

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **234164**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **417850**

(22) Data zgłoszenia: **05.07.2016**

(51) Int. Cl.
C07K 1/10 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01)

(54) **Sposób otrzymywania (1R,2S,5S)-3-[N-(N-tert-butylokarbamoylo)-3-metylo-L-walilo]-N-(2-cyklobutylo-1-oksamoietylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamidu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
15.01.2018 BUP 02/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.01.2020 WUP 01/20

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA ŁÓDZKA, Łódź, PL

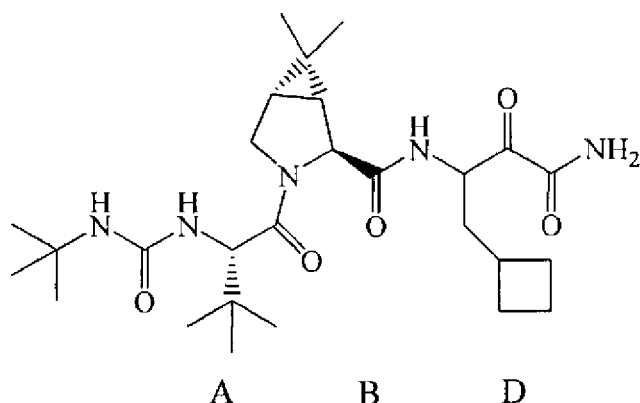
(72) Twórca(y) wynalazku:
ZBIGNIEW J. KAMIŃSKI, Łódź, PL
BEATA KOLESIŃSKA, Łódź, PL
JUSTYNA FRĄCZYK, Łódź, PL
JADWIGA OLEJNIK, Pabianice, PL
STEFAN ZAWADZKI, Pabianice, PL
ALEKSANDRA KARSKA, Łódź, PL
ANNA GZIK, Wartkowice, PL
AGATA CHABERSKA, Łódź, PL

(74) Pełnomocnik:
recz. pat. Ewa Kaczur-Kaczyńska

PL 234164 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania (1R,2S,5S)-3-[N-(N-tert-butylokarbamoilo)-3-metylo-L-walilo]-N-(2-cyklobutylo-1-oksoamioleto)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamid, stanowiącego lek o nazwie *Boceprevir* stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, o wzorze ogólnym 1,

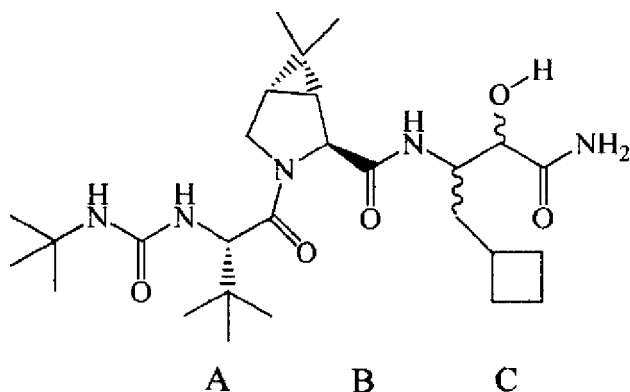


wzór 1,

w którym blok budulcowy A oznacza pochodną *t*-leucyny, przekształconą do N-(*t*-butylokarbamoilo)-*t*-leucyny (*t*-Bur-*t*-Leu-OH, gdzie *t*-Bur oznacza grupę N-*t*-butylokarbamoilową), blok budulcowy B – bicykliczną pochodną proliny będącą pochodną kwasu (1R,2S,5S)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego, blok budulcowy D – pochodną α -okso- β -aminocyklobutylobutyroamidu.

Boceprevir jest jednym z wprowadzonych na rynek inhibitorów wirusowej proteazy serynowej NS3/4A stosowanym w terapii skojarzonej z rybawiryną i interferonem. Jest pierwszym produktem z nowej klasy leków znanych jako inhibitory proteazy HCV. Lek ten zakłóca zdolność replikacji wirusa zapalenia wątroby typu C. Wprowadzenie na rynek *Bocepreviru* spowodowało znaczący postęp w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Zainteresowanie *Boceprevirem* wynika z niepokojącej sytuacji epidemiologicznej. Szacuje się, że w Polsce około 700 tysięcy osób jest zakażonych wirusem HCV, co stanowi ok. 1,4% populacji. Wykazano, że terapia *Boceprevirem* u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C wcześniej nieleczonych, lub u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się, prowadzi do znaczącego wzrostu efektywności wyleczeń. Szacuje się, że skuteczność leczenia u osób wcześniej niepoddawanych terapii wynosi 75–79%.

Znany z opisu patentowego EP 1641754 B1 sposób otrzymywania *Bocepreviru* jest wieloetapowy. W sposobie tym stosuje się prekursor *Bocepreviru*, o wzorze 2



wzór 2

w którym bloki budulcowe A i B mają wyżej podane znaczenie, zaś blok budulcowy C oznacza aminokwas będący analogiem aminokwasu D we wzorze 1 *Bocepreviru*, zawierającym grupę hydroksylową w α -pozycji zamiast grupy karbonylowej. Synteza prekursora polega na tym, że blok budulcowy A

z wolną grupą karboksylową, względnie sól bloku budulcowego A sprzęga się z estrem bloku budulcowego B stosowanym w postaci aminy lub soli aminy. Jako odczynniki kondensujące stosuje się węglowe lub karboksylowe mieszane bezwodniki, *N,N'*-karbonylodiiimidazol, halogenowe pochodne związków fosforu i siarki, karbodiimidy, pochodne benzotriazolu i azabenzotriazolu, sole uroniowe, pirydynowe, fosfonowe i inne, a zwłaszcza 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimid (EDCI) stosowany z nadmiarem. W operacji sprzęgania mogą być stosowane dodatki, takie jak *N*-hydroksysukcynimid, a zwłaszcza korzystnie *N*-hydroksybenzotriazol. Po zakończeniu operacji sprzęgania bloków budulcowych A i B grupę estrową bloku B poddaje się hydrolizie jednym ze znanych sposobów. Do tak otrzymanego dipeptydu AB dobudowuje się blok końcowy C w postaci amidu z grupą hydroksylową, którą utlenia się do grupy ketonowej, w wyniku czego powstaje blok D.

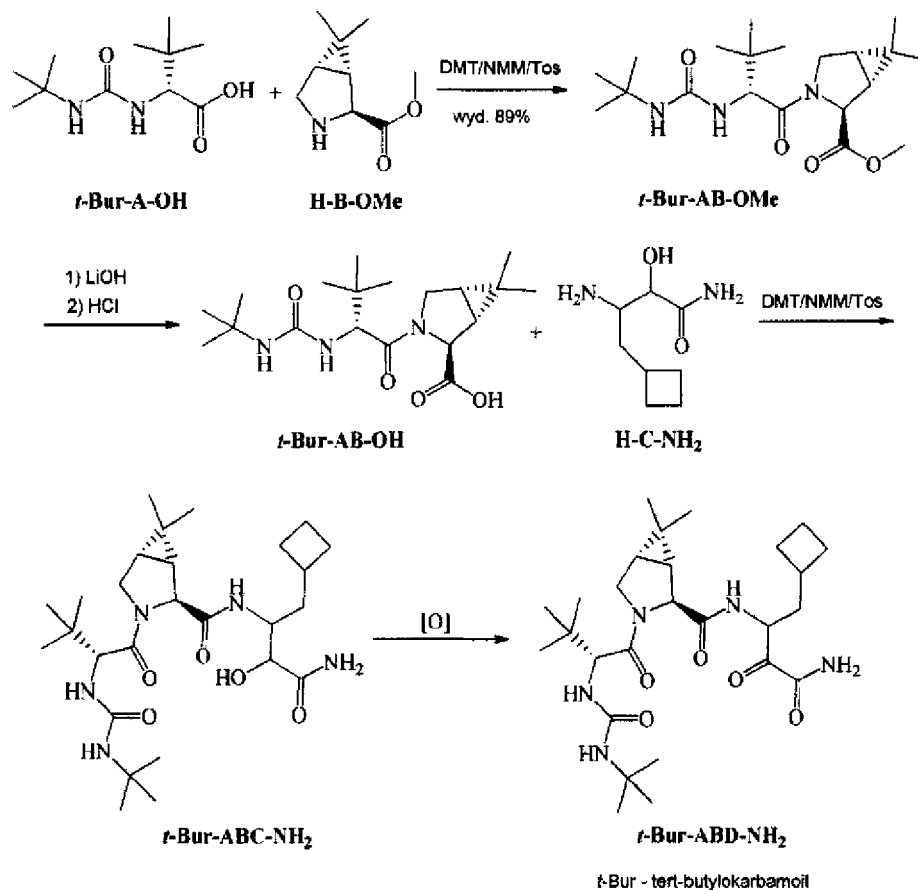
Zgodnie z publikacją zamieszczoną w czasopiśmie *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **19** 180–183(2009) prowadzono sprzęganie *t*-leucyny chronionej grupą Boc z estrem metylowym bicyklicznej pochodnej proliny zawierającej fragment 3,4-dimetylocyklopropylowy, przy zastosowaniu jako czynnika kondensującego 1-[bis-(dimetylamino)metyleno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pirydyno-3-tlenku heksafluorofosforanu (HATU) w obecności *N*-metylomorfoliny (NMM), które prowadziło do uzyskania chronionego dipeptydu z wydajnością zaledwie 60%. Otrzymany peptyd przeprowadzono w blok budulcowy AB *Bocepreviru* w wyniku usunięcia grupy Boc działaniem 4*M* roztworu HCl w dioksanie i utworzenia pochodnej mocznika w reakcji z izocyjanianem *tert*-butylowym. Po hydrolizie estru metylowego tak otrzymany dipeptyd zastosowano w końcowym etapie syntezy polegającym na sprzęganiu bloku budulcowego AB z blokiem C lub D.

