

~~206232~~

206233

申請日期	81年 2月24日
案 號	81101410
類 別	C07H 19/16

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明 專利 說明 書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明名稱	中文	磷酸吡喃巖藻糖酯以及非常純淨之鳥嘌呤核苷磷酸酯—巖藻糖等之立體選擇性製造方法
	英文	Process for the stereoselective preparation of β -fucopyranosyl phosphates and very pure GDP-fucose
二、發明人	姓名	1. 理查·施密德 Schmidt Richard R. 2. 卡爾-漢斯·朱恩 Jung Karl-Heinz 3. 芭芭拉·威格曼 Wegmann Barbara 4. 威利·金吉 Kinzy Willy 5. 朱根·漢柏格 Hemberger Jurgen
	籍貫 (國籍)	德國
	住、居所	1. 德國達木士塔 D-6100 法蘭克福特路 250 號 250 Frankfurter Strasse, D-6100 Darmstadt, Germany 2.3.4.5. 同1.
三、申請人	姓名 (名稱)	麥克專利有限公司 Merck Patent GmbH
	籍貫 (國籍)	德國
	住、居所 (事務所)	西德達木士塔 D 6 1 0 0 法蘭克福特路 2 5 0 號 Frankfurter Strasse 250, D-6100 Darmstadt, West Germany
	代表人姓名	朱根·霍曼 Heumann Jurgen 瑞赫德·史卡特勒 Schuttler Reinhard

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明有關磷酸 β -吡喃巖藻糖酯及極純之鳥嘌呤核苷二磷酸酯-巖藻糖(GDP-巖藻糖)，其可製自前者，之立體選擇性製法。

L-巖藻糖已知為牛奶寡糖及血類物質之組份(例如：Hakomori, Progr. Biochem. Pharmacol. 10 (1975), 167)。脫氧己糖另牽涉於細菌之脂質多醣及哺乳類之糖原鞘脂之合成(例如：Flowers, Adv. Carbohydr. Chem. 39 (1981), 279)。巖藻糖化之糖脂質在細胞生長及細胞分化之規律中扮演極重要之角色。但，特別引人興致者為巖藻糖化之糖脂係腫瘤細胞表面結構之組份且具抗原性(例如：Hakomori, Ann. Rev. Biochem. 50 (1981), 733)。因此其在腫瘤治療及腫瘤診斷上極重要。含巖藻糖之寡醣及糖脂之生物合成需，尤其，特定酶，巖藻糖基轉移酶。此種巖藻糖基轉移酶之受質為鳥嘌呤核苷二磷酸酯-巖藻糖(GDP-巖藻糖)。

為研究並產製基於巖藻糖化糖脂之腫瘤伴生抗原，需有極大量高純之GDP-巖藻糖。儘管長期存有此需要，但已知僅有一種化學合成法(Nunez et al., Can. J. Chem. 59 (1981), 2086)及數種酶合成法(例如：Yamamoto et al., Agric. Biol. Chem. 48 (1984), 823)用於GDP-巖藻糖。但是，例如，經由巖藻糖-1-磷酸酯或經由GDP-甘露糖而進行之酶合成具有僅產生低量GDP-巖藻糖之缺點。

GDP-巖藻糖之化學合成中的關鍵化合物無疑的係

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (2)

巖藻糖 - 1 - 磷酸酯，其適當供量為總合成之限量。巖藻糖 - 1 - 磷酸酯有兩種不同構型，詳言之磷酸 α - 吡喃巖藻糖酯型，其可藉氯磷醯胺化物法輕易製得（例如：Westerduin et al., Tetrahedron Lett. 27 (1986), 1211），及磷酸 β - 吡喃巖藻糖酯型。具 β - 構型之磷酸酯僅適於 GDP - 巖藻糖之合成。但是，已知磷酸 β - 吡喃巖藻糖酯化學合成（Nunez et al., loc. cit.; Tsai et al., Carbohydr. Res. 64 (1978), 297）之特性為低立體選擇性及低產率且某些情況下，亦昂貴且複雜，故其頂多適於實驗室規模。以往磷酸 β - 吡喃巖藻糖酯製法之困難無疑地是其明顯不安定性，尤其是對酸。

