



HU000035675T2

(19) **HU****MAGYARORSZÁG****Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala**(11) Lajstromszám: **E 035 675**(13) **T2**

## EURÓPAI SZABADALOM SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA

(21) Magyar ügyszám: **E 13 869663**(22) A bejelentés napja: **2013. 12. 10.**(51) Int. Cl.: **C07H 19/10** (2006.01)**C07H 21/00** (2006.01)**C07H 1/04** (2006.01)

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

**EP 20130869663**

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

**EP 2940030 A1** **2015. 11. 04.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

**PCT/JP 13/083100**

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

**EP 2940030 B1** **2017. 06. 14.**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

**WO 14103704**

(30) Elsőbbségi adatok:

**2012287578****2012. 12. 28.****JP**

(73) Jogosult(ak):

**YAMASA CORPORATION, Choshi-shi Chiba****288-0056 (JP)**

(72) Feltaláló(k):

**YAMADA, Kohei, Choshi-shi Chiba 288-0056 (JP)**

(74) Képviselő:

**Danubia Szabadalmi és Jogi Iroda Kft.,****Budapest**

(54)

**Eljárás P1,P4-di(uridin-5')-tetrafoszfát előállítására**

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.

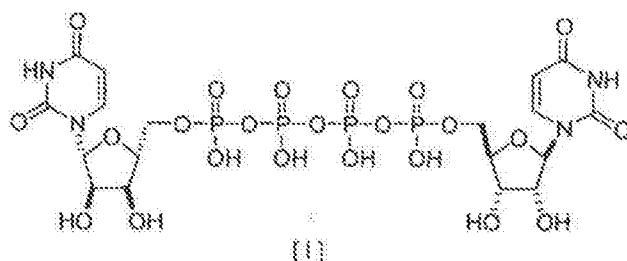
Eljárás  $P^1, P^4$ -di(uridin-5'-)-tetrafoszfát előállítására**Szakterület**

A jelen találmány  $P^1, P^4$ -di(uridin-5'-)-tetrafoszfát új hatásvéleményekkel történő előállítására vonatkozik.

**Szakirodalmi háttér**

Az alábbi [1] képlettel leírt  $P^1, P^4$ -di(uridin-5'-)-tetrafoszfátot (a továbbiakban "UP<sub>4</sub>U" rövidítéssel jelöljük) vagy ennek sóját szárazsággal járó szaruhártya- és kötőhártyagyulladás epitélium rendellenesség elleni gyógyhatású szerként használják, továbbá ez egy köpetfritést kiváltó hatású vegyület, így megfontolható köpetfritőként vagy tüdőgyulladás elleni gyógyhatású szerként történő fejlesztése.

Hagyományosan az UP<sub>4</sub>U szintetizálására alkalmas eljárásról leírtak egy olyan eljárást, amelyben 5'-trifoszforsav (UTP) dehidratációs kondenzálásával előállított 5'-gyűrűs trifoszforsavat reagáltatnak uridin-5'-monofoszforsavval (UMP) (1. nem szabadalmi dokumentum) és egy erre vonatkozó javított eljárást (1. szabadalmi dokumentum).

**Idézetek listája****Szabadalmi dokumentumok**

1. szabadalmi dokumentum: WO2008/012949 A
2. szabadalmi dokumentum: WO2008/024169 A

**Nem szabadalmi dokumentumok**

1. nem szabadalmi dokumentum: Bioorg. & Medicinal Chemistry Letters, 11, 157-160 (2001),
2. nem szabadalmi dokumentum: Org. Biomol. Chem., 2011, No. 9, 730-738 (2011)

Shaver és munkatársai [Purinergic Signalling, 1, 183-191 (2005)] leírják a dinukleozidok szerkezeti-aktivitás összefüggését.

**A találmány összefoglalása****Műszaki probléma**

Azonban a fenti dokumentumokban leírt technika állása helyet hagyott a következő pontokban szereplő javított eljárásnak.

Először is, az 1. szabadalmi dokumentum szerinti eljárással az UP<sub>4</sub>U laboratóriumi szinten 80% vagy ennél nagyobb magas kitermeléssel szintetizálható, de az eljárás ipari tömegtermelésben való alkalmazása problémákat hordoz magában.

Közelebbről, az 1. szabadalmi dokumentum szerinti eljárásban az UTP kiindulási anyagot egy tercier aminnal, például tri-n-butil-aminnal alkotott só formájában kell alkalmazni az 5'-gyűrűs trifoszforsav 5'-UTP-ből történő előállítására irányuló reakció végrehajtásához. Ezért először egy olyan eljárást kell alkalmazni, amelyben egy UTP-trinátriumsót ioncserélő oszlopkromatográfiával szabad UTP-vé alakítják, majd egy tercier

aminnal sőt képeznek. Azonban, ahogy ezt az alábbi vizsgálati példák bizonyítják, a szabad UTP egy nagyon instabil anyag, tehát kiindulási anyagként nagyon nehéz szabad UTP-t használni ipari tömegtermelésben.

Másodszor, az 5'-gyűrűs trifoszforsav UTP-ből történő hatékony szintetizálásához az UTP tri-n-butil-amin-sóját közvetlenül a reakciót megelőzően dehidratált állapotban kell tartani. Azonban az alábbiakban bemutatásra kerülő összehasonlító vizsgálat azt is igazolta, hogy ipari tömegtermelésben, amikor az UTP tri-n-butil-amin-sóját azeotróposan dehidratálják, bekövetkezik az UTP hőbomlása, ezáltal az UTP tisztasága csökken, és ennek következtében a szintézis hatékonysága is csökken.

Ahogy fentebb leírtuk, nem mondható, hogy az 1. szabadalmi dokumentum szerinti eljárás, amelyben az UTP-t kiindulási anyagként használják, optimális lenne az  $UP_4U$  ipari termelésben történő előállításához. Ezért a jelen találmány tárgya olyan új előállítási eljárás kifejlesztése, amellyel elkerülhető a szintézis hatékonyságának a kiindulási anyag bomlása miatt bekövetkező csökkenése uridin-5'-gyűrűs trifoszforsav szintetizálásánál, ahol nem alkalmazunk szabad UTP-t vagy elkerüljük az UTP-só dehidratálását.

#### A probléma megoldása

Az 1. szabadalmi dokumentumban leírt szintéziseljárásban a problémák elkerülésére alkalmas eljárásként a következő A és B pontban bemutatott következő két eljárás fontolható meg vagy ismert.

(A) Eljárás  $UP_4U$  szintetizálására kiindulási anyagként UMP és nem UTP alkalmazásával, a reakciórendszerben az UTP UMP-ből történő előállításával, ezután az 1. szabadalmi dokumentum szerinti eljárás alkalmazásával tisztítás nélkül (a továbbiakban "egyetlen edényben végzett szintéziseljárás").

(B) Eljárás  $UP_4U$  szintetizálására pirofoszforsav imidazollal végzett aktiválásával diimidazolil-pirofoszfát előállításához, és ennek UMP-vel végzett kondenzálásával (a továbbiakban "régí diimidazolil-pirofoszfátos eljárás"-nak nevezzük, 2. szabadalmi dokumentum, 2. nem szabadalmi dokumentum).

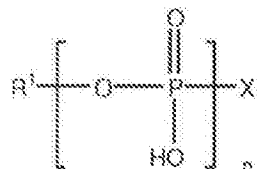
Azonban mind az egyetlen edényben végzett szintéziseljárásban, mind a régí diimidazolil-pirofoszfátos eljárásban az  $UP_4U$  szintézisreakciójának oldószereként egy szerves oldószert, például dimetilformamidot (DMF) alkalmaztak vízmentes környezetben. Másrészt, a reakcióban kiindulási anyagokként használt UMP, UTP, pirofoszforsav és hasonlók mindegyike nagymértékben hidrofíl vegyület, ezért ezeket a kiindulási anyagokat mindegyik eljárásban dehidratálási lépésnek kell alávetni a reakció végrehajtásához. Különösen a pirofoszfát jelent problémát, mivel szerves oldószerben való oldhatósága gyenge, kezelése is óvatosságot igényel és hasonlók.

A jelen feltalálók szintén tanulmányozták a fenti két javított szintéziseljárást. Először is, amikor az egyetlen edényben végzett szintéziseljárást alaposan megvizsgáltuk, azt találtuk, hogy  $UP_4U$  céltermék kitermelése nagymértékben, körülbelül 40%-ra csökkent, ahogy ez az alábbiakban bemutatott példákban látható. Ráadásul, amikor az 1. szabadalmi dokumentum szerinti eljárást egyetlen edényben végrehajtott szintéziseljárásként végeztük, különböző melléktermékek képződtek, tehát kiderült, hogy az elválasztáshoz oszlopkromatográfiával végzett bonyolult tisztításra van szükség.

Ezután alaposan megvizsgáltuk a régí diimidazolil-pirofoszfátos eljárást is. Ennek eredményeképpen arra az új felismerésre jutottunk, hogy a régí diimidazolil-pirofoszfátos eljárásban is sok melléktermék képződik, és az  $UP_4U$  céltermék kitermelése az UMP-hez viszonyítva messze van a magasnak nevezhetőtől, ahogy ezt az alábbi példákban mutatjuk. Különösen világossá vált, hogy sem az egyetlen edényben végrehajtott eljárás, sem a régí diimidazolil-pirofoszfátos eljárás nem nevezhető az  $UP_4U$  ipari tömegtermelésre alkalmas szintéziseljárásnak.

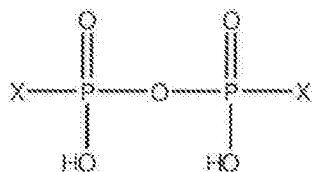
Ezért jelen feltalálók mélyenható vizsgálatokat végeztünk az  $UP_4U$  ipari tömegtermelésére alkalmas hatékony szintézisének kidolgozására, és ennek eredményeként azt találtuk, hogy egy egyszerű eljárással, amelynek során (a) uridin-5'-difoszforsav (UDP), UMP vagy egy pirofoszforsav és egy imidazol, benzimidazol és 1,2,4-triazol csoportjából kiválasztott, adott esetekben egy szubsztituenssel szubsztituált vegyület kondenzálásával szintetizált foszforsav-aktiváló vegyület és (b) egy UMP, UDP, UTP és pirofoszforsav vagy ennek sója (kivéve a szabad UTP-t) csoportjából kiválasztott foszforsav-vegyület kombinálásával és a vegyületek vízben vagy hidrophil szerves oldószerben, katalizátorként egy vas(II)-ion, vas(III)-ion, háromértékű alumíniumion, háromértékű lantanion és háromértékű cériumion csoportjából kiválasztott fémion jelenlétében végzett reagáltatásával elkerülhető a szabad UTP alkalmazása és az UTP-só dehidratálási művelete, és az  $UP_4U$  nagy kitermeléssel szintetizálható kevesebb melléktermék képződése mellett. A jelen találmányt ezen felismerés alapján valósítottuk meg.

Közelebbről, a jelen találmánnyal eljárást bocsátunk rendelkezésre  $P^1, P^1$ -di(uridin-5'-)-tetrafoszfát előállítására, amelynek során egy alábbi [II] vagy [III] képlettel leírt foszforsav-aktiváló vegyületet reagáltatunk egy UMP, UDP, UTP és pirofoszforsav vagy ennek sója (kivéve a szabad UTP-t) csoportjából kiválasztott foszforsav-vegyülettel, vízben vagy egy hidrophil szerves oldószerben, egy vas(II)-ion, vas(III)-ion, háromértékű alumíniumion, háromértékű lantanion és háromértékű cériumion csoportjából kiválasztott fémion jelenlétében.