W dokumencie patentowym US 2005/0249702 A1 ujawniono metodę, w której jako związek wyjściowy wykorzystuje się Boc-chronioną *t*-leucynę, którą w pierwszej kolejności poddaje się kondensacji z chlorowodorkiem estru metylowego kwasu (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego, a dopiero w następnym etapie uzyskany dipeptyd po uprzedniej deprotekcji poddaje się reakcji z izocyjanianem *t*-butylu. Jednak zasadnicza różnica w stosunku do innych znanych sposobów polega na zastosowaniu prekursora C-terminalnego α -oksoamidu zawierającego funkcję hydroksylową w α -położeniu. Końcowe stadium sposobu polega na przekształceniu prekursora ABC do finalnego produktu ABD w wyniku utleniania metodą Swerna.

Sposób otrzymywania (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*N*-*tert*-butylokarbamilo)-3-metylo-*L*-walilo]-*N*-(2-cyklobutylo-1-oksamoiletylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamidu, stanowiącego lek o nazwie *Boceprevir*, o wzorze ogólnym 1, w którym A, B i D mają wyżej podane znaczenie, polegający na reakcji sprzęgania kwasu (2*R*)-2-(3-*tert*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego (ureidowej pochodnej *t*-leucyny czyli bloku A) z chlorowodorkiem estru metylowego kwasu (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego (estrem metylowym pochodnej proliny czyli bloku B), użytych w ilościach równomolowych, w obecności odczynnika kondensującego, w środowisku chlorku metylenu (DCM) i *N*-metylomorfoliny (NMM) użytych w ilościach odpowiednio 50 mmoli i 7,5 mmoli / 5 mmoli kwasu i 5 mmoli chlorowodorku, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnieniu z mieszaniny reakcyjnej powstałego w tej reakcji estru metylowego dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe, poddaniu otrzymanego estru metylowego dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe hydrolizie zasadowej za pomocą wodorotlenku litu użytego w ilości 1,5 mmola na 1 mmol estru w środowisku mieszaniny równoobjętościowych ilości metanolu (MeOH) i tetrahydrofuranu (THF) użytej w ilości 30 ml / 4 mmole estru dipeptydu, w temperaturze pokojowej i w czasie 4 godzin, wyodrębnieniu otrzymanego w wyniku hydrolizy dipeptydu *t*-Bur-AB-OH z mieszaniny poreakcyjnej, poddaniu otrzymanego dipeptydu *t*-Bur-AB-OH reakcji sprzęgania z chlorowodorkiem 3-amino-4-cyklobutylo-2-hydroksybutyroamidu (czyli chlorowodorkiem bloku C prekursora *Bocepreviru* o wzorze 2, o wyżej podanym znaczeniu), przy stosunku równomolowym dipeptydu i chlorowodorku, w obecności odczynnika kondensującego, w środowisku mieszaniny DCM, dimetyloformamid (DMF) i NMM użytych w ilościach odpowiednio 50 ml, 10 ml i 0,669 ml / 4,46 mmoli dipeptydu i 4,46 mmoli chlorowodorku, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnieniu otrzymanego tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂ czyli prekursora *Bocepreviru* o wzorze ogólnym 2, z mieszaniny poreakcyjnej i poddaniu go utlenieniu nadmanganianem (VII) sodu stosowanym w ilości 1,8 mmoli na 1,2 mmoli tripeptydu, w obecności lodowatego kwasu octowego użytego w ilości 17,4 mmola / 1,2 mmoli tripeptydu, w środowisku eteru *t*-butylowo-metylowego (MTBE), 2,2,6,6-tetrametylopiperdyn-1-yl)oxyłu (TEMPO) i wody użytych w ilościach odpowiednio 10 ml, 1,9 mmola i 4,4 ml / 1,2 mmoli tripeptydu, w temperaturze pokojowej w czasie 40 godzin i wyodrębnieniu otrzymanego tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂ z mieszaniny poreakcyjnej, **według wynalazku** charakteryzuje się tym, że jako odczynnik kondensujący w reakcji sprzęgania kwasu (2*R*)-2-(3-*tert*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego (ureidowej pochodnej *t*-leucyny

czyli bloku A) z chlorowodorkiem estru metylowego kwasu (1R,2S,5S)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0.]heksano-2-karboksylowego (estrem metylowym pochodnej proliny czyli bloku B) czyli w syntezie dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe oraz jako odczynnik kondensujący w reakcji sprzęgania dipeptydu *t*-Bur-AB-OH z chlorowodorkiem 3-amino-4-cyklobutylo-2-hydroksybutyroamidu (chlorowodorkiem bloku C) czyli w syntezie tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂ stosuje się 4-toluenosulfonian *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowy, który w syntezie dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe stosuje się w ilości równomolowej w stosunku do ilości kwasu i ilości chlorowodorku, zaś w syntezie tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂ w ilości równomolowej w stosunku do ilości dipeptydu *t*-Bur-AB-OH i ilości chlorowodorku.

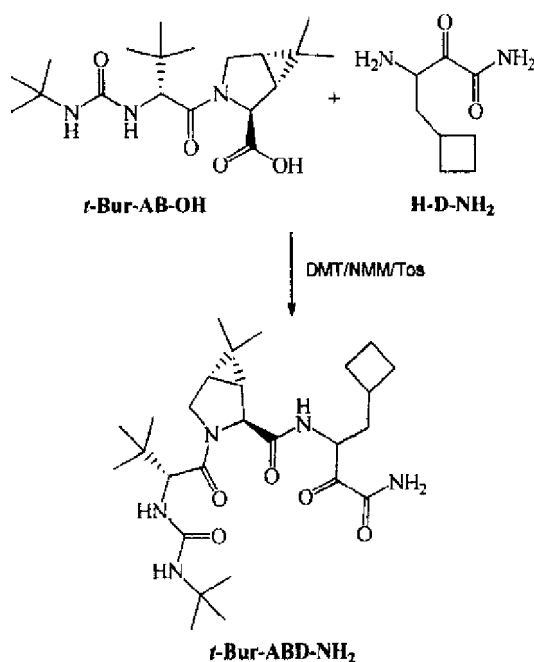
Opisany powyżej sposób syntezy *Bocepreviru* ilustruje poniższy schemat.



Sposób otrzymywania (1R,2S,5S)-3-[N-(N-tert-butylokarbamilo)-3-metylo-L-walilo]-N-(2-cyklobutylo-1-oksamoiletylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0.]heksan-2-karboksamidu, stanowiącego lek o nazwie *Boceprevir*, o wzorze ogólnym 1, w którym A, B i D mają wyżej podane znaczenie, polegający na reakcji sprzęgania kwasu (2R)-2-(3-tert-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego (ureidowej pochodnej *t*-leucyny czyli bloku A) z chlorowodorkiem estru metylowego kwasu (1R,2S,5S)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0.]heksano-2-karboksylowego (estrem metylowym pochodnej proliny czyli bloku B), użytych w ilościach równomolowych, w obecności odczynnika kondensującego w środowisku DCM i NMM użytych w ilościach odpowiednio 50 mmoli i 7,5 mmoli/ 5 mmoli kwasu i 5 mmoli chlorowodorku, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnieniu z mieszaniny reakcyjnej powstałego w tej reakcji estru metylowego dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe, poddaniu otrzymanego estru metylowego dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe hydrolizie zasadowej za pomocą wodorotlenku litu użytego w ilości 1,5 mmola na 1 mmol estru w środowisku mieszaniny równoobjętościowych ilości MeOH i THF użytej w ilości 30 ml/ 4 mmole estru dipeptydu, w temperaturze pokojowej i w czasie 4 godzin, wyodrębnieniu otrzymanego w wyniku hydrolizy dipeptydu *t*-Bur-AB-OH z mieszaniny poreakcyjnej i poddaniu tego dipeptydu reakcji sprzęgania z chlorowodorkiem 3-amino-4-cyklobutylo-2-oksobutyroamidu (chlorowodorkiem bloku D) przy sto-

sunku równomolowym dipeptydu i chlorowodorku, w obecności odczynnika kondensującego, w środowisku mieszaniny DCM, NMM, DMF użytych w ilościach odpowiednio 30 ml, 7,2 mmoli i 5 ml / 4,8 mmoli dipeptydu i 4,8 mmoli chlorowodorku, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnieniu otrzymanego tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂ z mieszaniny poreakcyjnej, **według wynalazku** charakteryzuje się tym, że jako odczynnik kondensujący w reakcji sprzęgania kwasu (2R)-2-(3-tert-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego z chlorowodorkiem estru metylowego kwasu (1R,2S,5S)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo-[3.1.0]heksano-2-karboksylowego czyli w syntezie dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe oraz jako odczynnik kondensujący w reakcji sprzęgania dipeptydu *t*-Bur-AB-OH z chlorowodorkiem amino-4-cyklobutylo-2-oksobutyroamidu czyli w syntezie tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂ stosuje się 4-toluenosulfonian *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-ylo)morfoliniowy, który w syntezie dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe stosuje się w ilości równomolowej w stosunku do ilości kwasu i ilości chlorowodorku, zaś w syntezie tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂ w ilości równomolowej w stosunku do ilości dipeptydu *t*-Bur-AB-OH i ilości chlorowodorku.

