylu otrzymano w reakcji kwasu dichlorooctowego (45.00 g, 350.0 mmol) z glikolem (22.00 ml, 400.0 mmol) prowadzonej z dodatkiem kwasu siarkowego (0.1 ml) w temperaturze 80°C przez 2 godz. Z mieszaniny reakcyjnej nadmiar glikolu usunięto w destylacji azeotropowej z toluenem (200 ml), a surowy ester oczyszczono za pomocą destylacji próżniowej ( $T_w = 74-76^\circ\text{C}$ , 1 mmHg), otrzymując dichlorooctan 2-hydroksyetylu w postaci bezbarwnej cieczy (39 g, 65%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 6.00 (1H, s), 4.39–4.37 (2H, m), 3.90–3.88 (2H, m), 3.03 (1H, bs);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 164.91, 68.72, 64.22, 60.39.

Kwas 4-((5-fluoro-2,4-diokso-3,4-dihydropirymidyn-1(2H)-ylo)metoksy)-4-oksobutanowy otrzymano w reakcji wodorolizy 4-((5-fluoro-2,4-diokso-3,4-dihydropirymidyn-1(2H)-ylo)metoksy)-4-oksobutanianu benzylu (835 mg, 2.4 mmol) rozpuszczonego w metanolu (70 ml). Reakcję prowadzono przez 1 godz. w warunkach lekkiego nadciśnienia wodoru (balon) z dodatkiem 10% Pd/C (75 mg). Po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej przez Celit i oddestylowaniu rozpuszczalnika na wyparce obrotowej otrzymano osad, który oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (chloroform-octan etylu; 95 : 5, v/v). Otrzymano związek w postaci białego osadu (498 mg, 80%,  $t_t = 140-146^\circ\text{C}$ ).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 12.00 (1H, bs), 8.10 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 5.57 (2H, s), 2.56–2.51 (2H, m), 2.48–2.46 (2H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 173.24, 171.99, 157.40 (d,  $J = 25$  Hz), 149.21, 139.36 (d,  $J = 229$  Hz), 129.49 (d,  $J = 34$  Hz), 70.42, 28.54, 28.48. ESI-MS (m/z): obliczono  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  261.0519, wyznaczono 261.0517.

4-((5-Fluoro-2,4-diokso-3,4-dihydropirymidyn-1(2H)-ylo)metoksy)-4-oksobutanian benzylu otrzymano w reakcji 5-fluoro-1-(hydroksymetylo)pirymidyn-2,4(1H,3H)-dionu (1.20 g, 7.5 mmol) z monobursztynianem benzylu (2.18 g, 10.5 mmol), DCC (2.16 g, 10.5 mmol) oraz DMAP (59 mg, 0.49 mmol) prowadzonej w bezwodnym acetonitrylu (22 ml) w atmosferze argonu przez noc. Po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej przez Celit i oddestylowaniu rozpuszczalnika na wyparce obrotowej suchą pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (heksan-aceton (2 : 1, v/v)), otrzymując biały osad (1.6 g, 60%,  $t_t = 123-124^\circ\text{C}$ ).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 9.04 (1H, bs), 7.62 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 5.95 (1H, s), 5.64 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.40 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.38–2.40 (4H, m), 1.38–1.50 (2H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 173.59, 164.67, 157.21 (d,  $J = 26$  Hz), 149.57, 140.30 (d,  $J = 239$  Hz), 128.65 (d,  $J = 34$ ), 69.87, 67.28, 64.41, 33.62, 27.97, 25.17, 24.04.