[ II ]

ahol  $R^1$  jelentése uridilcsoport, amely az 5'-helyzetben kapcsolódik; X jelentése heterociklusos csoport imidazolilcsoport, benzimidazolil-csoport és 1,2,4-triazolilcsoport közül kiválasztva; és n értéke egy egész szám, mégpedig 1 vagy 2.



[ III ]

ahol X jelentése heterociklusos csoport imidazolilcsoport, benzimidazolil-csoport és 1,2,4-triazolilcsoport közül kiválasztva.

#### A találmány előnyös hatásai

A jelen találmány szerinti eljárással az  $UP_4U$  magas kitermeléssel szintetizálható, miközben elkerüljük a szabad UTP alkalmazását és az UTP-só dehidratálásának műveletét. A jelen találmány szerinti eljárásban szinte egyáltalán nem képződik melléktermék, ezért a szintetizált  $UP_4U$  tisztítása könnyű. Továbbá a reakciót hidrophil körülmények között végezzük, ezzel elkerülünk egy bonyolult dehidratálási lépést. Közelebbről, a jelen találmány szerinti előállítási eljárás rendkívül alkalmas  $UP_4U$  ipari méretekben történő szintetizálására.

### A rajzok rövid ismertetése

Az 1. ábrán egy reakciókeverék termékének analízise céljából készített HPLC felvétel látható, ahol az  $UP_4U$ -t a jelen találmány szerinti eljárással állítottuk elő. Az ábrán a 10. csúcs szemlélteti az  $UP_4U$  célterméket és a 6. csúcs a UDP kiindulási anyagot.

A 2. ábrán egy reakciókeverék termékének analízise céljából készített HPLC felvétel látható, ahol az  $UP_4U$ -t egyetlen edényben végzett szintéziseljárással szintetizáltuk. Az ábrán a 19. csúcs szemlélteti az  $UP_4U$  célterméket és az 5. csúcs a UMP kiindulási anyagot.

A 3. ábrán egy reakciókeverék termékének analízise céljából készített HPLC felvétel látható, ahol az  $UP_4U$ -t a jelen találmány szerinti eljárással állítottuk elő. Az ábrán a 16. csúcs szemlélteti az  $UP_4U$  célterméket és a 6. csúcs az UMP kiindulási anyagot.

A 4. ábrán egy reakciókeverék termékének analízise céljából készített HPLC felvétel látható, ahol az  $UP_4U$ -t a régi diimidazolil-pirofoszfátos eljárással szintetizáltuk (katalizátor nélkül). Az ábrán a 17. csúcs szemlélteti az  $UP_4U$  célterméket és az 5. csúcs az UMP kiindulási anyagot.

Az 5. ábrán egy reakciókeverék termékének analízise céljából készített HPLC felvétel látható, ahol az  $UP_4U$ -t a régi diimidazolil-pirofoszfátos eljárással szintetizáltuk ( $ZnCl_2$  katalizátor). Az ábrán a 16. csúcs szemlélteti az  $UP_4U$  célterméket és az 5. csúcs az UMP kiindulási anyagot.

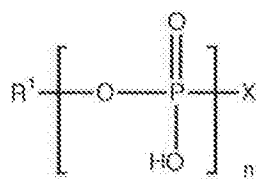
A 6. ábra egy reakciókeverék termékének analízise céljából készített HPLC felvétel látható, ahol az  $UP_4U$ -t a régi diimidazolil-pirofoszfátos eljárással szintetizáltuk (tetrazol katalizátor). Az ábrán a 20. csúcs szemlélteti az  $UP_4U$  célterméket és az 5. csúcs a UMP kiindulási anyagot.

### A megvalósítási módok ismertetése

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a jelen találmány megvalósítási módját.

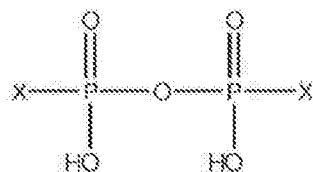
#### <Foszforsav-aktiváló vegyület>

A jelen találmány szerinti megoldásban használt foszforsav-aktiváló vegyület a [II] vagy [III] képlettel leírt vegyület, és ezt UMP, UDP vagy pirofoszforsav adott esetben egy szubsztituenszt tartalmazó imidazollal, benzimidazollal vagy 1,2,4-triazollal végzett kondenzálásával szintetizáljuk.



[II]

ahol  $R^1$  jelentése uridilcsoport, amely az 5'-helyzetben kapcsolódik; X jelentése heterociklusos csoport imidazolilcsoport, benzimidazolil-csoport és 1,2,4-triazolilcsoport közül kiválasztva; és n értéke egy egész szám, mégpedig 1 vagy 2.



[III]

ahol X jelentése heterociklusos csoport imidazolilcsoport, benzimidazolil-csoport és 1,2,4-triazolilcsoport közül kiválasztva.

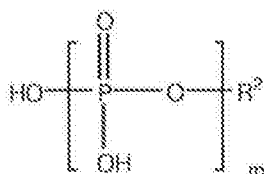
Az X jelű heterociklusos szubsztituens egy imidazolilcsoportot, egy benzimidazolil-csoportot, egy 1,2,4-triazolilcsoportot és hasonlókat foglal magában. Ezen heterociklusos csoportoknak lehet egy szubsztituense a heterociklusos csoportban, amely szubsztituens például  $C_{1-6}$  alkilcsoportokat, nitrocsoportokat, cianocsoportokat és hasonlókat foglal magában.

A fent elírt foszforsav-aktiváló vegyület közelebbről UDP-imidazolidot, UDP-triazolidot, UMP-imidazolidot, dimidazolid-pirofoszfátot és hasonlókat foglal magában, és ezek a vegyületek ismert eljárással állíthatók elő [Nucleic Acids Research, 4, 2843 (1977), Journal of American Chemical Society, 126, 9548 (2004)].

Az  $UP_nU$  szintézise során a foszforsav-aktiváló vegyület, például UDP-imidazolid, UDP-triazolid, UMP-imidazolid vagy dimidazolid-pirofoszfát keverékét vagy koncentrált oldatát használhatjuk önmagában vagy ha szükséges, tisztítás után.

#### <Foszforsav-vegyület>

A jelen találmány szerinti foszforsav-vegyület egy alábbi (IV) képlettel leírt vegyület vagy ennek sója, és különösen az UMP-t, az UDP-t, az UTP-t, egy pirofoszforsavat és ezek sóit foglalja magában, kivéve a szabad UTP-t.



[ IV ]

ahol  $R^2$  jelentése egy uridilcsoport, amely a hidrogénatomhoz vagy az 5'-helyzethez kötődik; és m értéke egész szám, mégpedig 1-3.

A foszforsav-vegyület használható alkálifémsó formában, ilyenek a nátrium és a kálium, tercier ammóniumsó formában, mint a trietilammónium és tributilammónium, és kvaterner ammóniumsó formában, mint a tetraetilammóniumsó és a tetrabutilammóniumsó.

#### <Kiindulási vegyületek kombinációja>

A kiindulási vegyületek, a foszforsav-aktiváló vegyület és a fent leírt foszforsav-vegyület kombinációja jól meghatározható, és előnyös a következő kombinációk használata.

1. Kombináció: UDP-aktiváló vegyület és UDP vagy UDP-só kombinációja
2. Kombináció: UMP-aktiváló vegyület és UTP-só kombinációja
3. Kombináció: UMP-aktiváló vegyület és pirofoszforsav vagy pirofoszfát kombinációja
4. Kombináció: pirofoszforsav-aktiváló vegyület és UMP vagy UMP-só kombinációja.

Bármelyik kombinációban előnyös, ha a kondenzációs reakcióban a foszforsav-aktiváló vegyület és a foszforsav-vegyület molaránya 1:10 – 10:1 tartományba van beállítva, amennyiben az  $UP_nU$  kitermelése javul. A molarány például a következő:

- (1) A fenti 1. kombinációban a molarány 3:8, 4:7, 5:6, 6:5, 7:4, 8:3, 9:2 vagy 10:1 egyike,
- (2) a fenti 2. kombinációban a molarány 1:10, 2:9, 3:8, 4:7, 5:6, 6:5, 7:4 vagy 8:3 egyike,

(3) a fenti 3. kombinációban a molarány 4:7, 5:6, 6:5, 7:4, 8:3, 9:2 vagy 10:1 egyike, továbbá,

(4) a fenti 4. kombinációban a molarány 4:7, 5:6, 6:5, 7:4, 8:3, 9:2 vagy 10:1 egyike, és

két fentebb példaként bemutatott számszerű érték tartományán belül is lehet.

#### <Fémion>

A jelen találmány szerinti megoldásban használt fémiont egy, a cél-fémiont tartalmazó fémsó formájában adjuk egy oldathoz, ezáltal a fémsó a vízben vagy az alkalmazott hidrofil szerves oldószerben fémionná válik, és hozzáférhetővé válik a reakciórendszer számára. A fémsó fajtáját tekintve javasolható egy fém-halogenid, egy szervetlen fémsó, egy szerves fémsó vagy hasonló. Előnyösen alkalmazhatók továbbá például a következők: (i) fém-halogenidként például ferro-klorid, ferri-klorid, ferri-bromid, alumínium-triklorid, cérium-triklorid, lantán-triklorid és hasonló, (ii) szervetlen fémsóként például egy (kétiértékű) vas, (háromértékű) vas, alumínium, cérium és lantán közül kiválasztott fém szervetlen sói, például szulfát-, nitrát-, perklórsav-sók és hasonló, és (iii) szerves fémsóként például egy (kétiértékű) vas, (háromértékű) vas, alumínium, cérium és lantán közül kiválasztott fém trifluormetánszulfonát-, acetát-, trifluoracetát-, citrátsói és hasonló, amennyiben az  $UP_4U$  kitermelése javul. Ezek közül a szintézis kitermelése és a könnyű kezelhetőség szempontjából előnyös a ferri-só és különösen előnyös a ferri-klorid. Fémsóként alkalmazható anhidrid vagy hidrid. Azonban a foszforsav-aktiváló vegyület és foszforsav-vegyület kombinációi közül, különösen a 4. kombináció esetében különösen előnyös vas(III)-ion, háromértékű alumíniumion vagy hasonló alkalmazása.

Az  $UP_4U$  kitermelésének javítása céljából a fémsót, amely egy fémion forrás, a reakcióban használt foszforsav-vegyület teljes molszáma vonatkoztatva előnyösen 0,001 – 10-szeres mólnyi mennyiségben használjuk, és különösen előnyösen 0,001 – 1-szeres mólnyi mennyiségben használjuk. Ezen fémsó például 0,001-szeres, 0,005-szörös, 0,01-szeres, 0,05-szörös, 0,1-szeres, 0,5-szörös és 1-szeres mólnyi mennyiség bármelyikében használjuk, továbbá az itt példaként megadott bármelyik két számszerű értéken belül is lehet.

#### <A kondenzációs reakció és a tisztítás körülményei>

A foszforsav-aktiváló vegyület és a foszforsav-vegyület kondenzációs reakcióját a jelen találmány szerinti megoldásban oldószerként víz vagy egy hidrofil szerves oldószer alkalmazásával végezzük. A szintézis kitermelése és könnyű kezelhetősége szempontjából hidrofil szerves oldószerként hat vagy ennél kisebb szénatomszámú alkoholok használhatók, ilyenek például a metanol és az etanol, a ketonok, például az acetone, az éterek, például a dioxán, a nitrilek, például az acetonitril és az amidek, például a dimetilformamid.