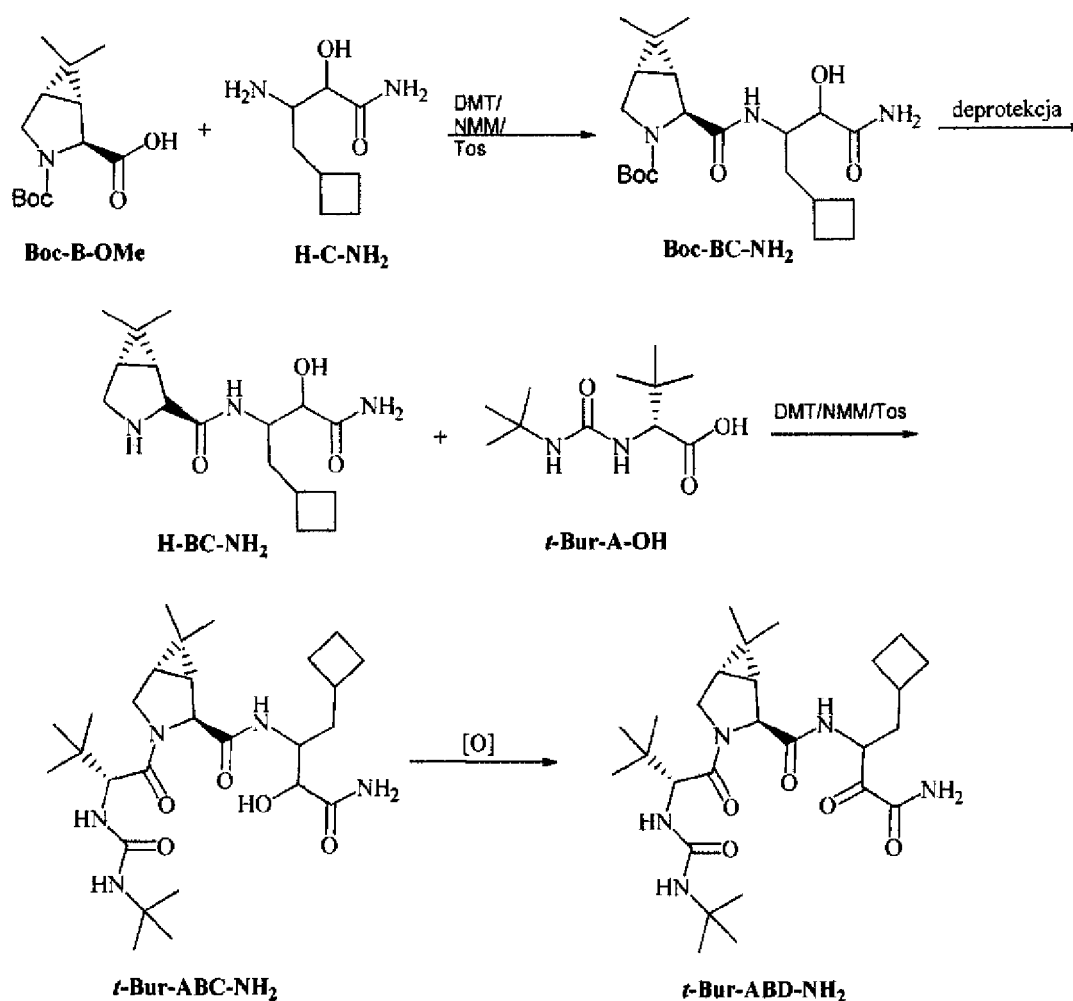
Opisany powyżej sposób syntezy *Bocepreviru* ilustruje poniższy schemat.



Sposób otrzymywania (1R,2S,5S)-3-[N-(N-tert-butylokarbamilo)-3-metylo-L-walilo]-N-(2-cyklobutylo-1-oksamoiletylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamidu, stanowiącego lek o nazwie *Boceprevir*, o wzorze ogólnym 1, w którym A, B i D mają wyżej podane znaczenie, z wykorzystaniem kwasu (2R)-2-(3-tert-butylo-ureido)-3,3-dimetylobutanowego (ureidowej pochodnej *t*-leucyny czyli bloku A), kwasu (1R,2S,5S)-3-(*t*-butoksykarbonylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo-[3.1.0]-heksano-2-karboksylowego (Boc chronionej pochodnej proliny czyli bloku B), trifluorooctanu 3-amino-4-cyklobutylo-2-hydroksybutyroamidu (stanowiącego trifluorooctan bloku C prekursora *Bocepreviru* o wzorze ogólnym 2, o wyżej podanym znaczeniu), **według wynalazku** polega na tym, że najpierw kwas (1R,2S,5S)-3-(*t*-butoksykarbonylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowy (Boc chronioną pochodną proliny czyli blok B), poddaje się reakcji sprzęgania z równomolową ilością trifluorooctanu 3-amino-4-cyklobutylo-2-hydroksybutyroamidu (trifluorooctanu bloku C), w obecności odczynnika kondensującego w postaci 4-toluenosulfonianu *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-ylo)morfoliniowego użytego w ilości równomolowej w stosunku do ilości kwasu i trifluorooctanu, w środowisku DCM, NMM i DMF użytych w ilościach odpowiednio 10 ml, 1,5 mmola i 10 ml / 1 mmol kwasu i 1 mmol trifluorooctanu, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej powstały w tej reakcji dipeptyd BOC-BC-NH₂, który poddaje się deprotekcji za pomocą kwasu trifluorooctowego użytego w ilości 15 ml / 1 mmol dipeptydu, w środowisku DCM użytego w ilości rów-

nopolowej w stosunku do ilości kwasu trifluorooctowego, w temperaturze 20°C w czasie 4 godzin, odparowuje z mieszaniny poreakcyjnej rozpuszczalnik i otrzymany trifluoroocetan dipeptydu H-BC-NH₂ poddaje się reakcji sprzęgania z kwasem (2R)-2-(3-*t*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowym (ureidową pochodną *t*-leucyny czyli bloku A) stosując 1 mmol kwasu / 1 mmol trifluoroocetanu dipeptydu (Tfa*BC-NH₂), w obecności czynnika kondensującego w postaci 4-toluenosulfonianu *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowego stosowanego w ilości 1 mmol / 1 mmol kwasu i 1 mmol trifluoroocetanu dipeptydu, w środowisku DCM i NMM użytych w ilościach odpowiednio 10 ml i 1,5 mmola / 1 mmol kwasu i 1 mmol trifluoroocetanu, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnia z mieszaniny poreakcyjnej otrzymany tripeptyd *t*-Bur-ABC-NH₂ czyli prekursor *Bocepreviru* o wzorze ogólnym 2, który poddaje się utlenieniu wodnym roztworem podchlorynu sodu stosowanego w ilości 1,7 mmola / 0,6 mmola prekursora *t*-Bur-ABC-NH₂, w mieszaninie toluenu i octanu etylu użytych w ilościach odpowiednio 5 ml i 2 ml / 0,6 mmola prekursora *t*-Bur-ABC-NH₂, w temperaturze 4°C w czasie 105 godzin, po czym wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej tripeptyd *t*-Bur-ABD-NH₂.

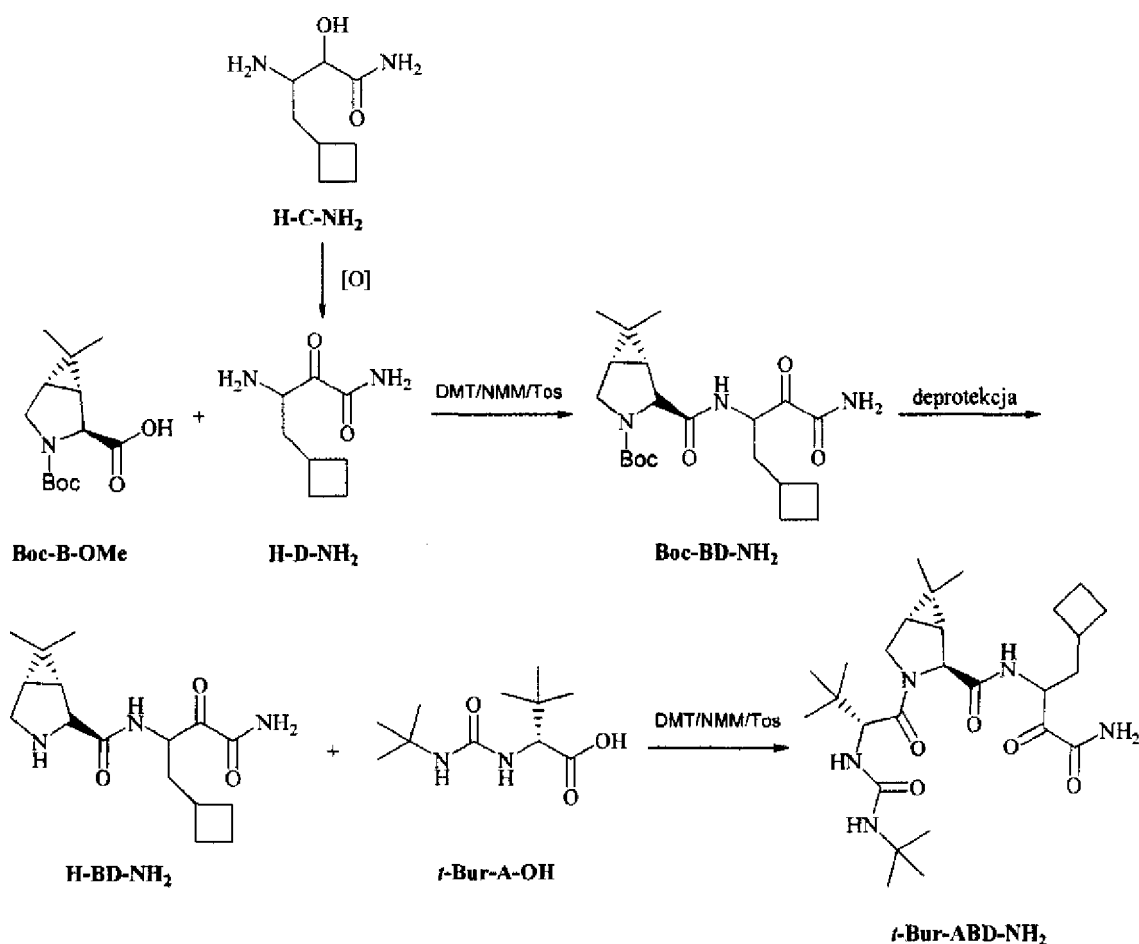
Opisany powyżej sposób syntezy *Bocepreviru* ilustruje poniższy schemat.