由磷酸 β - 吡喃巖藻糖酯製得 GDP - 巖藻糖之已知法之其他缺點為最終產物純化不僅以離子交換劑進行，故在許多生化目的上可能需要產生之再純化，至少脫鹽。但是，此又伴有產量損失。

本標的因此是發展一種新穎之磷酸 β - 吡喃巖藻糖酯及由彼製得之 GDP - 巖藻糖之製法，其特色為高度立體選擇性，良好產率，最終產物之高純度及實驗方法之簡易。

現在發現磷酸 β - 吡喃巖藻糖酯可以高產率製自經保護 L - 巖藻糖之 α - 三氯乙醯亞胺化物，其藉與極純有機磷酸酯諸如，例如，磷酸二苄酯或二苯酯簡單反應。

亦發現此者所需之 α - 三氯乙醯亞胺化物可藉在位置 2, 3 及 4 上經保護之 L - 巖藻糖或其先質與三氯乙腈，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (3)

較好使用氫化鈉為碱，反應而以高產率立體選擇性地製得。

最後，發現藉發明所製之磷酸β-吡喃巖藻糖酯與活化之GMP在發明另一程序步驟中之反應所提供之GDP-巖藻糖，若磷酸β-吡喃巖藻糖酯轉化成易溶之鹽，尤其是三-n-辛銨鹽，則特別有利地進行，可藉使用揮發性洗提劑之HPLC純化而得高純之GDP-巖藻糖，而且可簡化程序。

因此發明有關一種磷酸β-吡喃巖藻糖酯之選擇性製法，其特徵為在2, 3及4位置經保護之L-巖藻糖轉化成對應之O-(α-L-吡喃巖藻糖)三氯乙醯亞胺化物，此與式PO(OH)(OR)₂之絕對無酸之有機酸酯反應，該式中R為C₁-C₄烷基，苄基或苯基，將磷酸酯基上之R基及吡喃巖藻糖環上之保護基移除並單離磷酸β-L-吡喃巖藻糖酯之鹽。

發明另有關一種極純GDP-巖藻糖之立體選擇性製法，其特徵為磷酸β-L-吡喃巖藻糖酯轉化成易溶鹽，此與活化GMP反應且形成之GDP-巖藻糖藉使用揮發性緩衝系為洗提劑之預備HPLC純化。

發明尤其有關對應法，其特徵為所採用之磷酸β-吡喃巖藻糖酯藉所述法之一製得。

發明另一特色為，尤其，經四-乙醯化之化合物提供三-O-乙醯-L-巖藻糖可藉一階反應進行，較好使用乙酸肼，其簡化整體合成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....
裝.....訂.....線.....

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (4)

發明因此亦有關對應法，其特徵為 2, 3, 4 - 三 - O - 乙醯 - L - 巖藻糖以一階反應製自四乙醯化之 L - 巖藻糖。

若 2, 3, 4 - 經保護之 L - 巖藻糖與三氯乙腈之反應中使用其他鹼，則形成不同之 α - 及 β - 吡喃巖藻糖三氯乙醯亞胺之混合物，其於下一步使用前需先分離。使用氫化鈉及類似鹼時，僅形成對應之 α - 三氯乙醯亞胺。使用氫化鈉時 2 - 醯亞胺化物之產率，相對於，例如，三 - O - 乙醯 - L - 巖藻糖，平均為 70 至 80 %。