A jelen kondenzációs reakcióban a pH előnyösen 7 vagy kevesebb, és különösen előnyösen 1-4 körüli, ami javítja az  $UP_4U$  kitermelését. A kondenzációs reakcióban a hőmérséklet előnyösen  $0^{\circ}\text{C}$  –  $60^{\circ}\text{C}$ , ami szintén javítja az  $UP_4U$  kitermelését. A fenti kiindulási vegyületek kombinálásánál a reakcióhőmérséklet különösen előnyösen a  $20$ – $30^{\circ}\text{C}$  az 1. kombináció – 3. kombináció esetében, és a reakcióhőmérséklet különösen előnyösen  $0$ – $20^{\circ}\text{C}$  a 4. kombináció esetében. Ezen kondenzációs reakció időtartama előnyösen 1-36 óra vagy ekörüli, és a kondenzációs reakció szükséges és elégséges végrehajtása céljából különösen előnyösen 2-20 óra.

A kondenzációs reakció befejeződése után a nukleotid izolálására és tisztítására általánosan használt eljárások (például kristályosítási eljárás, ioncserélő oszlopkromatográfia, adszorpciós oszlopkromatográfia, aktív szén oszlopkromatográfia és hasonló) megfelelően kombinálhatók, az így előállított  $UP_4U$  elválasztható és tisztítható, továbbá szükséges esetben só formában is rendelkezésre bocsátható.

Az ioncserélő oszlopkromatográfiában ioncserélő gyantaként használható egy erősen bázisos anioncserélő gyanta (például Amberlite IRA 402 [gyártó: Rohm & Haas], Diaion PA-312 vagy Diaion SA-11A

[gyártó: Mitsubishi Chemical Corporation]), egy gyengén bázisos ioncserélő gyanta (például Amberlite IRA 67 [gyártó: Rohm & Haas] vagy Diaion WA-30 [gyártó: Mitsubishi Chemical Corporation]), egy erősen savas kationcserélő gyanta (például Diaion PK-216 [gyártó: Mitsubishi Chemical Corporation]), egy gyengén bázisos kationcserélő gyanta (például Diaion WK-30 [gyártó: Mitsubishi Chemical Corporation]) vagy hasonló.

A használt aktív szén lehet kromatográfiás célokra alkalmas örölt vagy granulált aktív szén, ilyen például a kereskedelemben a Wako Pure Chemical Industries, Ltd.-től, a Futamura Chemical Co. Ltd.-től vagy hasonlóktól beszerezhető aktív szén.

A kristályosítás végezhető ismert eljárással, és a kristályt úgy nyerjük ki, hogy a kapott  $UP_4U$ -hoz vagy sójához hidrophil szerves oldószert adunk a kristályok kicsapása céljából. Az alkalmazott hidrophil szerves oldószerek például alkoholok, amelyek hat vagy ennél kevesebb szénatomosak, mint a metanol és etanol, ketonok, mint az acetone, éterek, mint a dioxán, nitrilek, mint az acetonitril, amidok, mint a dimetilformamid és hasonló. Előnyösek az alkoholok, továbbá különösen előnyös az etanol.

#### <A jelen találmány hatása>

Ahogy fentebb ismertettük, a jelen találmány szerinti megoldásban (a) uridin-5'-difoszforsav (UDP), UMP vagy egy pirofoszforsav és egy imidazol, benzimidazol és 1,2,4-triazol csoportjából kiválasztott, adott esetben egy szubsztituenssel szubsztituált vegyület kondenzálásával szintetizált foszforsav-aktiváló vegyület és (b) egy UMP, UDP, UTP és pirofoszforsav vagy ennek sója (kivéve a szabad UTP-t) csoportjából kiválasztott foszforsav-vegyület kombinálásával, és a vegyületek vízben vagy egy hidrophil szerves oldószerben, katalizátorként egy vas(II)-ion, vas(III)-ion, háromértékű alumíniumion, háromértékű lantanion és háromértékű cériumion csoportjából kiválasztott fémion jelenlétében történő reagáltatásával végzett eljárást alkalmazunk, ilyen módon az  $UP_4U$  ipari tömegtermelése végrehajtható egy egyszerű eljárással, ahogy ezt az alábbi példákban bemutatjuk.

Másrészt, ahogy ezt fentebb bemutattuk, az 1. szabadalmi dokumentum szerinti ismert eljárással az  $UP_4U$  laboratóriumi méretekben 80% vagy ennél nagyobb kitermeléssel szintetizálható, de problémák merülnek fel ennek az eljárásnak ipari méretekben történő végrehajtásánál. Közelebbről, az 1. szabadalmi dokumentum szerinti eljárásban egy tercier amin, például tri-n-butil-amin-só formájú UTP kiindulási anyag alkalmazására van szükség az uridin-5'-gyűrűs trifoszfáttal végzett reakcióban. Ezért először végre kell hajtani egy olyan eljárást, amelyben az UTP trinátriumsóját ioncserélő oszlopkromatográfiával szabad UTP-vé alakítják, majd egy tercier aminnal előállítják a sót. Azonban, ahogy ezt az alábbiakban bemutatásra kerülő vizsgálati példákban bebizonyítjuk, a szabad UTP egy nagyon instabil anyag, és ezért problémát jelent a szabad UTP kiindulási anyagként való alkalmazása ipari tömegtermelésben. Továbbá az uridin-5'-gyűrűs trifoszfátjának előállítására szolgáló hatékony szintézisreakcióhoz az UTP tri-n-butil-amin-sóját dehidratált állapotban kell tartani közvetlenül a reakció előtt. Azonban, ahogy ez az alábbiakban bemutatásra kerülő összehasonlító vizsgálatból látható, az ipari méretekben végzett eljárásban az UTP hőbomlást szenved, amikor az UTP tri-n-butil-amin-sóját azeotróposan dehidratáljuk, így az UTP tisztasága csökken, következésképp a szintézis hatékonysága is csökken.

A 2. szabadalmi dokumentum szerinti és a 2. nem szabadalmi dokumentum szerinti eljárásban az  $UP_4U$ -t a szabad UTP alkalmazására vonatkozó lépés nélkül tudták szintetizálni, de az UMP-re vonatkoztatott kitermelés lényegesen kisebb volt, ahogy ezt az alábbi összehasonlító példákban bemutatjuk. Ráadásul sok melléktermék képződött, és ez az eljárás nem nevezhető nagyipari méretekben történő előállításra alkalmas eljárásnak.

Másrészt a jelen találmány szerinti eljárásban nincs szükség szabad UTP használatára, mivel a kiindulási anyag UDP vagy UMP, továbbá az uridin-5'-gyűrűs trifoszfát szintézisének az UTP-só dehidratálási művelete is elkerülhető, és így a szintézisnek a kiindulási anyagok bomlásából következő hatékonyságcsökkenése elkerülhető, ahogy ezt az alábbi példákban bemutatjuk. Továbbá nincs szükség az UTP tri-n-butil-amin-sójának azeotrópos dehidratálására, az UTP nem szenved hőbomlást, az UTP tisztasága nem csökken és nem képződnek szükségtelen melléktermékek, ahogy ezt az alábbi példákban bemutatjuk. Ezért a jelen találmány szerinti előállítási eljárás rendkívül alkalmas az  $UP_4U$  ipari méretekben történő szintézisére.

A jelen találmány szerinti megoldásban előnyös, ha a foszforsav-aktiváló vegyület UDP-imidazolid, és a foszforsav-vegyület UDP vagy egy UDP-só. Ennek oka, hogy ebben az esetben az  $UP_4U$  szintézise magas kitermeléssel végezhető, miközben elkerüljük a szabad UTP alkalmazását és az UTP-só dehidratálását, amely nem alkalmas ipari méretekben történő előállításra, ahogy ezt az alábbiakban bemutatott példákban bizonyítjuk.

Ezen túlmenően a jelen találmány szerinti megoldásban előnyös, hogy a foszforsav-aktiváló vegyület UMP-imidazolid, és a foszforsav-vegyület UTP vagy egy UTP-só. Az  $UP_4U$  szintézise ebben az esetben is magas kitermeléssel végezhető, miközben elkerüljük szabad UTP alkalmazását és az UTP-só dehidratálását, amelyek nem alkalmazhatók ipari méretű eljárásban, ahogy ezt az alábbiakban bemutatott példákban bizonyítjuk.

Ezen túlmenően a jelen találmány szerinti megoldásban a foszforsav-aktiváló vegyület előnyösen UMP-imidazolid, és a foszforsav-vegyület egy pirofoszforsav vagy egy pirofoszforsav-só. Az  $UP_4U$  szintézise ebben az esetben is magas kitermeléssel végezhető, miközben elkerüljük a szabad UTP alkalmazását és az UTP-só dehidratálását, amelyek nem alkalmazhatók ipari méretű eljárásban, ahogy ezt az alábbiakban bemutatott példákban bizonyítjuk.

Ezen túlmenően a jelen találmány szerinti megoldásban a foszforsav-aktiváló vegyület előnyösen diimidazolid-pirofoszfát, és a foszforsav-vegyület UMP vagy egy UMP-só. Az  $UP_4U$  szintézise ebben az esetben is hatékonyan végrehajtható, miközben elkerüljük szabad UTP alkalmazását és az UTP-só dehidratálását, amelyek nem alkalmazhatók ipari méretű eljárásban, ahogy ezt az alábbi példákban bizonyítjuk.

Ezen túlmenően a jelen találmány szerinti megoldásban a fémiont előnyösen a következő csoportból választjuk: vas(II)-ion, vas(III)-ion és alumíniumion. Különösen abban az esetben, amikor a foszforsav-aktiváló vegyület diimidazolid-pirofoszfát és a foszforsav-vegyület szabad UMP vagy egy UMP-só, előnyös, ha a fémiont vas(III)-ion és alumíniumion közül választjuk. Az  $UP_4U$  szintézise ebben az esetben is hatékonyan végezhető, összehasonlítva más fémion alkalmazásának esetével, ahogy ezt az alábbiakban bemutatásra kerülő összehasonlító példákban bizonyítjuk.

Ezen túlmenően a jelen találmány szerinti megoldásban előnyös, hogy a fémiont só formában választjuk be, amely sóforma a fém kloridja, bromidja, nitrátja, szulfátja és acetátja közül van kiválasztva. Az  $UP_4U$  szintézise ebben az esetben is hatékonyan végezhető, ahogy ezt alább bizonyítjuk.

A jelen találmány megvalósítási módjait fentebb ismertettük, ezek a jelen találmány szemléltetését szolgálják, és a fentiekől eltérő egyéb különböző megoldások is kidolgozhatók.

#### Példák

Az alábbiakban a jelen találmányt példák útján részletesen ismeretjük, azonban a jelen találmány nem korlátozódik a példákban foglaltakra.