Sposób otrzymywania (1R,2S,5S)-3-[*N*-(*N*-tert-butylokarbamoylo)-3-metylo-L-walilo]-*N*-(2-cyklobutylo-1-oksoamiloetylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamid, stanowiącego lek o nazwie *Boceprevir*, o wzorze ogólnym 1, w którym A, B i D mają wyżej podane znaczenie, z wykorzystaniem kwasu (2R)-2-(3-*t*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego (ureidowej pochodnej *t*-leucyny czyli bloku A), kwasu (1R,2S,5S) 2-*t*-butoksykarbonylo-6,6-dimetylo-3-azabicyklo-[3.1.0]heksano-2-karboksylowego (Boc pochodnej proliny czyli bloku B), chlorowodoru 3-amino-4-cyklobutylo-2-oksobutyroamidu (chlorowodoru bloku D), **według wynalazku** polega na tym, że najpierw kwas (1R,2S,5S) 2-*t*-butoksykarbonylo-6,6-dimetylo-3-azabicyklo-[3.1.0]heksano-2-karboksylowy (Boc pochodną bloku B) poddaje się reakcji sprzęgania z równomolową ilością chlorowodoru 3-amino-4-cyklobutylo-

-2-ketobutyroamidu (chlorowodorkiem bloku D) w obecności odczynnika kondensującego w postaci 4-toluenosulfonianu *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)-morfoliniowego użytego w ilości równomolowej w stosunku do ilości kwasu i ilości chlorowodorku, w środowisku DCM i NMM użytych w ilościach odpowiednio 20 ml i 4,2 mmola/ 2,8 mmola kwasu i 2,8 mmola chlorowodorku, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnia z mieszaniny poreakcyjnej powstały dipeptyd Boc-BD-NH₂, który poddaje się deprotekcji za pomocą 5M roztworu chlorowodoru w metanolu, użytego w ilości 12 ml / 2,4 mmola dipeptydu, w temperaturze pokojowej w czasie 1,5 godziny, wyodrębnia otrzymany w wyniku tej reakcji chlorowodorek dipeptydu H-BD-NH₂ z mieszaniny poreakcyjnej i poddaje reakcji sprzęgania z kwasem (2*R*)-2-(3-*tert*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowym (ureidową pochodną *t*-leucyny czyli blokiem A) stosując 1,5 mmola kwasu / 1,5 mmola chlorowodorku dipeptydu, w obecności czynnika kondensującego w postaci 4-toluenosulfonianu *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowego stosowanego w ilości 1,5 mmola / 1,5 mmola kwasu i 1,5 mmola chlorowodorku dipeptydu, w środowisku DCM i NMM użytych w ilościach odpowiednio 20 ml i 2,25 mmola/1,5 mmola kwasu i 1,5 mmola chlorowodorku, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin i wyodrębnia z mieszaniny poreakcyjnej otrzymany tripeptyd *t*-Bur-ABD-NH₂.

Opisany powyżej sposób syntezy *Bocepreviru* ilustruje poniższy schemat.



Zastosowanie sulfonianu *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowego jest korzystne, ponieważ umożliwia uzyskanie finalnego produktu o wysokiej czystości bez potrzeby stosowania dodatkowych operacji oczyszczania metodami chromatograficznymi. Co więcej, możliwość realizacji syntezy poprzez sprzęganie komponentów na alternatywnych drogach syntezy stanowi istotną zaletę rozwiązania, ponieważ pozwala dopasować kolejność operacji sprzęgania do kosztów substratów.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład 1

Do mieszanego i ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 2,07 g (5 mmoli) 4-toluenosulfonian *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowego (DMT/MMM/TsO⁻) w 50 ml chlorku metylenu (DCM) dodano 1,51 g (5 mmoli) kwasu (2*R*)-2-(3-*tert*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego, 1,03 g (5 mmoli) chlorowodorku estru metylowego kwasu (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego oraz 550 µl (7,5 mmola) *N*-metylomorfoliny (MMM). Mieszanie kontynuowano przez 20 godzin, umożliwiając powolny wzrost temperatury od 0°C do 20°C. Następnie mieszaninę rozcieńczono 20 ml DCM i warstwę organiczną przemywano 30 ml wody, 30 ml 1M roztworu NaHSO₄, 30 ml wody, 30 ml 1M roztworu NaHCO₃ i ponownie 3 ml wody. Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym siarczanem magnezu (MgSO₄). Po czasie 30 minut odsączono środek suszący, a następnie rozpuszczalnik usunięto na wyparce próżniowej. Produkt suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P₂O₅.

Otrzymano 1,70 g dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe, z wydajnością 89%.

Wyniki analiz otrzymanego związku były następujące:

analiza RP-HPLC (3–97% B, 55): t_R 27,9 min, czystość 99,2%;

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1,12 (s, 9H, -(CH₃)₃C-CH-); 1,38 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,39 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,40-1,43 (m, 1H, -CH-); 1,53-1,55 (m, 1H, -CH-); 1,69 (s, 9H, -(CH₃)₃C-NH-); 3,85 (s, 3H, CH₃O-); 4,17-4,23 (m, 1H, -CH₂); 4,29-4,32 (m, 1H, -CH₂); 4,45-4,50 (m, 1H, -CH-COO); 4,57 (s, 1H, -CH-) [ppm];

HR-MS: 382,2838 ([M + H]⁺, C₂₀H₃₆N₃O₄⁺; wyliczone 382,52).

Do intensywnie mieszanego roztworu 1,51 g (4 mmole) otrzymanego dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe w 30 ml mieszaniny metanolu (MeOH) : tetrahydrofuranu (THF) 1:1, wkroplono 12 ml świeżo przygotowanego 1M roztworu wodorotlenku litu (6 mmoli). Mieszanie kontynuowano do całkowitego przereagowania substratu (kontrola za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC), faza rozwijająca: DCM: metanol 9:1; wizualizacja: nadmanganian potasu oraz jod). Po 4 godzinach stwierdzono całkowity zanik substratu. Na wyparce próżniowej odparowano rozpuszczalniki organiczne, do pozostałości dodano 30 ml octanu etylu i roztwór zakwaszono 1M kwasem solnym do pH 2. Oddzielono fazę organiczną i warstwę wodną wyekstrahowano trzykrotnie octanem etylu (20 ml). Połączone fazy organiczne suszono bezwodnym siarczanem magnezu (MgSO₄). Po czasie 30 minut odsączono środek suszący, a następnie rozpuszczalnik usunięto na wyparce próżniowej. Produkt suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P₂O₅.

Otrzymano 1,54 g dipeptydu *t*-Bur-AB-OH, z ilościową wydajnością.

Wyniki analizy związku były następujące:

analiza RP-HPLC (3–97% B, 55): t_R 21,3 min, czystość 98,7%;

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 9H, -(CH₃)₃C-CH-); 1,16 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,16 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,30-1,31 (m, 1H, -CH-); 1,37 (s, 9H, -(CH₃)₃C-NH-); 1,39-1,40 (m, 1H, -CH-); 4,20-4,25 (m, 1H, -CH₂); 4,25-4,28 (m, 1H, -CH₂); 4,47-4,53 (m, 1H, -CH-COO); 4,54-4,56 (m, 1H, -CH-) [ppm];

HR-MS: 368,2702 ([M + H]⁺, C₁₉H₃₄N₃O₄⁺; wyliczone 368,49).

Do mieszanego i schłodzonego do temperatury 0°C dichlorometanu (50 ml) dodano 1,70 g dipeptydu *t*-Bur-AB-OH (4,46 mmola), 1,84 g DMT/MMM/TsO⁻ (4,46 mmola) oraz 246 µl MMM (2,23 mmola). Postęp aktywacji kontrolowano za pomocą TLC (układ rozwijający DCM; wizualizacja 0,5% roztwór 4-(4-nitrobenzyl)pirydyny (NBP) w etanolu). Po czasie 25 minut stwierdzono zakończenie reakcji i dodano 0,93 g (4,46 mmola) chlorowodorku 3-amino-4-cyklobutylo-2-hydroksybutyroamidu (HCl·H-C-NH₂) rozpuszczonego w 10 ml DMF oraz 491 µl (4,46 mmola) MMM. Mieszanie kontynuowano przez 20 godzin umożliwiając powolny wzrost temperatury od 0°C do 20°C. Po tym czasie mieszaninę rozcieńczono 30 ml DCM i przeprowadzono ekstrakcję kolejno: 50 ml wody, 50 ml 1M roztworu kwaśnego siarczanu sodu (NaHSO₄), 50 ml wody, 50 ml 1M roztworu kwaśnego węglanu sodu (NaHCO₃), 50 ml wody. Połączone warstwy organiczne suszono nad bezwodnym MgSO₄. Po 30 minutach środek suszący odsączono, a rozpuszczalnik usunięto na wyparce próżniowej. Otrzymany produkt suszono w eksykatorze próżniowym nad P₂O₅.

Otrzymano 2,09 g (4,01 mmola) tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂, co stanowiło 90% wydajności.