用於與經保護 L - 巖藻糖之 α - 三氯乙醯亞胺化物之反應中以產生磷酸吡喃巖藻糖酯的 $P(OH)(OR)_2$ 型磷酸酯之純度，尤其是酸殘量，決定相對於形成之異頭物的立體選擇性過程。磷酸 α - 吡喃巖藻糖酯，其不適於進一步加工以產生 GDP - 巖藻糖，若所用之磷酸酯中存有極少量酸，諸如，例如，三氟化硼，或添加於反應混合物，則選擇性地形成。依本發明，若僅期望磷酸 β - 吡喃巖藻糖酯，則反應必需在嚴格無酸之情況下進行。 β - 異頭物之產率，相對於所用之對應 α - 三氯乙醯亞胺化物，依發明，在純化後為 85 及 95 % 間，85 及 90 % 間為佳。

若發明之磷酸 β - 吡喃巖藻糖酯之產率，真實情況下始自三 - O - 乙醯 - L - 巖藻糖經醯亞胺化合物，與兩已知化學合成之產率比較，(Nunez et al., loc. cit.; Tsai et al., loc. cit.)，以所述法得到之期望產物 (鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (8)

二甲基甲醯胺中反應。就異頭乙醯基之特定水解言之，除乙酸胼外苯胺，氫氧化鉀，氰化鉀或雙(三丁錫)化氧亦適合。

形成之三乙醯化產物以 $\alpha : \beta$ 異頭物比平均 3 : 1 存在。但是，就進一步反應及整體程序之立體選擇性言之，此狀況不明顯。經，例如，矽膠層析純化後，得到產率 75 至 85 % 之三乙醯化 L - 吡喃巖藻糖之異頭混合物。對應產物以先前技藝法 (Nunez et al., loc. cit.) 製得，另一方面以複雜之多階反應製得且亦不再純化。原料，1, 2, 3, 4 - 四 - O - 乙醯 - α - L - 吡喃巖藻糖，若非市售者，輕易藉 Nunez et al. or Prihar et al. (Biochemistry 12 (1973), 997) 已知方法製得。

三經取 L - 吡喃巖藻糖之 α - 及 β - 三氯乙醯亞胺化物 (2, 3) 之合成：

2, 3, 4 - 三 - O - 乙醯 - L - 吡喃巖藻糖 (1) 或對應之三苯基化衍生物 (1) 現依已知糖基醯亞胺化法 (例如 Schmidt et al., Angew. Chem. 92 (1980), 763) 與三氯乙腈反應。異頭比可依所用鹼種類控制。意外地，當使用氫化鈉時，單獨得到進一步合成所需之 O - (2, 3, 4 - 三 - O - 乙醯 / 苯基 - α - L - 吡喃巖藻糖) 三氯乙醯亞胺 (3)，即，僅有 α - 異頭物。在使用氫化鉀或氫氧化鈉時得到相同結果。另一方面，若採用其他鹼諸如 DBU (1, 2 - 二氮雜二環 [5.4.0] 十一碳

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (10)

純化後之產率較好在 85 及 90% 間，相對於所用之保護 L-巖藻糖之 α -三氯乙醯亞胺化物。不特加純化即可預期 90 及 98% 間之產率。產於對巖藻糖環上所選定之酯保護基性質無決定依存性。純化可，例如，藉矽膠層析成功地進行。

β -L-吡喃巖藻糖基鳥嘌呤核苷 5'-焦磷酸酯 (GDP-巖藻糖) (9) 之合成

巖藻糖環上以酯基保護之磷酸 β -吡喃巖藻糖酯，尤其是對應乙醯或苯醯衍生物，特別適於進一步合成。後續磷酸酯保護基之去除中，保留此保護基。進一步合成之較佳受質因此為磷酸二苄或二苯酯 2, 3, 4-三-O-乙醯- β -L-吡喃巖藻糖酯 (5)。去除，較好為二苄基或二酯基，可藉標準法，例如以鈹及氫進行。但是，其他解媒亦適於此，巖藻糖保護基不水解，例如鉑及鎳觸媒。水解亦可以甲酸銨進行。