(1. Példa) 1. Kombináció (1. rész): UDP-imidazolid (ahol a (II) képletben  $R^1 = 5'$ -uridil,  $X =$  imidazolid,  $n = 2$ ) és UDP-nátriumsó (ahol a (IV) képletben  $R^2 = 5'$ -uridil,  $m = 2$ ) reakciója

Dimetilacetamidot (6,0 ml) adtunk UDP-tributil-amin-só 0,32 mol/l-es vizes oldatához (1,26 ml, 4,0 mmol), és a keveréket négyszer azeotrópos dehidratálásnak vetettük alá. A visszamaradó anyagot dimetilacetamidban (6,0 ml) oldottuk, és ehhez karbonildüimidazolt (1,95 g, 12,0 mmol) adtunk, majd a keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A reakciókeverékhez jeges hűtés közben vizet (0,2 ml) adtunk, majd cseppenként 0,5 mol/l-es vizes sósavoldatot (12,0 ml) adtunk hozzá (pH 7,0). A reakciókeveréket csökkentett nyomáson koncentráva UDP-imidazolid-oldatot állítottunk elő.

Vizes UDP nátrium-oldatot (2,0 mmol, 2,1 ml) adtunk jeges hűtés közben az UDP-imidazolid-oldathoz, majd ehhez 2 mol/l-es vizes sósavoldatot adtunk, így pH 4,9 kémhatású oldatkeveréket állítottunk elő. 1 mol/l-es vizes ferri-klorid-oldatot (1,5 mmol, 1,5 ml) adtunk hozzá jeges hűtés közben, majd ehhez 2 mol/l-es vizes sósavoldatot adtunk, így pH 1,6 kémhatású oldatkeveréket állítottunk elő, és az oldatkeveréket 25°C-on 3 órán át kevertük. A reakciókeveréket vizes 6 mol/l-es nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával pH 12 értékre beállítottuk, és szobahőmérsékleten 30 percig kevertük. A reakciókeveréket 2 mol/l-es sósavoldat hozzáadásával pH 7,6 értékre beállítottuk. A képződött reakciókeveréken mennyiségi meghatározást végeztünk HPLC analízissel, és az  $UP_4U$  szintézis kitermelése a számítás szerint 87%.

A keveréket 10 ml-re koncentráltuk, és nátrium-hidrogén-foszfát hozzáadásával (4,2 mmol) oldottuk, így vas-foszfát vált ki. A szuszpenziót 4°C-on egy éjszakán át állni hagytuk, majd a csapadékot centrifugálással eltávolítottuk. A felülúszót pH 2,5-re beállítottuk, majd 30 ml oldattérfogatra beállítottuk, így oszlopon történő adszorbeálásra alkalmas oldatot állítottunk elő.

Az oszlopon történő adszorbeálásra alkalmas oldat sótalanítását aktív szén oszlopkromatográfiával végeztük (20 ml gyantatérfogat), és az így képződött kinyert oldatot pH 7-re beállítottuk és bepároltuk, majd membránszűrésnek vetettük alá. A visszamaradó anyagot tovább koncentráltuk, és a visszamaradó anyaghoz cseppenként etanolt adtunk, majd szobahőmérsékleten kristályosítottuk egy éjszakán át. A kristályokat szűrtük és 50°C-on 3 órán át vákuumban szárítottuk, így 2,12 g  $UP_4U$ -t kapunk (kitermelés 75% tetrahidrát formában).

**(2. Példa) 1. Kombináció (2. Rész):** UDP-imidazolid (ahol a (II) képletben  $R^1 = 5'$ -uridil,  $X =$  imidazolil,  $n = 2$ ) és UDP-nátriumsó (ahol a (IV) képletben  $R^2 = 5'$ -uridil,  $m = 2$ ) reakciója

5,64 mol/l-es imidazol-dimetilacetamid-oldatot (0,5 ml) adtunk 0,94 mol/l-es vizes UDP-nátrium-oldathoz (1,0 ml), szobahőmérsékleten *N,N*-diizopropilkarbodiimidet (0,73 ml, 4,7 mmol) adtunk hozzá, és szobahőmérsékleten 5 órán át, majd 50°C-on 2 órán át kevertük, így UDP és UDP-imidazolid keverékét állítottuk elő.

2 mol/l-es vizes sósavoldatot adtunk hozzá jeges hűtés közben, így pH 5,3 kémhatású oldatkeveréket állítottunk elő. Ezután 1 mol/l-es vizes ferri-klorid-oldatot (0,24 mmol, 0,24 ml), majd 2 mol/l-es vizes sósavoldatot adtunk hozzá, így pH 1,9 kémhatású oldatkeveréket állítottunk elő, és az oldatkeveréket 25°C-on 16 órán át kevertük. A képződött reakciókeveréken HPLC analízissel mennyiségi meghatározást végeztünk, és kiszámítottuk az  $UP_4U$  kitermelését, amely 63%.

**(3. Példa) 1. Kombináció (3. Rész):** UDP-imidazolid (ahol a (II) képletben  $R^1 = 5'$ -uridil,  $X =$  imidazolil,  $n = 2$ ) és UDP-nátriumsó (ahol a (IV) képletben  $R^2 = 5'$ -uridil,  $m = 2$ ) reakciója

Propionitrilt (3,0 ml) adtunk UDP-tributil-amin-só 0,17 mol/l-es vizes oldatához (11,8 ml, 2,0 mmol), és a keveréket négyszer azeotrópos dehidratálásnak vetettük alá. A visszamaradó anyagot propionitrilben (3,0 ml) oldottuk. Ezt az oldatot cseppenként 1,1'-karbonildüimidazol (0,97 g, 6,0 mmol) propionitril (2,0 ml) szuszpen-

zióhoz adtuk. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 30 percig kevertük, majd csökkentett nyomáson bepároltuk, így UDP-imidazolid-oldatot állítottunk elő.

Az UDP-dinátriumsót (0,53 g, 1,0 mmol) jeges hűtés közben az UDP-imidazolid-oldathoz adtuk, és az oldatkeverék kémhatását 6 mol/l-es vizes sósavoldattal pH 3,9-re beállítottuk. Ezután 1 mol/l-es vizes ferri-klorid-oldatot (15  $\mu$ l, 0,02 mmol) adtunk hozzá, és az oldatkeveréket 10°C-on 27 órán át kevertük. A reakciókeverék kémhatását 7,5 mol/l-es vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával pH 10 értékre beállítottuk, majd 1 órán át jeges hűtés közben kevertük. A reakciókeverékhez 10 ml etanolt adtunk jeges hűtés közben, és a keveréket 4°C-on egy éjszakán át állni hagytuk. A csapadékot összegyűjtöttük és pH 7,5 kémhatású 20 ml vizes oldattá feldolgoztuk, majd a vizes oldatot HPLC analízissel mennyiségi meghatározásnak vetettük alá, és kiszámítottuk az UP<sub>4</sub>U kitermelését, amely 94%. Közelebbről, megállapítottuk, hogy a reakció még akkor is jól haladt, amikor az alkalmazott ferri-klorid katalizátor mennyiségét nagymértékben csökkentettük.

**(4. Példa) 1. Kombináció (4. Rész):** UDP-benzimidazolid (ahol a (II) képletben  $R^1 = 5'$ -uridil,  $X =$  benzimidazolid,  $n = 2$ ) és UDP-nátriumsó (ahol a (IV) képletben  $R^2 = 5'$ -uridil,  $m = 2$ ) reakciója

UDP-dinátriumsót (0,5 g, 0,94 mmol) oldunk 2,7 ml vízben, benzimidazol (0,33 g, 2,82 mmol) és N,N-díizopropilkarbodiimid (0,44 ml, 2,82 mmol) dimetilacetamidos oldatát (1,8 ml) adtuk hozzá, és a keveréket szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláltuk, így állítottuk elő UDP és UDP-benzimidazolid keverékét.

Ehhez 1 ml vizet adtunk, majd jeges hűtés közben 2 mol/l-es vizes sósavoldatot adtunk hozzá, ezzel a pH-t 4,6-ra állítottuk be. Jeges hűtés közben 1 mol/l-es vizes ferri-klorid-oldatot (94  $\mu$ l, 0,09 mmol), majd 2 mol/l-es vizes sósavoldatot adtunk hozzá, így pH 3,0 kémhatású oldatkeveréket állítottunk elő, és az oldatkeveréket szobahőmérsékleten 10 órán át kevertük. A reakciókeverék kémhatását 6 mol/l-es vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával pH 12 értékre beállítottuk, és szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A reakciókeverék kémhatását 2 mol/l-es sósavoldat hozzáadásával pH 7,3 értékre beállítottuk. A képződött keveréket HPLC analízissel mennyiségi meghatározásnak vetettük alá, és az UP<sub>4</sub>U kitermelését kiszámítottuk, amely 83%.

**(5. Példa) 1. Kombináció 1 (5. Rész):** UDP-triazolid (ahol a (II) képletben  $R^1 = 5'$ -uridil,  $X = 1,2,4$ -triazolid,  $n = 2$ ) és UDP-nátriumsó (ahol a (IV) képletben  $R^2 = 5'$ -uridil,  $m = 2$ ) reakciója

Dimetilacetamidot (2,0 ml) adtunk UDP-tributil-amin-só 0,37 mol/l-es vizes oldatához (1,6 ml, 0,6 mmol), és a keveréket négyszer azeotrópos dehidratálásnak vetettük alá. A visszamaradó anyagot dimetilacetamidban (2,0 ml) oldottuk, és 1,1'-karbonildi-(1,2,4-triazol)-t (0,25 g, 1,5 mmol) adtunk hozzá, majd az oldatkeveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A reakcióoldathoz jeges hűtés közben vizet (0,2 ml) adtunk, majd 0,5 mol/l-es vizes sósavoldat hozzáadásával kémhatását pH 7,4-re beállítottuk. A keveréket csökkentett nyomáson bepároltuk, így UDP-triazolid-oldatot állítottunk elő.

A vizes UDP nátrium-oldatot (0,25 mmol, 0,9 ml) jeges hűtés közben az UDP-triazolid-oldathoz adtuk, 1 mol/l-es vizes ferri-klorid-oldatot (0,19 mmol, 0,19 ml) adtunk hozzá (pH 6,3), és a keveréket 25°C-on 5 órán át kevertük. A keverék kémhatását 6 mol/l-es vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával pH 12 értékre beállítottuk és szobahőmérsékleten 30 percig kevertük. A keverék kémhatását 2 mol/l-es sósavoldat hozzáadásával pH 7,0 értékre beállítottuk. HPLC analízissel a képződött keveréket mennyiségi meghatározásnak vetettük alá, és az UP<sub>4</sub>U kitermelését kiszámítottuk, amely 48%.

**(6. Példa) 2. Kombináció:** UMP-imidazolid (ahol a (II) képletben  $R^1 = 5'$ -uridil,  $X =$  imidazolid,  $n = 1$ ) és UTP-nátriumsó (ahol a (IV) képletben  $R^2 = 5'$ -uridil,  $m = 3$ ) reakciója

Tributil-amint (0,25 ml, 1,1 mmol) adtunk szabad UMP 2,05 mol/l-es vizes oldatához (0,49 ml, 1,0 mmol), és az oldatkeveréket szobahőmérsékleten 20 percig kevertük. Ezután dimetilacetamidot (1,5 ml) adtunk hozzá, és az oldatkeveréket háromszor azeotróposan dehidratáltuk. A képződött UMP-tributil-amin-só-oldatot dimetilacetamidban (1,5 ml) oldottuk, karbonildimidazolt (486 mg, 3,0 mmol) adtunk hozzá, majd a keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A reakciókeverékhez jeges hűtés közben vizet (0,2 ml) adtunk, majd cseppenként 0,5 mol/l-es vizes sósavoldatot (4,0 ml) adtunk hozzá (pH 7,2). A keveréket csökkentett nyomáson bepároltuk, így állítottunk elő a UMP-imidazolid-oldatot.