Wyniki analizy otrzymanego związku były następujące:

analiza RP-HPLC (3–97% B, 55): t_R 31,4 min, czystość 93,9%;

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,09 (s, 9H, -(CH₃)₃C-CH-); 1,14 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,30-1,34 (m, 1H, -CH-); 1,38 (s, 9H, -(CH₃)₃C-NH-); 1,41-1,45 (m, 1H, -CH-); 1,82-1,95

(m, 1H, -CH-; m, 2H, -CH₂-; m, 6H, -(CH₂)₃-); 3,98 (qu, 1H, -CH-OH); 4,13-4,27 (m, 1H, -CH₂-); 4,23-4,25 (m, 1H, -CH₂-); 4,47-4,54 (m, 1H, -CH-); 5,35(d, 1H, -CH-); 5,41 (t, 1H, -CHOH) [ppm];

HR-MS: 522,3967 ([M + H]⁺, C₂₇H₄₇N₅O₅; wyliczone 521,6926)

W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 0,60 g (1,2 mmola) tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂ rozpuszczonego w 10 ml eteru *t*-butylowometylowego (MTBE) i 0,83 ml (17,4 mmola) lodowatego kwasu octowego. Do intensywnie mieszanego roztworu dodano 0,31 g (1,9 mmola) 2,2,6,6-tetrametylopiperdyn-1-yl)oksylu (TEMPO). Następnie w czasie 5 minut wkroplono roztwór 0,28 g (1,8 mmola) monohydratu nadmanganianu sodu (NaMnO₄) w 4,4 ml wody. Mieszanie kontynuowano do całkowitego przereagowania tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂ (kontrola TLC, faza rozwijająca: octan etylu : heksan : kwas octowy 9 : 1 : 0,1; wizualizacja: KMnO₄ oraz jod). Po 40 godzinach stwierdzono całkowite przereagowanie *t*-Bur-ABC-NH₂. W kolejnym etapie do mieszaniny dodano 4 ml wody, roztwór 0,91 g (4,6 mmola) askorbinianu sodu w 4,5 ml wody oraz 0,38 ml (4,6 mmola) stężonego kwasu solnego. Mieszanie kontynuowano przez 1,5 godziny do całkowitego odbarwienia mieszaniny. Mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, kolbę dwukrotnie przemyto 5 ml MTBE i połączono roztwory. Po rozdzielaniu faz, warstwę organiczną przemyto dwukrotnie 10 ml 3M kwasu solnego oraz trzykrotnie 10 ml wody, a następnie suszono bezwodnym MgSO₄. Po czasie 30 minut odsączono środek suszący, rozpuszczalnik usunięto na wyparce próżniowej. Produkt suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P₂O₅.

Otrzymano 0,59 g tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂ co stanowiło 94% wydajności.

Wyniki analizy otrzymanego związku były następujące:

analiza RP-HPLC (3–97% B, 55): t_R 29,41 min, czystość 99,3%;

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0,90 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,04 (s, 9H, -(CH₃)₃C-CH-); 1,06 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,29-1,30 (m, 1H, -CH-); 1,32 (s, 9H, -(CH₃)₃C-NH-); 1,38-1,40 (m, 1H, -CH-); 1,60-1,66 (m, 1H, -CH- + m, 2H, -CH₂- + m, 6H, -(CH₂)₃-); 3,73-3,84 (m, 1H, -CH₂-); 4,14-4,20 (m, 1H, -CH₂-); 4,45-4,50 (m, 1H, -CH-); 5,35 (d, 1H, -CH-); 6,51 (t, 1H, -CHCO-) [ppm];

¹³C NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 12,28 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 17,90 (-CH₂-C(CH₃)₂-); 18,57 (-C(CH₃)₂C-(CH₂)₂-); 20,73 (-CH₂-C(CH₃)₂-); 26,11 (-C(CH₃)₃C-CH-); 27,19 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 29,01 (-C(CH₃)₃C-NH-); 32,02 (-CH₂-CH-CH₂-); 34,41 (-CH₂-cbut); 38,34 (-C(CH₃)₃C-CH-); 48,23 (-N-CH₂-CH-); 49,77 (-C(CH₃)₃C-NH-); 52,78 (-NH-CH-C(O)-C(O)-); 57,72 (-N-CH-C(O)-NH-); 59,87 (-C(CH₃)₃C-CH-); 157,06 (-NH-C(O)-NH-); 161,31 (-C(O)-NH₂); 170,14 ((CH₃)₃C-C(O)-); 173,38 (-C(O)-NH-CH-C(O)-); 195,87 (-C(O)-C(O)-NH₂) [ppm];

IR (film): ν = 3324 (N-H), 2959 (C-H), 1622-1261 (C=O), 1540 (N-H), 1434-1364 (C-H), 1313-1043 (C-N), 752-589 (C-H) [cm⁻¹];

HR-MS: 520,3798([M + H]⁺, wyliczone 520,69).

Przykład 2

Do mieszanego i ochłodzonego do temperatury 0–5°C DCM dodano kolejno 1,99 g DMT/MMM/TsO⁻ (4,8 mmola) i roztwór 1,76 g (4,8 mmola) dipeptydu *t*-Bur-AB-OH otrzymanego jak w przykładzie 1, w 10 ml DCM oraz 264 μl MMM (2,4 mmola). Mieszanie kontynuowano do całkowitego przereagowania DMT/MMM/TsO⁻ (kontrola TLC, faza rozwijająca: DCM : metanol 9:1; wizualizacja: 0,5% roztwór 4-(4-nitrobenzylo)pirydyny (NBP) w etanolu. Po 15 minutach dodano roztwór 0,98 g (4,8 mmola) chlorowodoru 3-amino-4-cyklobutylo-2-oksobutyroamidu (H-D-NH₂) w mieszaninie DCM : DMF 30 : 5 oraz 528 μl (4,8 mmola) MMM. Po 20 godzinach odparowano na wyparce próżniowej rozpuszczalniki, do pozostałości dodano 30 ml wody i fazę wodną ekstrahowano trzykrotnie octanem etylu (20 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto 30 ml wody, 30 ml 1M roztworu NaHSO₄, 30 ml wody, 30 ml 1M roztworu NaHCO₃ oraz ponownie 30 ml wody. Fazę organiczną suszono bezwodnym MgSO₄. Po czasie 30 minut odsączono środek suszący, a następnie usunięto rozpuszczalnik na wyparce próżniowej. Produkt suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P₂O₅.

Otrzymano 2,46 g tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂, co stanowiło 99% wydajności.

Wyniki analizy otrzymanego związku były następujące:

analiza RP-HPLC (3–97% B, 55): t_R=29,5 min, czystość 81,3%;

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0,83 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 0,93 (s, 9H, -(CH₃)₃C-CH-); 0,97 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,03-1,09 (m, 1H, -CH-); 1,21 (s, 9H, -(CH₃)₃C-NH-); 1,29-1,32 (m, 1H, -CH-); 1,49-2,30 (m, 1H, -CH- + m, 2H, -CH₂- + m, 6H, -(CH₂)₃-); 2,80-2,90 (m, 1H, -CH₂-); 3,96-4,07 (m, 1H, -CH₂-); 4,34-4,40 (m, 1H, -CH-); 5,05 (d, 1H, -CH-); 6,70 (t, 1H, -CH-CO-) [ppm];

¹³C NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 12,26 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 18,08 (-CH₂-C(CH₃)₂-); 18,53 (-C(CH₃)₂C-(CH₂)₂-); 19,03 (-CH₂-C(CH₃)₂-); 26,09 (-C(CH₃)₃C-CH-); 27,90 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 28,97

($-(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{NH}-$); 32,20 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$); 34,47 ($-\text{CH}_2-\text{cbut}$); 42,62 ($-(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}-$); 47,59 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-$); 49,68 ($-(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{NH}-$); 55,55 ($-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$); 57,38 ($-\text{N}-\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$); 59,15 ($-(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}-$); 157,30 ($-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$); 161,38 ($-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$); 170,07 ($((\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-$); 174,03 ($-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$); 195,74 ($-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$) [ppm];

IR (film): $\nu = 3385$ (N-H), 2959 (C-H), 1621 (C=O), 1543 (N-H), 1451-1364 (C-H), 1313-1043 (C-N), 817-589 (C-H) [cm^{-1}];

HR-MS: 520,3764 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_5^+$; wyliczone 520,69).

Przykład 3

Intensywnie mieszaną zawiesinę 0,84 g (2 mmole) DMT/MMM/ TsO^- w 20 ml DCM ochłodzono do temperatury 0–5°C i dodano 0,51 g (2 mmole) kwasu (1R,2S,5S) 2-*t*-butoksykarbonylo-6,6-dimetylo-3-azabicyclo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego (Boc-B-OH) oraz 110 ml (1 mmol) NMM. Mieszanie kontynuowano do całkowitego przereagowania DMT/MMM/ TsO^- (kontrola TLC, faza rozwijająca: DCM; wizualizacja: 0,5% roztwór NBP w etanolu). Po 30 minutach mieszania dodano 0,39 g (2 mmole) trifluorooctanu 3-amino-4-cyklobutylo-2-hydroksybutyroamidu rozpuszczonego w 10 ml DMF oraz 220 μl (2 mmole) NMM. Reakcję prowadzono umożliwiając mieszaninie powolny wzrost temperatury do wartości temperatury pokojowej. Po 20 godzinach rozpuszczalniki odparowano na wyparce próżniowej, a pozostałość dwukrotnie ekstrahowano 20 ml octanu etylu. Połączone warstwy organiczne przemyto kolejno wodą (20 ml), 1M roztworem NaHCO_3 (20 ml), wodą (20 ml), 1M roztworem NaHSO_4 (20 ml) oraz ponownie wodą (20 ml). Fazę organiczną suszono bezwodnym Na_2SO_4 . Odsączono środek suszący, a następnie usunięto rozpuszczalnik na wyparce próżniowej. Pozostałość suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P_2O_5 . Otrzymano 0,71 g dipeptydu Boc-BC- NH_2 , co stanowiło 87% wydajności.

Wyniki analizy otrzymanego związku były następujące:

analiza RP-HPLC (3–97% B, 55): t_R 17,5 min, czystość 43,9%;

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,25$ (s, 6H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-$); 1,43-1,45 (m, 1H, $-\text{CH}-$); 1,57 (s, 9H, $-(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,61-1,63 (m, 1H, $-\text{CH}-$); 1,73-1,89 (m, 1H, $-\text{CH}-$ + m, 2H, $-\text{CH}_2-$ + m, 6H, $-(\text{CH}_2)_3-$); 2,92 (d, 1H, $-\text{CH}-$); 3,91-3,98 (m, 1H, $-\text{CH}_2-$); 4,04-4,14 (m, 1H, $-\text{CH}_2-$); 5,31 (d, 1H, $-\text{CH}-$); 5,43 (t, 1H, $-\text{CHOH}$) [ppm];

HR-MS: 410,5000 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5^+$; wyliczone 410,53).