形成之磷酸 2, 3, 4-三-O-乙醯- β -L-吡喃巖藻糖酯 (6) 較好以鹽單離，雙-三乙銨鹽為佳，並隨意以本身已知之方式層析純化。但是，單離亦可以另一種鹽進行，例如鉬或雙-三-n-丁銨鹽。反應期可藉薄層層析簡便地偵測。吡喃巖藻糖環之三保護基，較好為乙醯基，接著在次步驟中藉已知之標準法移除並得到自由磷酸 β -L-吡喃巖藻糖酯之對應鹽。此最後步驟定量地進行。發明法較佳實例中，所得之磷酸 β -吡喃巖藻糖酯接

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (11)

著轉化成對應之三 - n - 辛銨鹽。此者意外地證明特別有利於後續之最終合成步驟，可能因其有利之溶解性質。其他相當之 $\text{NH}(\text{R}^3)^+ \text{X}^-$ 銨鹽，式中 R^3 具（原文照抄）以上定義，尤其是 R^3 為高鏈烷基，亦特別適用於此。發明合成中利於使用之磷酸 β - L - 吡喃巖藻糖酯雙 - 三 - n - 辛銨之反應，其產生最終產物，GDP - 巖藻酸，是使用單磷酸鳥嘌呤核苷進行。在此，如文獻所述，必然要採用活化形成之 GMP 以達良好反應速率。與 GMP - 5' - 磷嗎啉化物已證明特別適合。但是，以其他已知方式活化之 GMP，如述於 Nunez 等人中者，亦可採用。較佳程序中採用 4 - 嗎啉 - N, N' - 二環己基磺醯亞胺鳥嘌呤核苷 5' - 單磷嗎啉化物 (8)。L - GDP - 巖藻糖 (9) 之雙 - 三 - n - 辛銨鹽以平均約 70% 之產率形成。就進一步純化言之，化合物再轉化成雙 - 三乙銨鹽，其於此狀況下更安定。依發明，接著進行 HPLC 純化，較好為逆相材料上。對高純 GDP - 巖藻糖良好最終產率極決定性且符合簡單程序技術者為最終產物以揮發性緩衝系，較好為預備酸洗提之合成。可用之此種適當洗提劑為 [引用原文] 尤其是碳酸氫三乙銨。亦適者為代用之碳酸氫銨或甲酸銨。

所述之純化方式具有可極簡便地得到極純之 GDP - 巖藻糖之優點。依經驗，脫鹽始終有產率之損失，因此可省略。

以下實例更詳細描述本發明。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (13)

(甲苯 / 甲酮 9 : 1) 。磷酸二苄酯 2, 3, 4 - 三 - O - 苄基 - α - L - 吡喃巖藻糖酯 (4) 產率為 90% , 無色油 (0.54 g) 。TLC (甲苯 / 丙酮 7 : 1) 產生 R_f 0.60 , $[\alpha]_{578} = -68.2$ (c = 1 , 氯仿) 。

實施例 2 :

2, 3, 4 - 三 - O - 苄基 - L - 吡喃巖藻糖 (0.50 g , 0.86 mmol) 在 20 ml 無水二氯甲烷中之溶液與新再結晶之磷酸二苄酯 (0.24 g , 0.86 mmol) 在室溫氮氣氛下攪拌約 1 h 。然後濃縮溶液並以層析純化 (甲苯 / 丙酮 7 : 1) 。得到磷酸二苄酯 2, 3, 4 - 三 - O - 苄基 - β - L - 吡喃巖藻糖酯 (5) , 產率 95% , 無色油 (0.57 g) 。TLC (甲苯 / 丙酮 7 : 1) 產生 R_f 0.45 , $[\alpha]_{578} = -9.7$ (c = 1 , 氯仿) 。

實施例 3 :