Jeges hűtés közben az UMP-imidazolid-oldatot és 2 mol/l-es vizes sósavoldatot adtunk 165 mmol/l-es vizes UTP-nátriumsó-oldathoz (8,0 ml, 1,3 mmol), így pH 5,1 kémhatású oldatkeveréket állítottunk elő. Jeges hűtés közben vizes ferri-klorid-oldatot (0,5 mmol, 0,2 ml) adtunk hozzá, és az oldatkeveréket 25°C-on 4 órán át kevertük. A keveréket membránszűrésnek vetettük alá, majd kémhatását 1 mol/l-es vizes nátrium-hidroxid-oldat (11 ml) hozzáadásával pH 10,4 értékre beállítottuk, és szobahőmérsékleten 40 percig kevertük. Ezután a keverék kémhatását 2 mol/l-es sósavoldat (3,5 ml) hozzáadásával 6,9 pH értékre beállítottuk. A képződött keveréket HPLC analízissel mennyiségi meghatározásnak vetettük alá, és az  $UP_4U$  kétermelését kiszámítottuk, amely 67%.

Ezután a tisztítás eredményeként, amelyet az 1. példában ismertetettel azonos módon végeztünk, 471 mg  $UP_4U$  anyagot kaptunk (50%-ban tetrahidrát formában).

**(7. Példa) 3. Kombináció:** UMP-imidazolid (ahol a (II) képletben  $R^1 = 5'$ -uridil,  $X =$  imidazoll,  $n = 1$ ) és pirofoszforsav-trietil-amin-só (ahol a (IV) képletben  $R^2 =$  hidrogénatom,  $m = 2$ ) reakciója

Tributil-amint (0,25 ml, 1,1 mmol) adtunk szabad UMP 2,05 mol/l-es vizes oldatához (0,49 ml, 1,0 mmol), és az oldatkeveréket szobahőmérsékleten 20 percig kevertük. Ezután dimetilacetamidot (1,5 ml) adtunk hozzá, és az oldatkeveréket háromszor azeotróposan dehidratáltuk. A képződött UMP-tributil-amin-sót dimetilacetamidban (1,5 ml) oldottuk, karbonildimidazolt (486 mg, 3,0 mmol) adtunk hozzá, és az oldatkeveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A keverékhez jeges hűtés közben vizet (0,2 ml) adtunk, és cseppenként 0,5 mol/l-es vizes sósavoldatot (4,0 ml) adtunk hozzá (pH 7,2). A keveréket csökkentett nyomáson bepároltuk, így állítottunk elő az UMP-imidazolid-oldatot (ezt a műveletet kétszer végeztük el).

Jeges hűtés közben vizes 0,95 mol/l-es pirofoszforsav-trietil-amin-só-oldatot (1,1 ml, 1,0 mmol) adtunk az UMP-imidazolid-oldathoz, és 1 mol/l-es vizes ferri-klorid-oldatot (0,5 mmol, 0,5 ml) adtunk hozzá. A keverék kémhatását 2 mol/l-es vizes sósavoldat hozzáadásával pH 5,1 értékre beállítottuk, majd 25°C-on 5 órán át kevertük. Keverés után hozzáadtuk a külön előállított UMP-imidazolid-oldatot (1,0 mmol) jeges hűtés közben, és az oldatkeverék kémhatását 2 mol/l-es vizes sósavoldat hozzáadásával pH 2,1 értékre beállítottuk, és 25°C-on 6 órán át kevertük. 6 mol/l-es vizes nátrium-hidroxid-oldatot adtunk hozzá, pH 11 eléréséig, és az oldatkeveréket szobahőmérsékleten 30 percig kevertük. Ezután az oldatkeverék kémhatását 2 mol/l-es sósavoldat hozzáadásával pH 7,6 értékre beállítottuk és HPLC analízissel mennyiségi meghatározásnak vetettük alá, majd kiszámítottuk az  $UP_4U$  kétermelését, amely 45%.

**(8. Példa) 4. Kombináció:** Dimidazolid-pirofoszfát (ahol a (III) képletben  $X =$  imidazoll) és UMP (ahol a (IV) képletben  $R^2 = 5'$ -uridil,  $m = 1$ ) reakciója

Tributil-amint (0,95 ml, 4,0 mmol) és formamidot (2,0 ml) adtunk pirofoszforsav-trietil-amin-só 1,09 mol/l-es vizes oldatához (1,86 ml, 2,0 mmol), és az oldatkeveréket dimetilformamiddal négyszer azeotróposan dehidratáltuk. A visszamaradó anyagot dimetilformamidban (8,0 ml) oldottuk, karbonildimidazolt (0,97 g, 6,0 mmol) adtunk hozzá, és a keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A keverékhez jeges

hűtés közben vizet (0,2 ml) adtunk, majd cseppenként 2,0 mol/l-es vizes sósavoldatot (1,5 ml) adtunk hozzá (pH 7). A keveréket csökkentett nyomáson bepároltuk, így állítottunk elő a diimidazolid-pirofoszfát-oldatot.

Jeges hűtés közben a diimidazolid-pirofoszfát-oldathoz szabad UTP vizes oldatát (2,03 mol/l, 2,47 ml, 5,0 mmol) adtuk. Továbbá 1 mol/l-es vizes ferri-klorid-oldatot (2 ml, 2,0 mmol) adtunk hozzá, a keverék kémhatását 2 mol/l-es vizes sósavoldat hozzáadásával pH 2,4 értékre beállítottuk, és 0°C-on 5 órán át kevertük. A keverékhez 6,0 mol/l-es vizes nátrium-hidroxid-oldatot adtunk, ezzel kémhatását beállítva pH 6,3 értékre. Vizet adtunk hozzá 50 ml vizes oldat előállításához, a képződött reakcióoldatot HPLC analízissel mennyiségi meghatározásnak vetettük alá, és kiszámítottuk az  $UP_4U$  képződését, amely 51%.

#### (1. Vizsgálati példa) UTP és rokonvegyület stabilitásának meghatározása

A szabad UTP stabilitásának meghatározása céljából szabad UTP és UTP-nátriumsó (UTP-Na) vizes oldatát és UTP-tributyl-amin-só (UTP-TBA) dimetilacetamidos oldatát vizsgáltuk. Összehasonlító kontrollként szabad UDP és UDP-Na tartalmú vizes oldatok stabilitását is megvizsgáltuk. Mindegyik anyag oldatát állni hagytuk -20°C, 25°C vagy 50°C hőmérsékleten bizonyos időtartalmig, és a bomlási arány kiszámításához HPLC eljárással meghatároztuk mindegyik anyag koncentrációját. A bomlási arányt a következők szerint határoztuk meg [1. egyenlet].

[1. egyenlet]

Mindegyik anyag bomlási aránya (%) =  $\{100 - (\text{mindegyik anyag HPLC \% értéke a meghatározás-kor} / \text{mindegyik anyag HPLC \% értéke a vizsgálat kezdetén}) \times 100\}$

Ahogy ez az alábbi [1. táblázatban] és [2. táblázatban] látható, az eredmények azt mutatják, hogy a szabad UTP és UTP-TBA egyértelműen kisebb stabilitású az oldat tárolása folyamán, összehasonlítva a többi vegyülettel, mint az UTP-nátriumsó, a szabad UDP és az UDP-nátriumsó.

[1. Táblázat]

|                      | -20°C, 18 h | 25°C, 8 h | 25°C, 24 h |
|----------------------|-------------|-----------|------------|
| 16 mmol/l szabad UTP | 4%          | 4%        | 12%        |
| 10 mmol/l szabad UDP | -           | 0%        | 0%         |

(A táblázatban a számszerű adatok a bomlási arányt jelzik az egyes körülmények között)

[2. Táblázat]

|                   | 50°C, 8 h | 50°C, 24 h |
|-------------------|-----------|------------|
| 35 mmol/l UTP-TBA | 7%        | 18%        |
| 40 mmol/l UTP-Na  | 2%        | 6%         |
| 40 mmol/l UDP-Na  | 2%        | 5%         |

(A táblázatban a számszerű adatok a bomlási arányt jelzik az egyes körülmények között)

(1. Összehasonlító vizsgálat) Fém katalizátor hatása UDP-imidazolid (ahol a (II) képletben  $R^1 = 5'$ -uridil,  $X = \text{imidazolid}$ ,  $n = 2$ ) és UDP-nátriumsó (ahol a (IV) képletben  $R^2 = 5'$ -uridil,  $m = 2$ ) reakciójában

Különböző fém katalizátorokat (0,06 mol/l) adtunk UDP-imidazolid és UDP-nátriumsó 1:1 molarányú vizes oldatkeverékéhez (mindegyik 0,15 mol/l), és a keverék kémhatását 2 mol/l-es vizes sósavoldattal pH  $2 \pm 0,3$  értékre beállítottuk.  $UP_4U$  előállított mennyiségét 6 óra elteltével mennyiségi meghatározásnak vetettük alá 25°C-on HPLC eljárással. Az eredmények a 3. táblázatban láthatók.

[3. Táblázat]

| Katalizátor                        | Reakció pH | UP <sub>4</sub> U kitermelése |
|------------------------------------|------------|-------------------------------|
| FeCl <sub>3</sub>                  | 2,0        | 79,4%                         |
| Fe (NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 2,0        | 81,8%                         |
| AlCl <sub>3</sub>                  | 2,0        | 69,2%                         |
| LaCl <sub>3</sub>                  | 2,0        | 52,1%                         |
| CeCl <sub>3</sub>                  | 2,0        | 53,5%                         |
| MnCl <sub>2</sub>                  | 2,0        | 10,3%                         |
| MgCl <sub>2</sub>                  | 2,2        | 6,3%                          |
| FeCl <sub>2</sub>                  | 2,3        | 68,3%                         |
| ZnCl <sub>2</sub>                  | 2,2        | 7,0%                          |
| Nincs hozzáadva                    | 2,1        | 2,8%                          |

Azt az eredményt kaptuk, hogy az UP<sub>4</sub>U különösen magas kitermeléssel állítható elő, amikor fémsó katalizátorként ferro-kloridot, ferri-kloridot, ferri-nitrátot, alumínium-kloridot, lantán-kloridot vagy cérium-kloridot használunk.

**(2. Összehasonlító vizsgálat) Fém katalizátor hatása imidazolil-pirofoszfát (ahol a (III) képletben X = imidazolil) és szabad UMP (ahol a (IV) képletben R<sup>2</sup> = 5'-uridil, m = 1) reakciójában**

Különböző fém katalizátorokat (0,4 mmol) adtuk diimidazolil-pirofoszfát és szabad UMP 2:5 mólarányú vizes oldatkeverékéhez (0,4 mmol diimidazolil-pirofoszfátként), amelyet a 8. példa szerinti eljárásban állítottunk elő, és a keverék kémhatását 2 mol/l-es vizes sósavoldattal pH 2,5 ± 0,5 értékre beállítottuk. Az UP<sub>4</sub>U előállított mennyiségét 5 óra elteltével mennyiségi meghatározásnak vetettük alá 0°C-on HPLC-eljárással. Az eredményeket a 4. táblázatban mutatjuk be.