W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 0,41 g (1 mmol) otrzymanego dipeptydu Boc-BC- NH_2 rozpuszczonego w 30 ml równomolowej mieszaniny DCM : TFA. Po 4 godzinach mieszania rozpuszczalnik odparowano na wyparce próżniowej otrzymując 1 mmol trifluorooctanu dipeptydu H-BC- NH_2 wykorzystanego bez dodatkowych operacji w dalszym etapie syntezy. Do intensywnie mieszanego roztworu trifluorooctanu dipeptydu H-BC- NH_2 w 10 ml DCM dodano 110 μl (1 mmol) NMM. Po sprawdzeniu pH (odczyn kwaśny) dodano dodatkową porcję 55 μl (0,5 mmola) NMM, aby uzyskać pH 7.

W odrębnej, okrągłodennej kolbie rozpuszczono 0,24 g (1 mmol) kwasu (2R)-2-(3-*t*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego (*t*-Bur-A-OH) w 10 ml DCM, ochłodzono roztwór do temperatury 0–5°C, dodano 0,42 g (1 mmol) DMT/MMM/ TsO^- , 55 μl (0,5 mmola) NMM i intensywnie mieszając po czasie 2 minut dodano wcześniej przygotowany roztwór trifluorooctanu dipeptydu ($\text{Tfa}^*\text{H}-\text{BC}-\text{NH}_2$). Mieszaninę powoli ogrzewano do temperatury pokojowej i pozostawiono na 20 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę rozcieńczono 25 ml DCM i przemyto kolejno: wodą (10 ml), 1M roztworem NaHCO_3 (10 ml), wodą (10 ml), 1M roztworem NaHSO_4 (10 ml) oraz ponownie wodą (10 ml). Fazę wodną dodatkowo ekstrahowano 20 ml DCM, ekstrakty organiczne połączone i suszono nad bezwodnym Na_2SO_4 . Po czasie 45 minut odsączono środek suszący, a następnie usunięto rozpuszczalnik na wyparce próżniowej. Produkt suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P_2O_5 . Otrzymano 0,51 g tripeptydu *t*-Bur-ABC- NH_2 , co stanowiło 98% wydajności.

Wyniki analizy otrzymanego związku były następujące:

analiza RP-HPLC (3–97% B, 55): t_R 29,0 min, czystość 60,1%;

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,87$ (s, 3H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-$); 1,00 (s, 3H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-$); 1,26 (s, 9H, $-(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}-$); 1,47-1,52 (m, 1H, $-\text{CH}-$); 1,57 (s, 9H, $-(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{NH}-$); 1,61-1,67 (m, 1H, $-\text{CH}-$); 1,97-2,08 (m, 1H, $-\text{CH}-$ + m, 2H, $-\text{CH}_2-$ + m, 6H, $-(\text{CH}_2)_3-$); 3,95 (q, 1H, $-\text{CH}-$); 4,04-4,07 (m, 1H, $-\text{CH}_2-$); 4,33-4,39 (m, 1H, $-\text{CH}_2-$); 4,50 (s, 1H, $-\text{CH}-$); 5,30 (d, 1H, $-\text{CH}-$); 5,44 (t, 1H, $-\text{CHOH}$) [ppm];

HR-MS: 522,3877 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_5^+$; wyliczone 522,71).

W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 0,31 g (0,6 mmola) tripeptydu *t*-Bur-ABC- NH_2 rozpuszczonego w mieszaninie 5 ml toluenu i 2 ml octanu etylu, schłodzono

do 0°C i w trakcie intensywnego mieszania wkroplono 1 ml (1,7 mmola) wodnego roztworu podchlorynu sodu z dodatkiem 4,4 ml 1M roztworu NaHCO₃ tak, by temperatura nie przekroczyła 3°C. Mieszanie kontynuowano do całkowitego przereagowania tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂ (kontrola TLC, faza rozwijająca: AcOEt : heksan : AcOH 9 : 1 : 0,1; wizualizacja: KMnO₄ oraz jod). Po 105 godzinach warstwę wodną trzykrotnie ekstrahowano eterem dietylowym (3x15 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto roztworem 0,05 mg jodku potasu w 10 ml 10% NaHSO₄, 10 ml 10% roztworem Na₂S₂O₃ oraz 10 ml solanki, a następnie wysuszono bezwodnym MgSO₄. Po odsączeniu środka suszącego przesącz zatężono do suchości. Produkt suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P₂O₅.

Otrzymano 0,30 g amidu tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂, z wydajnością 98%.

Wyniki analizy otrzymanego związku były następujące:

analiza RP-HPLC (3–97% B, 55): *t*_R=29,5 min, czystość 94,0%;

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0,87 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,01 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,21-1,23 (m, 1H, -CH-); 1,26 (s, 9H, -(CH₃)₃C-CH-); 1,41-1,44 (m, 1H, -CH-); 1,58 (s, 9H, -(CH₃)₃C-NH-); 1,92-2,20 (m, 1H, -CH- + m, 2H, -CH₂- + m, 6H, -(CH₂)₃-); 2,92-3,02 (m, 1H, -CH₂-); 3,68-3,79 (m, 1H, -CH₂-); 4,42 (s, 1H, -CH-); 5,30 (d, 1H, -CH-); 6,84 (t, 1H, -CHCO-) [ppm];

¹³C NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 13,10 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 18,89 (-CH₂-C(CH₃)₂-); 19,40 (-CH₃)₂C-(CH₂)₂-); 19,93 (-CH₂)₂C-(CH₃)₂-); 26,96 (-CH₃)₃C-CH-); 28,65 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 29,79 (-CH₃)₃C-NH-); 32,88 (-CH₂-CH-CH₂-); 35,17 (-CH₂-cbut); 44,69 (-CH₃)₃C-CH-); 48,90 (-N-CH₂-CH-); 50,58 (-CH₃)₃C-NH-); 53,56 (-NH-CH- C(O)-C(O)-); 58,21 (-N-CH-C(O)-NH-); 61,77 (-CH₃)₃C-CH-); 157,87 (-NH-C(O)- NH-); 162,16 (-C(O)-NH₂); 171,06 ((CH₃)₃C-C(O)-); 174,12 (-C(O)-NH-CH-C(O)-); 196,56 (-C(O)-C(O)-NH₂) [ppm];

IR (film): ν = 3385 (N-H), 2959 (C-H), 1620 (C=O), 1545 (N-H), 1479-1364 (C-H), 1316-1043 (C-N), 888-593 (C-H) [cm⁻¹];

HR-MS: 520,3682 ([M + H]⁺, C₂₇H₄₆N₅O₅⁺; wyliczone 520,69).

Przykład 4

Do roztworu 1,88 g (6,9 mmola) 3-(*t*-butoksykarbonyloamino)-4-cyklobutylo-2-oksobutyroamidu (Boc pochodna bloku D; Boc-D-NH₂) w 25 ml dioksanu dodano za pomocą strzykawki 34,5 ml 4M roztworu chlorowodoru w dioksanie. Reakcję prowadzono do całkowitego przereagowania substratu (kontrola TLC: faza rozwijająca: octan etylu : heksan : kwas octowy 9 : 1 : 0,1, wizualizacja: KMnO₂ oraz ninhydryna). Po upływie 5 godzin zakończono mieszanie, odparowano na wyparce próżniowej rozpuszczalnik, a pozostałość suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P₂O₅. Otrzymano 1,42 g chlorowodoru 3-amino-4-cyklobutylo-2-oksobutyroamidu (H-D-NH₂), co stanowiło 100% wydajności.

Intensywnie mieszany roztwór 0,71 g (2,8 mmola) kwasu (1R,2S,5S) 2-*tert*-butoksykarbonylo-6,6-dimetylo-3-azabicyklo-[3.1.0.]heksano-2-karboksylowego (Boc pochodnej proliny czyli bloku B; Boc-B-OH) oraz 1,17 g (2,8 mmola) DMT/MMM/TsO⁻ w 20 ml DCM ochłodzono do temperatury 0–5°C i dodano 154 μl (1,4 mmola) NMM. Mieszanie kontynuowano do całkowitego przereagowania DMT/MMM/TsO⁻ (kontrola TLC, faza rozwijająca: DCM; wizualizacja: 0,5% roztwór NBP w etanolu). Po 40 minutach dodano roztwór 0,47 g (2,3 mola) chlorowodoru 3-amino-4-cyklobutylo-2-oksobutyroamidu (H-D-NH₂) w 20 ml chlorku metylenu oraz 308 μl (2,8 mmola) NMM. Mieszanie kontynuowano przez 20 godzin umożliwiając powolny wzrost do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę rozcieńczono 50 ml DCM i przemyto kolejno wodą (20 ml), 1M roztworem NaHCO₃ (20 ml), wodą (20 ml), 1M roztworem NaHSO₄ (20 ml) oraz ponownie wodą (20 ml). Fazę organiczną suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik usunięto na wyparce próżniowej. Produkt suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P₂O₅.

Otrzymano 1,14 g dipeptydu BOC-BD-NH₂, co stanowiło 100% wydajności.

Wyniki analizy otrzymanego związku były następujące:

analiza RP-HPLC (3–97% B, 55): *t*_R 16,8 min, czystość 81,1%;

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 0,98 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,08 (t, 1H, -CH-); 1,36 (s, 9H, -(CH₃)₃C-); 1,43 (q, 1H, -CH-); 1,56-2,17 (m, 1H, -CH- + m, 2H, -CH₂- + m, 6H, -(CH₂)₃-); 3,25-3,45 (m, 1H, -CH₂-); 3,48-3,54 (m, 1H, -CH₂-); 3,37 (d, 1H, -CH-N); 3,98 (t, 1H, -CH-CO) [ppm];

HR-MS: 408,3769 ([M + H]⁺, C₂₁H₃₄N₃O₅⁺; wyliczone 408,51).

Roztwór 0,95 g (2,4 mmola) dipeptydu Boc-BD-NH₂ w 5M roztworze chlorowodoru w 12 ml metanolu mieszano w temperaturze pokojowej do całkowitego przereagowania substratu (kontrola TLC: faza rozwijająca: octan etylu : heksan : kwas octowy 8 : 2 : 0,1, wizualizacja: KMnO₄). Po czasie

1,5 godziny zakończono mieszanie, rozpuszczalnik odparowano na wyparce próżniowej, a pozostałość suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P₂O₅.