Do roztworu kwasu 4-((5-fluoro-2,4-diokso-3,4-dihydropirymidyn-1(2H)-ylo)metoksy)-4-oksobutanowego (260 mg, 1.00 mmol) w bezwodnym acetonitrylu (5 ml) dodano dichlorooctan 2-hydroksyetylu (0.14 ml, 1.20 mmol), DCC (250 mg, 1.20 mmol) oraz DMAP (90 mg, 0.70 mmol). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Wytrącony dicykloheksylomocznik (DCU) odsączono przez warstwę Celitu, z przesączu oddestylowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej, a otrzymaną oleistą pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (heksan-aceton; 4 : 1, 3 : 1, 1 : 1, v/v). Otrzymano związek (bursztynianu 2-(2,2-dichloroacetoksy)etylowo((5-fluoro-2,4-diokso-3,4-dihydropirymidyn-1(2H)-ylo)metylowy) w postaci białego ciała amorficznego (166 mg, 40%).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 11.98 (1H, bs), 8.09 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 6.89 (1H, s); 5.57 (2H, s), 4.46–4.44 (2H, m), 4.29–4.27 (2H, m), 2.62–2.52 (2H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 171.63, 171.61, 164.50, 157.42 (d,  $J = 26$  Hz), 149.23, 139.39 (d,  $J = 230$  Hz), 129.78 (d,  $J = 34$  Hz), 70.59, 64.99, 64.81, 61.66, 28.36, 28.27; ESI-MS (m/z): obliczono dla  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  415.0105; wyznaczono 415.0106.

#### Przykład 2

##### Sposób otrzymywania adypinianu 2-(2,2-dichloroacetoksy)etylowo-6-((5-fluoro-2,4-diokso-3,4-dihydropirymidyn-1(2H)-ylo)metylowego.

Kwas 6-((5-fluoro-2,4-diokso-3,4-dihydropirymidyn-1(2H)-ylo)metoksy)-6-oksoksoheksanowy otrzymano w reakcji wodorolizy 6-((5-fluoro-2,4-diokso-3,4-dihydropirymidyn-1(2H)-ylo)metoksy)-6-oksoksoheksanianu benzylu (2.44 g, 6.4 mmol). Reakcję prowadzono w metanolu (150 ml) w warunkach lekkiego nadciśnienia wodoru (balon) z dodatkiem 10% Pd/C (250 mg) przez 45 min. Mieszaninę reakcyjną przesączono przez Celit, oddestylowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej do objętości 1/3 i wytrącono

produkt, dodając octan etylu. Strącony osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto octanem etylu i otrzymano produkt w postaci białego osadu (1,82 g, 98%).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 11.99 (1H, bs), 8.12 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 5.56 (2H, s), 2.35 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.20 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.56–1.46 (4H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 174.25, 172.45, 157.41 (d,  $J = 26$  Hz), 149.25, 139.44 (d,  $J = 228$  Hz), 129.42 (d,  $J = 35$  Hz), 70.50, 33.26, 32.84, 23.78, 23.64; ESI-MS ( $m/z$ ): obliczono  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  289.0830, wyznaczono 289.0830.

6-((5-Fluoro-2,4-dioksa-3,4-dihydropirydyn-1(2*H*)-ylo)metoksy-6-oksoheksanian benzylu otrzymano w reakcji 5-fluoro-1-(hydroksymetylo)pirymidyn-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (2.13 g, 13.3 mmol) z adypinianem benzylu (3.45 g, 14.0 mmol), EDCI (2.80 g, 14.6 mmol), węglanem potasu (2.01 g, 14.5 mmol) oraz NHS (1.68 g, 14.0 mmol) prowadzonej w bezwodnym DMF (26 ml) w atmosferze argonu przez noc. Po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej przez Celit i oddestylowaniu rozpuszczalnika na wyparce obrotowej suchą pozostałość rozpuszczono w octanie etylu (150 ml) i przemyto wodą (50 ml), 1% HCl (50 ml) oraz solanką (50 ml). Po wysuszeniu frakcji organicznej siarczanem sodu i oddestylowaniu rozpuszczalnika na wyparce obrotowej suchą pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (heksan-aceton (3 : 1, v/v)), otrzymując biały osad (1.8 g, 60%).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 11.98 (1H, bs), 8.12 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 7.38–7.34 (5H, m), 5.56 (2H, s), 5.08 (2H, s), 2.38–2.34 (4H, m), 1.59–1.52 (4H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 172.59, 172.59, 172.45, 157.43 (d,  $J = 26$  Hz), 149.26, 139.46 (d,  $J = 229$  Hz), 136.27, 129.46 (d,  $J = 35$  Hz), 128.44 (2xC), 127.99, 127.95 (2XC), 70.51, 65.38, 33.06, 32.76, 23.72, 23.55.