[4. Táblázat]

| Katalizátor       | Reakció pH | UP <sub>4</sub> U kitermelése |
|-------------------|------------|-------------------------------|
| FeCl <sub>3</sub> | 2,9        | 51,1%                         |
| AlCl <sub>3</sub> | 2,7        | 49,2%                         |
| MnCl <sub>2</sub> | 2,7        | 17,7%                         |
| MgCl <sub>2</sub> | 2,8        | 5,2%                          |
| FeCl <sub>2</sub> | 2,9        | 10,6%                         |
| ZnCl <sub>2</sub> | 2,9        | 0,6%                          |
| NiCl <sub>2</sub> | 2,7        | 0,2%                          |
| CoCl <sub>2</sub> | 2,7        | 1,2%                          |
| CaCl <sub>2</sub> | 2,8        | 0,5%                          |
| Nincs hozzáadva   | 2,3        | 0%                            |

Azt az eredményt kaptuk, hogy az UP<sub>4</sub>U különösen magas kitermeléssel állítható elő, fémsó katalizátorként ferri-klorid vagy alumínium-klorid alkalmazása esetén, amikor pirofoszforsav-aktiváló vegyület és UMP kombinációját használjuk.

(3. Összehasonlító vizsgálat)  $UP_4U$  kitermelésének és a szennyeződések képződési szintjének összehasonlítása egyetlen edényben végzett szintézis és a jelen találmány szerinti eljárás alkalmazásakor

Összehasonlítottuk egyes végtermékek kitermelését, amikor az  $UP_4U$  szintézisét egyetlen edényben végzett szintéziseljárás alkalmazásával végeztük, amely szintéziseljárás egy javított hagyományos eljárás volt és nem tartalmazott szabad UTP alkalmazására vonatkozó lépést, illetve a jelen példa szerinti eljárással végeztük. A jelen példa szerinti eljárás megfelelt a fenti 1. példa szerinti eljárásnak. Az egyetlen edényben végzett szintéziseljárással végzett szintézist, amely felváltja a hagyományos eljárást, a következő lépés alkalmazásával hajtottuk végre.

#### (1) 1. Szintézis oldat előállítása

Tri-n-butil-amint (2,2 ml, 9,2 mmol) adtunk szabad UMP 2,05 mol/l-es vizes oldatához (2,1 ml, 4,3 mmol), és az oldatkeveréket 20 percig kevertük, majd N,N-dimetilacetamiddal (DMAC) négyszer azeotróposan dehidratáltuk. A visszamaradó anyagot DMAC-ben (5,5 ml) oldottuk, 10°C-on difenil-klórfoszfátot (DPC) (1,1 ml, 5,2 mmol) adtunk hozzá, és a keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. Tri-n-butil-amint (4,1 ml, 17,2 mmol) adtunk hozzá, és a keveréket szobahőmérsékleten 10 percig kevertük, így állítottuk elő az 1. szintézis oldatot.

#### (2) 2. Szintézis oldat előállítása

Tri-n-butil-amint (2,2 ml, 9,2 mmol) és DMAC-t (3,0 ml) adtunk pirofoszforsav-trietil-amin-só 0,95 mol/l-es vizes oldatához (9,0 ml, 8,5 mmol), majd az oldatkeveréket piridinnel háromszor azeotróposan dehidratáltuk. A visszamaradó anyaghoz tri-n-butil-amint (0,4 ml, 2,8 mmol) és piridint (4,0 ml) adtunk, így állítottuk elő 2. szintézis oldatot.

#### (3) UMP-TBA oldat előállítása

Tri-n-butil-amint (1,7 ml, 6,9 mmol) adtunk szabad UMP 2,05 mol/l-es vizes oldatához (3,1 ml, 6,4 mmol), az oldatkeveréket 20 percig kevertük, majd N,N-dimetilacetamiddal (DMAC) négyszer azeotróposan dehidratáltuk. A visszamaradó anyagot DMAC-ben (3,5 ml) oldottuk, így állítottuk elő az UMP-TBA oldatot.

#### (4) $UP_4U$ szintézis oldat előállítása

Az 1. szintézis oldatot cseppenként szobahőmérsékleten a 2. szintézis oldathoz adtuk, és a keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük (HPLC analízissel megerősítettük, hogy körülbelül 60% UTP képződött). N,N-Diizopropilkarbodiimidet (2,3 ml, 17,0 mmol) adtunk hozzá, és a keveréket szobahőmérsékleten 3 órán át kevertük. Ezután hozzáadtuk az UMP-TBA oldatot, valamint magnézium-klorid-hexahidrátot (1,7 g, 8,4 mmol), és a keveréket 0°C-on 1 órán át és szobahőmérsékleten 19 órán át kevertük. 0°C-on vizet (20 ml) adtunk hozzá, majd az oldatkeveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A keveréket csökkentett nyomáson bepároltuk, majd vizet (50 ml) adtunk hozzá, és a keveréket szobahőmérsékleten 2 órán át állni hagytuk. A csapadékot szűrővel eltávolítottuk, így állítottuk elő az  $UP_4U$  oldatot. Az  $UP_4U$ -t HPLC eljárással mennyiségi meghatározásnak vetettük alá, és kiszámítottuk az UMP kitermelését, amely 42%.

#### (Az eredmények értékelése - kitermelés)

Az eredmények azt mutatják, hogy amikor a jelen példák szerinti eljárással szintetizáltuk az  $UP_4U$ -t, az UDP kitermelése 87% volt, ahogy ez a fent leírt 1. példában látható, az egyetlen edényben végzett szintéziseljárással az UMP-ből kapott kitermelés csak 42% volt. Tehát megállapítottuk, hogy a jelen találmány szerinti eljárás

rással lényegesen nagyobb kitermelést érünk el, az egyetlen edényben végzett szintézis-eljárással összehasonlítva.

#### **(Az eredmények értékelése - melléktermék)**

A jelen példa szerinti eljárásban és az egyetlen edényben végzett szintézis-eljárásban jelenlévő szennyeződések képződési szintje közötti különbség összehasonlítása céljából az egyes eljárásokkal végzett  $UP_4U$  szintézis után a reakcióoldatban lévő terméket HPLC-eljárással elemeztük. A HPLC-eredmények az [1. ábrán] és a [2. ábrán] láthatók. Ahogy az 1. és 2. ábrán ez jól látható, az egyetlen edényben végzett szintézis-eljárásban az  $UP_4U$ -tól (termék) vagy az UMP-től (kiindulási anyag) eltérő melléktermékek képződött mennyisége körülbelül 48% a HPLC-felvétel területének arányából meghatározva, és a melléktermékek fajtáinak száma is magas. Másrészt, a jelen találmány szerinti eljárásban az  $UP_4U$ -tól vagy az UDP-től (kiindulási anyag) eltérő melléktermékek jól láthatóan 4,8%-ra csökkentek, és a melléktermékek fajtáinak száma is nagyon alacsony. Tehát a jelen találmány szerinti eljárással a melléktermékek képződése jelentősen csökkenthető, a termék hatékonyan szintentíztethető és az izolálás és a tisztítás is könnyű.

A fent leírt összehasonlítás alapján látható volt, hogy a jelen találmány szerinti eljárásban kevesebb szennyeződés képződik az egyetlen edényben végzett szintézis-eljárással összehasonlítva, és a jelentősen javul a kitermelés, tehát ez az eljárás nagyon jól használható az  $UP_4U$  ipari mennyiségben történő előállítására.

#### **(4. Összehasonlító vizsgálat) $UP_4U$ kitermelésének és a szennyeződések képződési szintjének összehasonlítása a régi diimidazolil-pirofoszfátos eljárás és a jelen találmány szerinti eljárás alkalmazásánál**

Összehasonlítottuk a régi imidazolidos eljárás és a jelen példa szerinti eljárás alkalmazásával szintetizált  $UP_4U$  végtermék kitermelését. A jelen példa szerinti eljárás a fenti 8. példa szerinti eljárásnak felel meg. A régi imidazolidos eljárással végzett szintézisben a következő lépést alkalmaztuk. A reakcióban használt katalizátorra nézve a következő eseteket vizsgáltuk: (1) a reakcióhoz nem adtunk katalizátort, (2) katalizátorként cink-kloridot használtunk vagy (3) katalizátorként tetrazolt használtunk, ismert eljárásokra való hivatkozással (itt hivatkozunk a 2. szabadalmi dokumentumra és a 2. nem szabadalmi dokumentumra).

##### **(1) Katalizátor nélkül végzett reakció**

Tributil-amint (0,95 ml, 4,0 mmol) és formamidot (2,0 ml) adtunk pirofoszforsav-trietil-amin-só 1,09 mol/l-es vizes oldatához (1,86 ml, 2,0 mmol), és az oldatkeveréket négyszer azeotrópos dehidratálásnak vetettük alá dimetilformamiddal. A visszamaradó anyagot dimetilformamidban (8,0 ml) oldottuk, karbonildiimidazolt (0,97 g, 6,0 mmol) adtunk hozzá, majd a keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A keverékhez jeges hűtés közben vizet (0,2 ml) adtunk, majd cseppenként 2,0 mol/l-es vizes sósavoldatot (1,5 ml) adtunk hozzá (pH 7). A keveréket csökkentett nyomáson bepároltuk, majd kétszer azeotróposan dehidratáltuk dimetilformamiddal, így vízmentes diimidazolil-pirofoszfát-oldatot állítottunk elő.

Tributil-amint (3,56 ml, 15,0 mmol) adtunk szabad UMP vizes oldatához (2,03 mol/l, 2,47 ml, 5,0 mmol), és az oldatkeveréket négyszer azeotrópos dehidratálásnak vetettük alá dimetilformamiddal, majd dimetilformamidot (2,0 ml) adtunk hozzá, így vízmentes UMP-tributil-amin-oldatot állítottunk elő. Ezt az oldatot a vízmentes diimidazolil-pirofoszfát-oldathoz adtuk, az oldatkeveréket csökkentett nyomáson bepároltuk és 25°C-on 48 órán át kevertük. A keverékhez vizet adtunk, így 50 ml vizes oldatot állítottunk elő, a képződött vizes oldatot HPLC-analízissel mennyiségi meghatározásnak vetettük alá, és az  $UP_4U$  kitermelését kiszámítottuk, amely 10%.

## (2) Katalizátorként cink-klorid alkalmazásának esete

Tributil-amint (0,95 ml, 4,0 mmol) és formamidot (2,0 ml) adtunk pirofoszforsav-trietil-amin-só 1,09 mol/l-es vizes oldatához (1,86 ml, 2,0 mmol), és az oldatkeveréket dimetilformamiddal négyszer azeotrópos dehidratálásnak vetettük alá. A visszamaradó anyagot dimetilformamidban (8,0 ml) oldottuk, és karbonildiimidazolt (0,97 g, 6,0 mmol) adtunk hozzá, majd a keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A keverékhez jeges hűtés közben vizet (0,2 ml) adtunk, majd cseppenként 2,0 mol/l-es vizes sósavoldatot (1,5 ml) adtunk hozzá (pH 7). A keveréket csökkentett nyomáson bepároltuk, majd kétszer azeotróposan dehidratáltuk, így vízmentes diimidazolil-pirofoszfát-oldatot állítottunk elő.