Otrzymano 0,62 g chlorowodoru dipeptydu H-BD-NH₂, co stanowiło 91% wydajności.

Do intensywnie mieszanego roztworu 0,39 g (1,7 mmola) kwasu (2R)-2-(3-*t*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego i 0,71 g (1,7 mmola) DMT/MM/TsO⁻ w 20 ml DCM dodano 374 μ l (3,6 mmola) NMM. Po 2 minutach dodano 0,58 g (1,7 mmola) chlorowodoru dipeptydu H-BD-NH₂. Mieszaninę powoli ogrzewano do temperatury pokojowej i pozostawiono na 20 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę rozcieńczono 50 ml DCM i przemyto kolejno: wodą (20 ml), 1M roztworem NaHCO₃ (20 ml), wodą (20 ml), 1M roztworem NaHSO₄ (20 ml) oraz ponownie wodą (20 ml). Fazę wodną dodatkowo ekstrahowano 20 ml DCM, ekstrakty organiczne połączono i suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po czasie 45 minut odsączono środek suszący, a następnie usunięto rozpuszczalnik na wyparce próżniowej. Produkt suszono do stałej masy w eksykatorze próżniowym nad P₂O₅.

Otrzymano 0,82 g tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂ z wydajnością 93%.

Wyniki analizy otrzymanego związku były następujące:

analiza RP-HPLC (3-97% B, 55): t_R=29,6 min, czystość 86,2%;

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0,84 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 0,93 (s, 9H, -(CH₃)₃C-CH-); 0,96 (s, 3H, -(CH₃)₂C-); 1,05-1,09 (m, 1H, -CH-); 1,19 (s, 9H, -(CH₃)₃C-NH-); 1,24-1,27 (m, 1H, -CH-); 1,30-2,43 (m, 1H, -CH- + m, 2H, -CH₂- + m, 6H, -(CH₂)₃-); 3,67 (s, 1H, -CH-); 3,74-3,82 (m, 1H, -CH₂-); 3,99-4,07 (m, 1H, -CH₂-); 4,34 (d, 1H, -CH-); 5,50 (t, 1H, -CH-CO) [ppm];

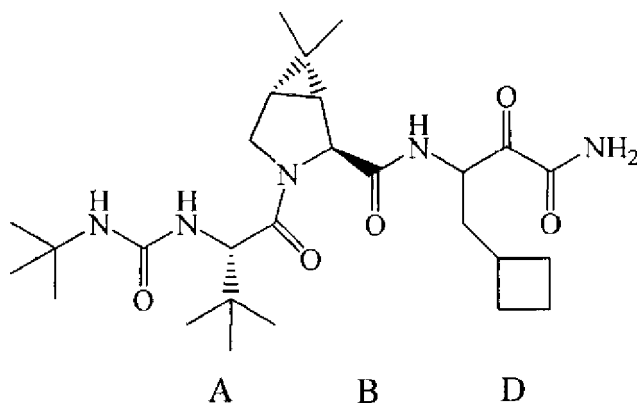
¹³C NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 12,44 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 16,89 (-CH₂-C(CH₃)₂-); 19,33 (-C(CH₃)₂-CH₂-); 20,49 (-CH₂-C(CH₃)₂-); 26,37 (-C(CH₃)₃-CH-); 27,33 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 29,28 (-C(CH₃)₃-NH-); 31,84 (-CH₂-CH-CH₂-); 34,82 (-CH₂-cbut); 38,88 (-C(CH₃)₃-CH-); 47,90 (-N-CH₂-CH-); 50,03 (-C(CH₃)₃-NH-); 52,13 (-NH-CH-C(O)-C(O)-); 57,76 (-N-CH-C(O)-NH-); 59,28 (-C(CH₃)₃-CH-); 157,57 (-NH-C(O)-NH-); 171,82 (-C(O)-NH₂); 172,68 ((CH₃)₃-C-C(O)-); 172,94 (-C(O)-NH-CH-C(O)-); 174,28 (-C(O)-C(O)-NH₂) [ppm];

IR (film): ν = 3386 (N-H), 2958 (C-H), 1742-1621 (C=O), 1546 (N-H), 1451-1364 (C-H), 1310-1197 (C-N), 911-561 (C-H) [cm⁻¹];

HR-MS: 519,3799 ([M]⁺, C₂₇H₄₅N₅O₅⁺; wyliczone 519,69).

Zastrzeżenia patentowe

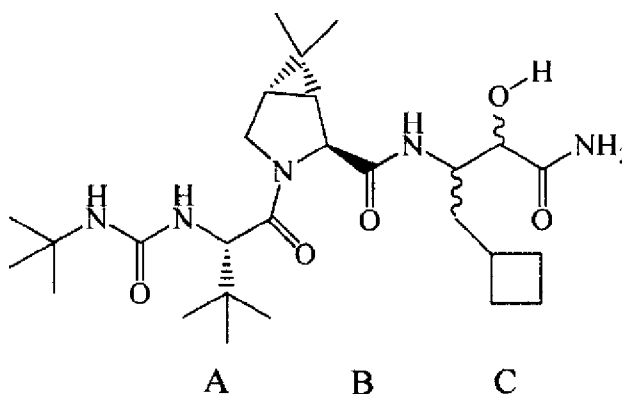
1. Sposób otrzymywania (1R,2S,5S)-3-[N-(N-*tert*-butylokarbamoylo)-3-metylo-L-walilo]-N-(2-cyklobutylo-1-oksamoylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamidu, stanowiącego lek o nazwie *Boceprevir*, o wzorze ogólnym 1,



wzór 1

w którym blok budulcowy A oznacza pochodną *t*-leucyny, przekształconą do *N*-(*t*-butylokarbamoylo)-*t*-leucyny (*t*-Bur-*t*-Leu-OH, gdzie *t*-Bur oznacza grupę *N*-*t*-butylokarbamoylową), blok budulcowy B – bicykliczną pochodną proliny będącą pochodną kwasu (1R,2S,5S)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego, blok budulcowy D pochodną α -okso- β -aminocyklobutylobutyroamidu, polegający na reakcji sprzęgania kwasu (2R)-2-(3-*t*-butyloureido)-3,3-di-

metylobutanowego – ureidowej pochodnej *t*-leucyny czyli bloku A, z chlorowodorkiem estru metylowego kwasu (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego – estrem metylowym pochodnej proliny czyli bloku B, użytych w ilościach równomolowych, w obecności odczynnika kondensującego, w środowisku chlorku metylenu i *N*-metylomorfoliny użytych w ilościach odpowiednio 50 mmoli i 7,5 mmoli / 5 mmoli kwasu i 5 mmoli chlorowodorku, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnieniu z mieszaniny reakcyjnej powstałego w tej reakcji estru metylowego dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe, poddaniu otrzymanego estru *t*-Bur-AB-OMe hydrolizie zasadowej za pomocą wodorotlenku litu użytego w ilości 1,5 mmola na 1 mmol estru w środowisku mieszaniny równobjętościowych ilości metanolu i tetrahydrofuranu użytej w ilości 30 ml/ 4 mmole estru dipeptydu, w temperaturze pokojowej w czasie 4 godzin, wyodrębnieniu otrzymanego w wyniku hydrolizy dipeptydu *t*-Bur-AB-OH z mieszaniny poreakcyjnej, poddaniu otrzymanego dipeptydu *t*-Bur-AB-OH reakcji sprzęgania z chlorowodorkiem 3-amino-4-cyklobutylo-2-hydroksybutyroamidu – chlorowodorkiem bloku C prekursora *Bocepreviru* o wzorze 2,



wzór 2,

w którym bloki budulcowe A i B mają wyżej podane znaczenie, zaś blok budulcowy C oznacza aminokwas będący analogiem aminokwasu D we wzorze 1 *Bocepreviru*, zawierającym grupę hydroksylową w α -pozycji zamiast grupy karbonylowej, przy stosunku równomolowym dipeptydu i chlorowodorku, w obecności odczynnika kondensującego, w środowisku mieszaniny chlorku metylenu, dimetyloformamidu i *N*-metylomorfoliny użytych w ilościach odpowiednio 50 ml, 10 ml i 0,669 ml / 4,46 mmoli dipeptydu i 4,46 mmoli chlorowodorku, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnieniu otrzymanego tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂ czyli prekursora *Bocepreviru* o wzorze ogólnym 2 z mieszaniny poreakcyjnej i poddaniu go utlenieniu nadmanganianem (VII) sodu stosowanym w ilości 1,8 mmoli / 1,2 mmoli tripeptydu, w obecności lodowatego kwasu octowego użytego w ilości 17,4 mmola/1,2 mmoli tripeptydu, w środowisku eteru *t*-butylowo-metylowego, 2,2,6,6-tetrametylopiperidyn-1-yl)oxylu i wody użytych w ilościach odpowiednio 10 ml, 1,9 mmoli, 4,4 ml / 1,2 mmoli tripeptydu, w temperaturze pokojowej w czasie 40 godzin i wyodrębnieniu otrzymanego tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂ z mieszaniny poreakcyjnej, **znamienny tym**, że jako odczynnik kondensujący w reakcji sprzęgania kwasu (2*R*)-2-(3-*t*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego – ureidowej pochodnej *t*-leucyny czyli bloku A, z chlorowodorkiem estru metylowego kwasu (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego – estrem metylowym pochodnej proliny czyli bloku B czyli w syntezie dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe oraz jako odczynnik kondensujący w reakcji sprzęgania dipeptydu *t*-Bur-AB-OH z chlorowodorkiem 3-amino-4-cyklobutylo-2-hydroksybutyroamidu – chlorowodorkiem bloku C czyli w syntezie tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂ stosuje się 4-tolueno-sulfonian *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowy, który w syntezie dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe stosuje się w ilości równomolowej w stosunku do ilości kwasu i ilości chlorowodorku, zaś w syntezie tripeptydu *t*-Bur-ABC-NH₂ w ilości równomolowej w stosunku do ilości dipeptydu *t*-Bur-AB-OH i ilości chlorowodorku.