1, 2, 3, 4 - 四 - O - 乙醯 - α - L - 吡喃巖藻糖 (6.00 g , 18 mmol) , 依 Nunez et al. ; (loc. cit.) 製得 , 及乙酸肼 (1.99 g , 21.6 mmol) 在 20 ml 無水二甲基甲醯胺中之溶液在 50 °C 攪拌約 4.5 h 。添加乙酸乙酯後 , 混合物以氯化鈉水溶液萃取約兩次並層析濃有機萃取物 (石油醚 (40 : 60 °) /

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (14)

乙酸乙酯 1 : 1) 。得到 2, 3, 4 - 三 - O - 乙醯 - L - 吡喃巖藻糖 (1) , $\alpha : \beta$ 之異頭比 3 : 1 , 產率 80 % 。T L C 分析 (石油醚 (40 - 60°) / 乙酸乙酯 1 : 1) 產生 $R_f = 0.47$ 。

實施例 4 :

a) 在氮下及室溫下將氫化鈉 (0.25 g , 10.9 mmol) 添加於 2, 3, 4 - 三 - O - 乙醯 - L - 吡喃巖藻糖 (異頭混合物) (2.00 g , 6.89 mmol) 及三氯乙腈 (7.0 ml , 70 mmol) 在 20 ml 無水二氯甲烷中之混合物。混合物攪拌約 12 h , 然後濾經矽藻土並濃縮。層析純化後 (石油醚 / 乙酸乙酯 3 : 1) , 得到 O - (2, 3, 4 - 三 - O - 乙醯 - α - L - 吡喃巖藻糖) 三氯乙醯亞胺 (3) , 產率 71 % (2.13 g) 。

b) 2, 3, 4 - 三 - O - 乙醯 - L - 吡喃巖藻糖 (異頭混合物) (0.50 g , 1.72 mmol) , 氯化鋰 (73 mg , 1.72 mmol) , 1, 8 - 二氮雜二環 [5.4.0] - 十一碳 - 7 - 烯 (0.20 ml , 1.34 mmol) 及三氯乙腈 (2.0 ml , 20 mmol) 在 20 ml 無水乙腈中之混合物在氮及室溫下攪拌約 12 h 。層析純化 (石油醚 / 二乙醚 2 : 5) 後 , 得到 O - (2, 3, 4 - 三 - O - 乙醯 - α - L - 吡喃巖藻糖) 三氯乙醯亞胺 (3) 及 O - (2, 3, 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (15)

—三—O—乙醯— β —L—吡喃巖藻糖) 三氯乙醯亞胺 (2) 之混合物, 產率 92% ($\alpha : \beta = 6.5 : 1$)。

c) 2, 3, 4—三—O—乙醯—L—吡喃巖藻糖 (異頭混合物) (0.85 g, 2.93 mmol), 三氯乙腈 (3 ml, 30 mmol) 及碳酸鉀 (2.73 g, 19.7 mmol) 在無水二氯甲烷 (12 ml) 中之混合物在氮及室溫下攪拌約 4 h。濾經矽藻土後, 去除溶劑。層析純化後 (石油醚/二乙醚 2:5), 得到 O—(2, 3, 4—三—O—乙醯— α —L—吡喃巖藻糖) 三氯乙醯亞胺 (3) 及 O—(2, 3, 4—三—O—乙醯— β —L—吡喃巖藻糖) 三氯乙醯亞胺 (2) 之混合物, 產率 76% ($\alpha : \beta = 1 : 1.3$)。

α -異頭物: $[\alpha]_D = -116.0$ ($c = 1$, 氯仿),
 $R_f = 0.54$ (石油醚/乙酸乙酯 2:1),
m. p. 107—109°C。

β -異頭物: $[\alpha]_D = -24.5$ ($c = 1$, 氯仿),
 $R_f = 0.34$ (石油醚/乙酸乙酯 2:1), m. p.
60—63°C。

實施例 5:

O—(2, 3, 4—三—O—乙醯—L—吡喃巖藻糖)
) 三氯乙醯亞胺 (0.20 g, 0.46 mmol) 在無水二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

~~206232~~

五、發明說明 (16)