Adypinian benzylu otrzymano w reakcji monoadypinianu sodu z bromkiem benzylu. Kwas adypiniowy (12.23 g, 83.71 mmol) rozpuszczono w ługu sodowym (NaOH: 4.69 g, 83.71 mmol;  $\text{H}_2\text{O}$ : 42 ml) i mieszano przez 1 godzinę. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej, a do suchej pozostałości dodano toluen (40 ml). Całość mieszano przez 2 min i ponownie oddestylowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej. Czynność powtórzono trzykrotnie. Do otrzymanego białego osadu dodano ponownie toluen (250 ml), bromek tetrabutylamonowy (2.5 g) oraz bromek benzylu (19.25 ml, 83.71 mmol). Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 6 godz., a następnie oddestylowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej. Otrzymaną pozostałość ostrożnie rozpuszczono w nasyconym roztworze wodorowęglanu sodu (200 ml) i frakcję wodną przemyto eterem dietylowym (2x50 ml), a następnie zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 3 i ekstrahowano octanem etylu (3x50 ml). Frakcje organiczne wysuszone siarczanem magnezu, oddestylowano rozpuszczalnik i otrzymano bezbarwny olej, który krzepnie w biały osad (6.9 g, 35%).

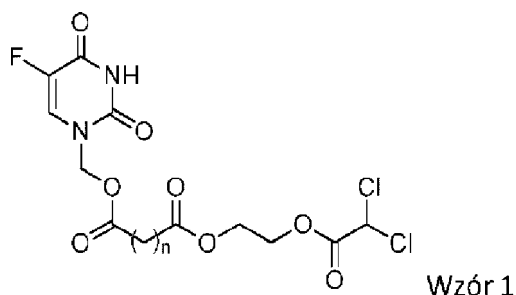
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 7.45–7.27 (5H, m), 5.12 (2H, s), 2.41–2.36 (4H, m), 1.75–1.64 (4H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 179.29, 173.27, 136.08, 128.71 (2xC), 128.36 (2xC), 66.41, 34.01, 33.69, 24.40, 24.18.

Do roztworu kwasu 6-((5-fluoro-2,4-dioksa-3,4-dihydropirydyn-1(2*H*)-ylo)metoksy-6-oksoheksanowego (440 mg, 1.71 mmol) w mieszaninie bezwodnego acetonitrylu (17 ml) i DMF (5 ml) dodano dichlorooctan 2-hydroksyetylu (0.26 ml, 2.22 mmol), DCC (577 mg, 2.22 mmol) oraz DMAP (18 mg, 0.15 mmol). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Wytrącony dicykloheksylomocznik (DCU) odsączono przez warstwę Celitu, z przesączu oddestylowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej, a otrzymaną oleistą pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (heksan-aceton; 4 : 1, 3 : 1, 1 : 1, v/v). Otrzymano związek (adypinianu 2-(2,2-dichloroacetoksy)etylowo-6-((5-fluoro-2,4-dioksa-3,4-dihydropirydyn-1(2*H*)-ylo)metylu) w postaci białego ciała amorficznego (270 mg, 38%).

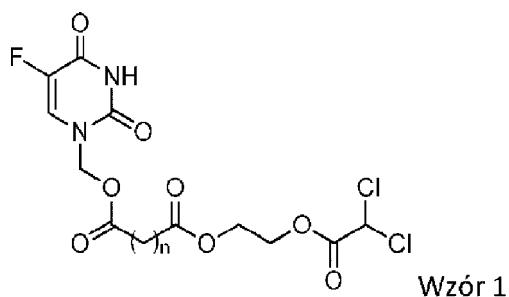
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 9.04 (1H, bs), 7.62 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz), 5.99 (1H, s); 5.64 (2H, s), 4.49–4.47 (2H, m), 4.36–4.34 (2H, m), 2.42 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.36 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.65–1.70 (4H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 173.48, 172.90, 164.57, 156.78 (d,  $J = 26$  Hz), 149.18, 140.33 (d,  $J = 230$  Hz), 128.63 (d,  $J = 32$  Hz), 69.82, 65.07, 64.16, 61.58, 33.53, 24.09, 24.02; ESI-MS ( $m/z$ ): obliczono dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  443.0420; wyznaczono 443.0419.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Koniugaty 5-fluorouracylu i dichlorooctanu 2-hydroksyetylu o wzorze 1, w którym n oznacza 1–5 grup metylenowych