2. Sposób otrzymywania (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(*N*-tert-butylkarbamilo)-3-metylo-L-walilo]-*N*-(2-cyklobutylo-1-oksamoiletylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamidu, stanowiącego lek o nazwie *Boceprevir*, o wzorze ogólnym 1 przedstawionym w zastrzeżeniu 1, w którym A, B i D mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1, polegający na reakcji sprzęgania

kwasu (2R)-2-(3-tert-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego – ureidowej pochodnej *t*-leucyny czyli bloku A, z chlorowodorkiem estru metylowego kwasu (1R,2S,5S)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego – estrem metylowym pochodnej proliny czyli bloku B, użytych w ilościach równomolowych, w obecności odczynnika kondensującego w środowisku chlorku metylenu i N-metylomorfoliny użytych w ilościach odpowiednio 50 mmoli i 7,5 mmoli / 5 mmoli kwasu i 5 mmoli chlorowodoru, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnieniu z mieszaniny reakcyjnej powstałego w tej reakcji estru metylowego dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe, poddaniu otrzymanego estru metylowego dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe hydrolizie zasadowej za pomocą wodorotlenku litu użytego w ilości 1,5 mmola na 1 mmol estru w środowisku mieszaniny równoobjętościowych ilości metanolu i tetrahydrofuranu użytej w ilości 30 ml / 4 mmole estru dipeptydu, w temperaturze pokojowej i w czasie 4 godzin, wyodrębnieniu otrzymanego w wyniku hydrolizy dipeptydu *t*-Bur-AB-OH z mieszaniny poreakcyjnej i poddaniu tego dipeptydu reakcji sprzęgania z chlorowodorkiem 3-amino-4-cyklobutylo-2-oksobutyroamidu – chlorowodorkiem bloku D, przy stosunku równomolowym dipeptydu i chlorowodoru, w obecności odczynnika kondensującego, w środowisku mieszaniny chlorku metylenu, N-metylomorfoliny i dimetyloformamidu użytych w ilościach odpowiednio 30 ml, 7,2 mmoli i 5 ml / 4,8 mmoli dipeptydu i 4,8 mmoli chlorowodoru, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnieniu otrzymanego tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂ z mieszaniny poreakcyjnej, **znamienny tym**, że jako odczynnik kondensujący w reakcji sprzęgania kwasu (2R)-2-(3-tert-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego z chlorowodorkiem estru metylowego kwasu (1R,2S,5S)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego czyli w syntezie dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe oraz jako odczynnik kondensujący w reakcji sprzęgania dipeptydu *t*-Bur-AB-OH z chlorowodorkiem 3-amino-4-cyklobutylo-2-oksobutyroamidu czyli w syntezie tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂ stosuje się 4-toluenosulfonian *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowy, który w syntezie dipeptydu *t*-Bur-AB-OMe stosuje się w ilości równomolowej w stosunku do ilości kwasu i ilości chlorowodoru, zaś w syntezie tripeptydu *t*-Bur-ABD-NH₂ w ilości równomolowej w stosunku do ilości dipeptydu *t*-Bur-AB-OH i ilości chlorowodoru.

3. Sposób otrzymywania (1R,2S,5S)-3-[N-(N-tert-butylokarbamilo)-3-metylo-L-walilo]-N-(2-cyklobutylo-1-oksamoiletylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamidu, stanowiącego lek o nazwie *Boceprevir*, o wzorze ogólnym 1 przedstawionym w zastrzeżeniu 1, w którym A, B i D mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1, z wykorzystaniem kwasu (2R)-2-(3-tert-butylo-ureido)-3,3-dimetylobutanowego – ureidowej pochodnej *t*-leucyny czyli bloku A, kwasu (1R,2S,5S)-3-(*t*-butoksykarbonylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowego – Boc chronionej pochodnej proliny czyli bloku B, trifluoroocetanu 3-amino-4-cyklobutylo-2-hydroksybutyroamidu stanowiącego trifluoroocetan bloku C prekursora *Bocepreviru* o wzorze ogólnym 2 przedstawionym w zastrzeżeniu 1, w którym A, B i C mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1, **znamienny tym**, że najpierw kwas (1R,2S,5S)-3-(*t*-butoksykarbonylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowy – Boc chronioną pochodną proliny czyli blok B, poddaje się reakcji sprzęgania z równomolową ilością trifluoroocetanu 3-amino-4-cyklobutylo-2-hydroksybutyroamidu – trifluoroocetanu bloku C, w obecności odczynnika kondensującego w postaci 4-toluenosulfonianu *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowego użytego w ilości równomolowej w stosunku do ilości kwasu i trifluoroocetanu, w środowisku chlorku metylenu, *N*-metylomorfoliny i dimetyloformamidu użytych w ilościach odpowiednio 10 ml, 1,5 mmola i 10 ml / 1 mmol kwasu i 1 mmol trifluoroocetanu, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej powstały w tej reakcji dipeptyd Boc-BC-NH₂, który poddaje się deprotekcji za pomocą kwasu trifluoroocetowego użytego w ilości 15 ml / 1 mmol dipeptydu, w środowisku chlorku metylenu użytego w ilości równomolowej w stosunku do ilości kwasu trifluoroocetowego, w temperaturze 20°C w czasie 4 godzin, odparowuje z mieszaniny poreakcyjnej rozpuszczalnik i otrzymany trifluoroocetan dipeptydu H-BC-NH₂ poddaje się reakcji sprzęgania z kwasem (2R)-2-(3-*t*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowym – ureidową pochodną *t*-leucyny czyli bloku A, stosując 1 mmol kwasu / 1 mmol trifluoroocetanu dipeptydu, w obecności czynnika kondensującego w postaci 4-toluenosulfonianu *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowego stosowanego w ilości 1 mmol / 1 mmol kwasu i 1 mmol trifluoroocetanu dipeptydu, w środowisku chlorku metylenu i *N*-metylomorfoliny użytych w ilościach odpowiednio 10 ml i 1,5 mmola / 1 mmol kwasu i 1 mmol trifluoroocetanu, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnia z mieszaniny

- poreakcyjnej otrzymany tripeptyd *t*-Bur-ABC-NH₂ czyli prekursor *Bocepreviru* o wzorze ogólnym 2, który poddaje się utlenieniu wodnym roztworem podchlorynu sodu stosowanego w ilości 1,7 mmola / 0,6 mmola prekursora *t*-Bur-ABC-NH₂, w mieszaninie toluenu i octanu etylu użytych w ilościach odpowiednio 5 ml i 2 ml / 0,6 mmola prekursora *t*-Bur-ABC-NH₂, w temperaturze 4°C w czasie 105 godzin, po czym wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej tripeptyd *t*-Bur-ABD-NH₂.
4. Sposób otrzymywania (1R,2S,5S)-3-(*N*-(*N*-*tert*-butylokarbamoylo)-3-metylo-L-walilo)-*N*-(2-cyklobutylo-1-oksamoiletylo)-6,6-dimetylo-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamidu, stanowiącego lek o nazwie *Boceprevir*, o wzorze ogólnym 1 przedstawionym w zastrzeżeniu 1, w którym A, B i D mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1, z wykorzystaniem kwasu (2R)-2-(3-*t*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowego – ureidowej pochodnej *t*-leucyny czyli bloku A, kwasu (1R,2S,5S) 2-*t*-butoksykarbonylo-6,6-dimetylo-3-azabicyklo-[3.1.0]heksano-2-karboksylowego – Boc pochodnej proliny czyli bloku B, chlorowodoru 3-amino-4-cyklobutylo-2-oksobutyroamidu – chlorowodoru bloku D, **znamienny tym**, że najpierw kwas (1R,2S,5S) 2-*tert*-butoksykarbonylo-6,6-dimetylo-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowy – Boc pochodną bloku B poddaje się reakcji sprzęgania z równomolową ilością chlorowodoru 3-amino-4-cyklobutylo-2-ketobutyroamidu – chlorowodorkiem bloku D, w obecności odczynnika kondensującego w postaci 4-toluenosulfonianu *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowego użytego w ilości równomolowej w stosunku do ilości kwasu i ilości chlorowodoru, w środowisku chlorku metylenu i *N*-metylomorfoliny użytych w ilościach odpowiednio 20 ml i 4,2 mmola / 2,8 mmola kwasu i 2,8 mmola chlorowodoru, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin, wyodrębnia z mieszaniny poreakcyjnej powstały dipeptyd Boc-BD-NH₂, który poddaje się deprotekcji za pomocą 5M roztworu chlorowodoru w metanolu, użytego w ilości 12 ml / 2,4 mmola dipeptydu, w temperaturze pokojowej w czasie 1,5 godziny, wyodrębnia otrzymany w wyniku tej reakcji chlorowodorek dipeptydu H-BD-NH₂ z mieszaniny poreakcyjnej i poddaje reakcji sprzęgania z kwasem (2R)-2-(3-*tert*-butyloureido)-3,3-dimetylobutanowym – ureidową pochodną *t*-leucyny czyli blokiem A, stosując 1,5 mmola kwasu / 1,5 mmola chlorowodoru dipeptydu, w obecności czynnika kondensującego w postaci 4-toluenosulfonianu *N*-metylo-*N*-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-yl)morfoliniowego stosowanego w ilości 1,5 mmola / 1,5 mmola kwasu i 1,5 mmola chlorowodoru dipeptydu, w środowisku chlorku metylenu i *N*-metylomorfoliny użytych w ilościach odpowiednio 20 ml i 2,25 mmola / 1,5 mmola kwasu i 1,5 mmola chlorowodoru, w temperaturze 0–20°C w czasie 20 godzin i wyodrębnia z mieszaniny poreakcyjnej otrzymany tripeptyd *t*-Bur-ABD-NH₂.