Tributil-amint (3,56 ml, 15,0 mmol) adtunk szabad UMP vizes oldatához (2,03 mol/l, 2,47 ml, 5,0 mmol), és az oldatkeveréket dimetilformamiddal négyszer azeotrópos dehidratálásnak vetettük alá, majd dimetilformamidot (2,0 ml) adtunk hozzá, így vízmentes UMP-tributil-amin-oldatot állítottunk elő. Ezt az oldatot a vízmentes diimidazolil-pirofoszfát-oldathoz adtuk, és cink-kloridot (1,34 g, 9,8 mmol) adtunk hozzá, majd az oldatkeveréket csökkentett nyomáson bepároltuk és 25°C-on 5 órán át kevertük. A keverékhez vizet adtunk, így 50 ml vizes oldatot kaptunk, a képződött vizes oldatot HPLC analízissel mennyiségi meghatározásnak vetettük alá, és az UP<sub>4</sub>U kitermelését kiszámítottuk, amely 17%.

## (3) Katalizátorként tetrazol alkalmazása

Tributil-amint (0,95 ml, 4,0 mmol) és formamidot (2,0 ml) adtunk pirofoszforsav-trietil-amin-só 1,09 mol/l-es vizes oldatához (1,86 ml, 2,0 mmol), és az oldatkeveréket dimetilformamiddal négyszer azeotrópos dehidratálásnak vetettük alá. A visszamaradó anyagot dimetilformamidban (8,0 ml) oldottuk és karbonildiimidazolt (0,97 g, 6,0 mmol) adtunk hozzá, majd a keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A keverékhez jeges hűtés közben vizet (0,2 ml) adtunk, majd cseppenként 2,0 mol/l-es vizes sósavoldatot (1,5 ml) adtunk hozzá (pH 7). A keveréket csökkentett nyomáson bepároltuk, és kétszer azeotróposan dehidratáltuk, így vízmentes pirofoszforsav-diimidazolid-oldatot állítottunk elő.

Tributil-amint (3,56 ml, 15,0 mmol) adtunk szabad UMP vizes oldatához (2,03 mol/l, 2,47 ml, 5,0 mmol), majd az oldatkeveréket dimetilformamiddal négyszer azeotrópos dehidratálásnak vetettük alá, ezután dimetilformamidot (2,0 ml) adtunk hozzá, így vízmentes UMP-tributil-amin-oldatot állítottunk elő. Ezt oldatot vízmentes pirofoszforsav-diimidazolid-oldathoz adtuk, és 1H-tetrazolt (0,5 g, 7,2 mmol) adtunk hozzá, majd az oldatkeveréket csökkentett nyomáson bepároltuk és 25°C-on 19 órán át kevertük. A reakciókeverékhez vizet adtunk, így 50 ml vizes oldatot állítottunk elő, a képződött vizes oldatot HPLC analízissel mennyiségi meghatározásnak vetettük alá, és az UP<sub>4</sub>U szintézis kitermelését kiszámítottuk, amely 9%.

## (4) Az eredmények értékelése - kitermelés

Az UP<sub>4</sub>U régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárással, valamint a jelen találmány szerinti eljárással végzett szintézisének kitermelésére kapott eredményeket az alább bemutatott [5. táblázatban] foglaljuk össze. Közelebbről, a vizsgálat azt mutatta, hogy a jelen találmány szerinti eljárással lényegesen nagyobb kitermelést értünk el összehasonlítva a régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárással, amely egy ismert eljárás.

[5. Táblázat]

| Eljárás                                                            | UP <sub>4</sub> U kitermelése |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárás (katalizátor nélkül)       | 10%                           |
| Régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárás (katalizátor: cink-klorid) | 17%                           |
| Régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárás (katalizátor: tetrazol)    | 9%                            |
| A jelen találmány szerinti eljárás (8. példa)                      | 51%                           |

**(5) Az eredmények értékelése - melléktermék**

A jelen találmány szerinti eljárásban és a régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárásban a szennyeződések képződési szintje közötti különbség összehasonlítása céljából az egyes eljárásokkal végzett UP<sub>4</sub>U szintézisek után a reakcióoldatban lévő terméket HPLC-eljárással analizáltuk. A HPLC felvételek a [3. ábrán] - [6. ábrán] láthatók. A régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárásban és a jelen találmány szerinti eljárásban is az UP<sub>4</sub>U-tól (termék) vagy az UMP-től (kiindulási anyag) eltérő melléktermékek aránya a HPLC felvétel területén az alábbi [6. ábrán] látható.

A 3-6. ábrából és a 6. táblázatból jól látható, hogy a régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárásban az UP<sub>4</sub>U-tól (termék) vagy az UMP-től (kiindulási anyag) eltérő melléktermékek képződése eléri a körülbelül 40%-ot a HPLC felvétel területének arányából meghatározva, és a melléktermékek fajtáinak száma is magas. Másrészt, a jelen találmány szerinti eljárásban az UP<sub>4</sub>U-tól vagy az UMP-től eltérő melléktermékek aránya jól láthatóan 16%-ra csökkent, és a melléktermékek fajtáinak száma is nagyon alacsony. Tehát a jelen találmány szerinti eljárással a melléktermékek képződése jelentősen csökkenthető, a termék hatásosan szintetizálható, izolálása és tisztítása is könnyű.

[6. Táblázat]

| Eljárás                                                            | Melléktermék területének aránya |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárás (nincs katalizátor)        | 40%                             |
| Régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárás (katalizátor: cink-klorid) | 39%                             |
| Régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárás (katalizátor: tetrazol)    | 41%                             |
| A jelen találmány szerinti eljárás (8. példa)                      | 16%                             |

A fent leírt összehasonlítás alapján látható, hogy a jelen találmány szerinti eljárásban kevesebb szennyeződés képződik a régi diimidazolid-pirofoszfátos eljárással összehasonlítva, továbbá jelentősen javul a kitermelés, tehát nagyon jól alkalmazható az UP<sub>4</sub>U ipari méretekben történő előállítási eljárására.

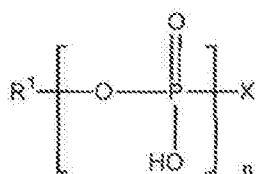
A jelen találmányt a fentiekben példák útján ismertettük. Ezeket csupán példaként mutattuk be, és a szakterületen járatos személy számára nyilvánvaló, hogy ezeken különböző változtatások hajthatók végre, és azok a változtatások is a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak.

Például a fenti példákban fémiont tartalmazó vizes oldatként vizes ferri-klorid-oldatot használtunk, de ezzel nem kívánjuk találmányunkat különösebben korlátozni, mivel jól használhatók a következők is: (i) fém-halogenidekre vonatkozó példaként ferro-klorid, ferri-klorid, ferri-bromid, alumínium-triklorid, cérium-triklorid, lantán-triklorid és hasonló, (ii) szerves fém sókra vonatkozó példaként (kétértékű) vas, (háromértékű) vas, alumínium, cérium és lantán közül kiválasztott fémek szulfát-, nitrát-, perklórsavsói és hasonló vagy (iii) szerves fém sókra vonatkozó példaként (kétértékű) vas, (háromértékű) vas, alumínium, cérium és lantán csoport-

jából kiválasztott fém trifluormetánszulfonát-, acetát-, trifluoracetát-, citrátsói és hasonlók. A szakterületen járatos személy számára nyilvánvaló, hogy az  $UP_nU$  kitermelése ugyanúgy javul a fenti példákban, mint amikor ilyen fémionokat tartalmazó vizes oldatokat használunk.

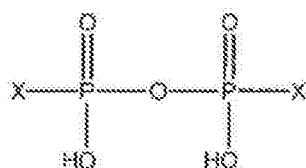
#### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás  $P^1, P^d$ -di(uridin-5'-)-tetrafoszfát előállítására, amelynek során egy a következő [II] vagy [III] képlettel leírt foszforsav-aktiváló vegyületet reagáltatunk egy foszforsav-vegyülettel, amely UMP, UDP, UTP és pirofoszforsav vagy ennek sója csoportjából van kiválasztva, kivéve a szabad UTP-t, vízben vagy egy hidrofil szerves oldószerben, egy vas(II)-ion, vas(III)-ion, háromértékű alumíniumion, háromértékű lantanion és háromértékű cériumion csoportjából kiválasztott fémion jelenlétében,



[II]

ahol  $R^1$  jelentése uridilcsoport, amely az 5'-helyzetben kapcsolódik; X jelentése heterociklusos csoport imidazolilcsoport, benzimidazolil-csoport és 1,2,4-triazolilcsoport közül kiválasztva; és n értéke egy egész szám, mégpedig 1 vagy 2,



[III]

ahol X jelentése heterociklusos csoport imidazolilcsoport, benzimidazolil-csoport és 1,2,4-triazolilcsoport közül kiválasztva.

2. Az 1. igénypont szerinti előállítási eljárás, ahol a foszforsav-aktiváló vegyület UDP-imidazolid, és a foszforsav-vegyület UDP vagy egy UDP-só.

3. Az 1. igénypont szerinti előállítási eljárás, ahol a foszforsav-aktiváló vegyület UMP-imidazolid és a foszforsav-vegyület egy UTP-só.

4. Az 1. igénypont szerinti előállítási eljárás, ahol a foszforsav-aktiváló vegyület UMP-imidazolid és a foszforsav-vegyület pirofoszforsav vagy pirofoszfát.

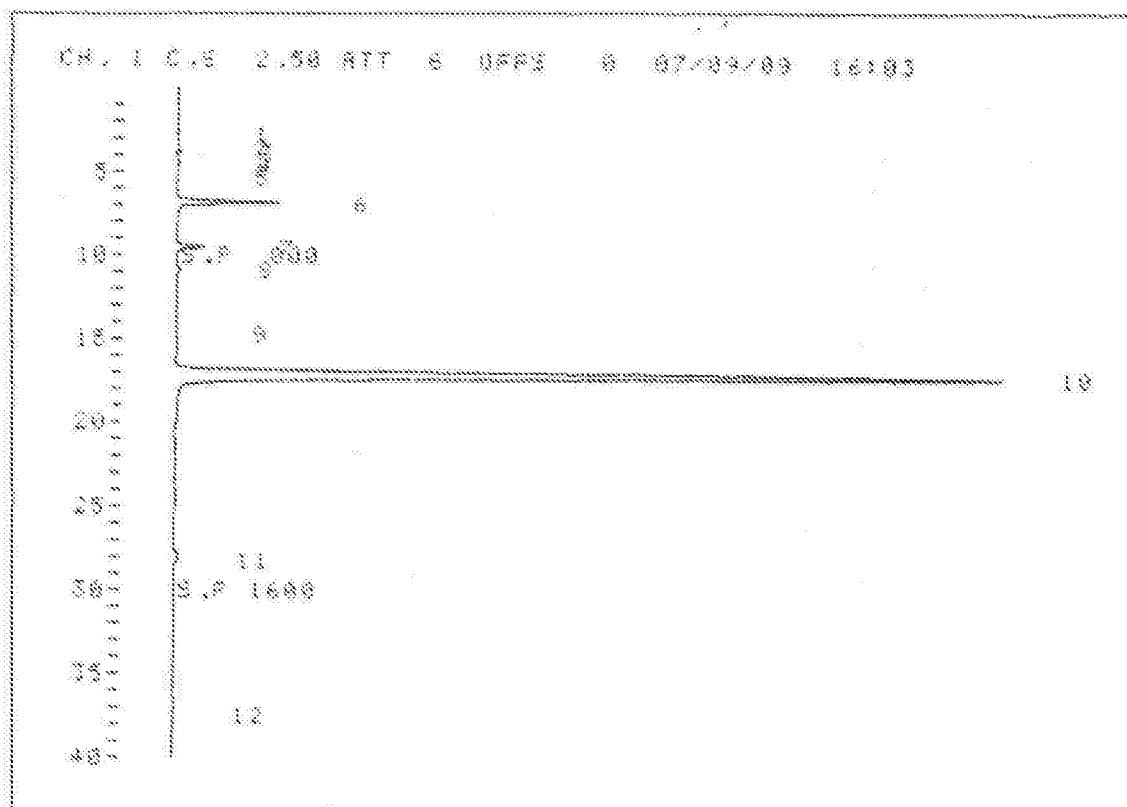
5. Az 1. igénypont szerinti előállítási eljárás, ahol a foszforsav-aktiváló vegyület diimidazolil-pirofoszfát és a foszforsav-vegyület UMP vagy egy UMP-só.