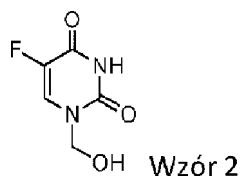


2. Sposób otrzymywania koniugatów 5-fluorouracylu i dichlorooctanu 2-hydroksyetylu o wzorze 1, w którym n oznacza 1–5 grup metylenowych

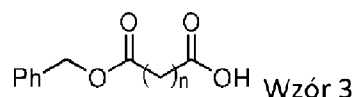


znamienny tym, że obejmuje kolejne etapy syntezy, gdzie:

- w etapie pierwszym związek o wzorze 2

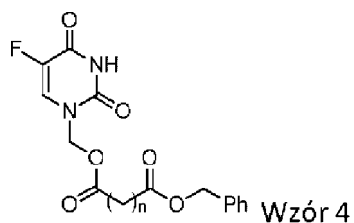


poddaje się reakcji w temperaturze pokojowej z związkiem o wzorze 3,



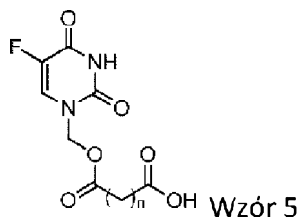
w którym n oznacza 1–5 grup metylenowych, przy czym reakcję prowadzi się w obecności odczynnika sprzęgającego i w rozpuszczalniku polarnym aprotowym w atmosferze argonu, po czym mieszaninę reakcyjną przesącza się przez Celit, a pozostałość rozpuszczalnika oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując związek o wzorze 4,

- w etapie drugim związek o wzorze 4

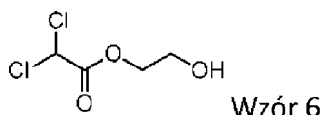


w którym n oznacza 1–5 grup metylenowych, rozpuszcza się w rozpuszczalniku polarnym protonowym i poddaje się katalitycznemu uwodornieniu w temperaturze pokojowej, uzyskując związek o wzorze 5,

- w etapie trzecim związek o wzorze 5



w którym n oznacza 1–5 grup metylenowych, rozpuszcza się w rozpuszczalniku polarnym aprotowym i poddaje się reakcji z odczynnikiem sprzęgającym oraz związkiem o wzorze 6



po czym mieszaninę reakcyjną przesącza się przez warstwę celitu, a przesącz oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując osad, który oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej, otrzymując związek o wzorze 1, przy czym wydajność sposobu wynosi powyżej 38%.

3. Sposób według zastrzeżenia 2, **znamienny tym**, że odczynnikiem sprzęgającym jest DCC (dicykloheksylokarbodiimid) i DMAP (dimetyloaminopirydyna) lub EDCI (chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimid) i węgiel potasu.
4. Sposób według zastrzeżenia 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem polarnym aprotowym w pierwszym i trzecim etapie syntezy jest acetonitryl.
5. Sposób według zastrzeżenia 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem polarnym protonowym w drugim etapie syntezy jest metanol.
6. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń 2–5, **znamienny tym**, że syntezę prowadzi się w obecności równomolowych ilości związków 2 do 6 lub w obecności nadmiaru molowego związku 2 do związku 3 albo związku 4 do związku 5, albo związku 5 do związku 6, przy czym nadmiary molowe każdego ze związków 2 lub 4 lub 5 nie przekraczają 30% mol., względem związków 3 lub 5 lub 6.