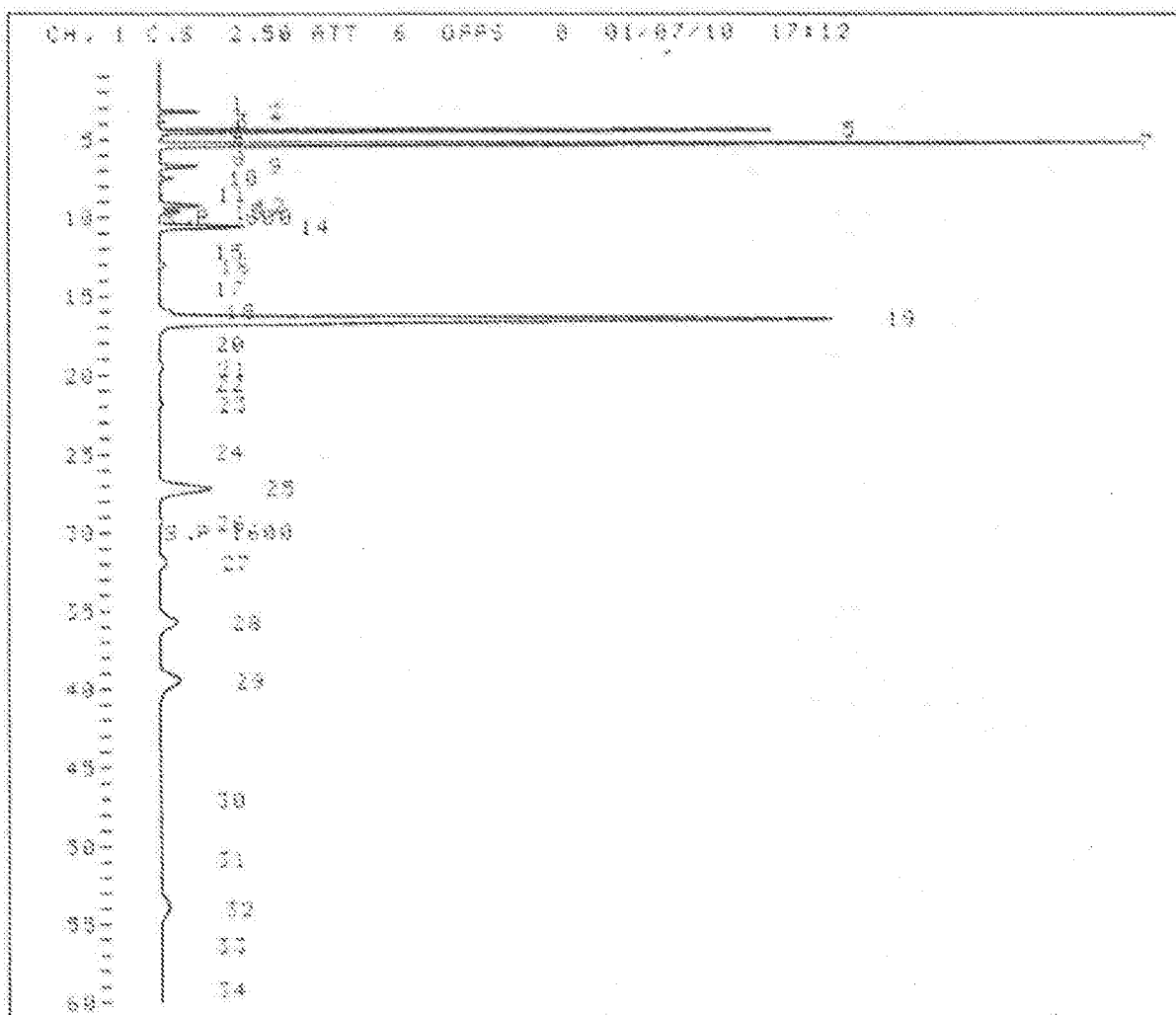
6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti előállítási eljárás, ahol a fémion vas(II)-ion, vas(III)-ion és alumíniumion csoportjából van kiválasztva.

7. A 6. igénypont szerinti előállítási eljárás, ahol a fémion egy vas(III)-ion vagy egy alumíniumion.

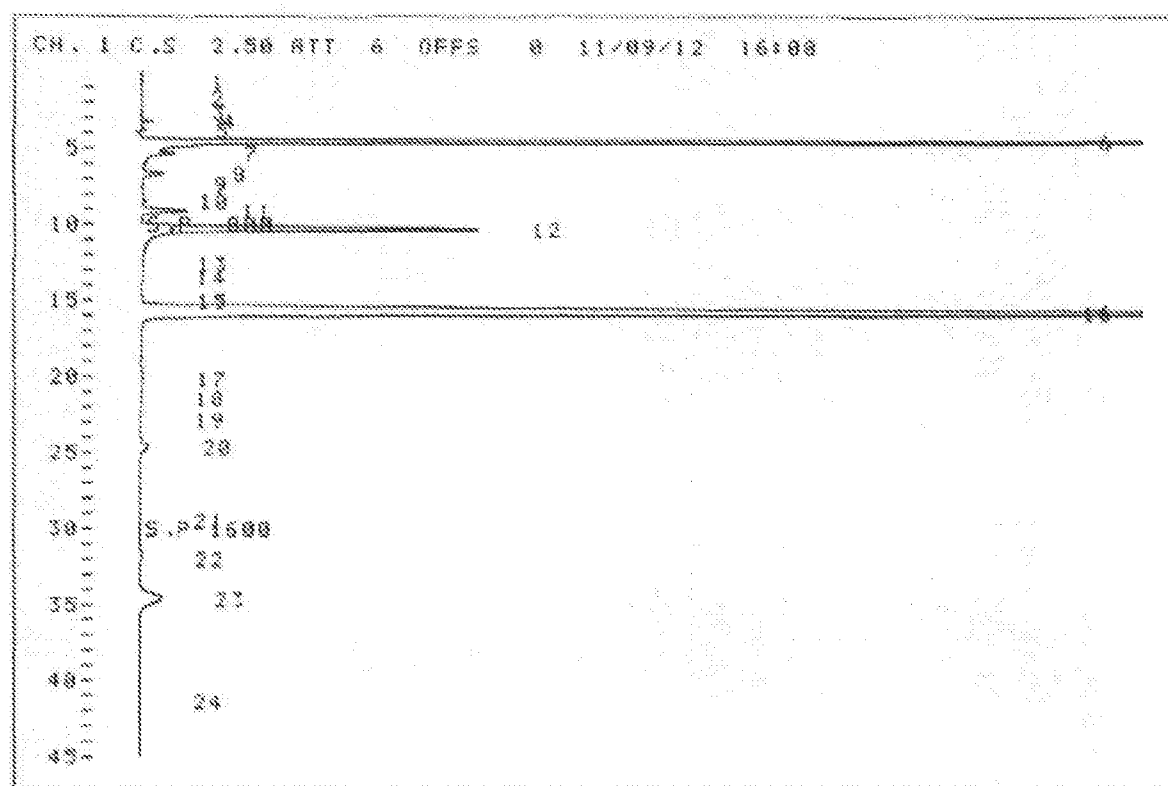
8. Az 1. igénypont szerinti előállítási eljárás, ahol a fémion a fém kloridja, bromidja, nitrátja, szulfátja vagy acetátja formájában van.



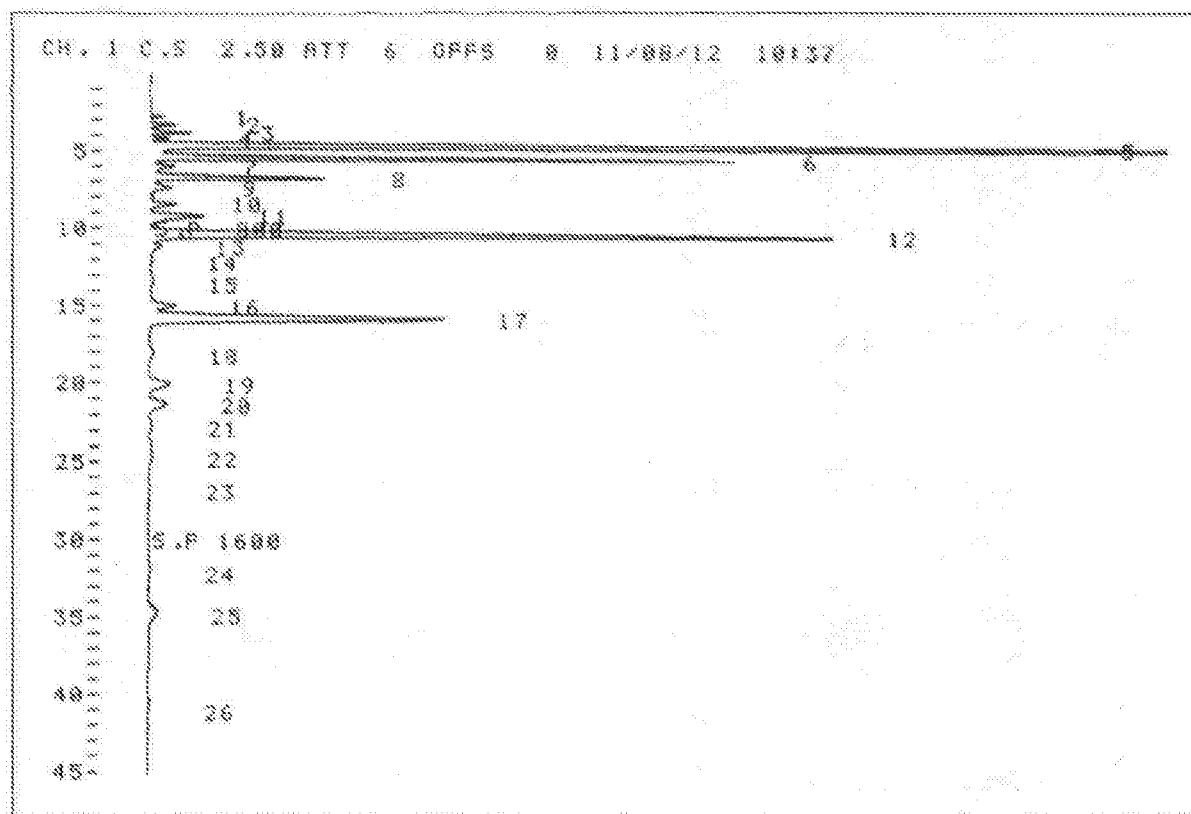
SZTNH-100071575



[3. ÁBRA]



[4. ÁBRA]





[6. ABRA]