氯甲烷 (7 ml) 中之溶液及市售磷酸二苄酯，其不加純化，(0.13 g, 0.47 mmol) 在氮及室溫下攪拌約 2.5 h。若為極純之磷酸二苄酯，則添加催化量之三氯化硼於混合物。然後濃縮溶液並以層析純化 (甲苯/丙酮 7:1) 並再層析 (氯仿/二乙醚 20:1)。得到磷酸二苄酯 2, 3, 4-O-乙醯- α -L-吡喃巖藻糖酯 (4)，產率 91%，無色油 (0.23 g)。TLC (甲苯/丙酮/三乙胺 84:15:1) 產生 R_f 0.38， $[\alpha]_D = -83.7$ (c = 1, 氯仿)。

實施例 6：

O-(2, 3, 4-三-O-乙醯-L-吡喃巖藻糖) 三氯乙醯亞胺 (0.50 g, 1.15 mmol) 在無水二氯甲烷 (25 ml) 中之溶液及市售磷酸二苄酯，其不加純化，(0.29 g, 1.16 mmol) 在氮及室溫下攪拌約 6.5 h。若為極純之磷酸二苄酯，則添加催化量之三氯化硼於混合物。然後濃縮溶液並以層析純化 (石油醚/二乙醚 1:5)。得到磷酸二苄酯 2, 3, 4-O-乙醯- α -L-吡喃巖藻糖酯 (4)，產率 63%，無色油 (0.38 g)。TLC (石油醚/二乙醚 1:5) 產生 R_f 0.41。

實施例 7：

O-(2, 3, 4-三-O-乙醯- α -L-吡喃巖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (17)

藻糖) 三氯乙醯亞胺 (0.30 g, 0.69 mmol) 在無水二氯甲烷 (12 ml) 中之溶液與市售, 但新再結晶, 磷酸二苄酯 (0.19 g, 0.68 mmol) 在氮及室溫下攪拌 1 h。然後濃縮溶液並層析 (甲苯/丙酮 7:1) 及再層析 (石油醚/二乙醚 1:5)。得到磷酸二苄酯 2, 3, 4-三-O-乙醯-β-L-吡喃巖藻糖酯 (5), 產率 86%, 無色油 (0.36 g)。TLC (甲苯/丙酮 7:1) 產生 R_f 0.30, $[\alpha]_D = +0.5$ ($c = 1$, 氯仿)。

實施例 8 :

磷酸二苄酯 2, 3, 4-三-O-乙醯-L-吡喃巖藻糖酯 (5) (72 mg, 0.13 mmol) 及鈦 (4 mg) 在 10 ml 無水四氫呋喃/乙酸乙酯 (1:1) 中之混合物在 (依原文) H_2 氫氣氛下搖動。反應終點以 TLC 決定 ($R_f = 0.19$, 氯仿/甲醇 60:40)。過濾混合物, 濃縮並層析 (氯仿/甲醇/三乙胺 60:39:1)。在二噁烷中冷凍乾燥後, 得到磷酸雙-三乙銨 2, 3, 4-三-O-乙醯-β-L-吡喃巖藻糖酯 (6), 產率 90% (68 mg), 非晶粉末。

實施例 9 :

0.5 ml 三乙胺添加於磷酸雙-三乙銨 2, 3, 4-三-O-乙醯-β-L-吡喃巖藻糖酯 (80.0 mg,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (18)

0.135 mmol) 在 3 ml 甲醇 / 水混合物中之溶液中。18 h 後，濃縮混合物並由水冷凍乾燥。得到磷酸雙 - 三乙銨 β - L - 吡喃巖藻糖酯 (7)，產率 100% (73.8 mg)，收溼性白色粉末，其不再純化。

實施例 10：

添加三 - n - 辛胺 (0.117 ml, 0.135 mmol) 於磷酸雙 - 三乙銨 β - L - 吡喃巖藻糖酯 (73.8 mg, 0.135 mmol) 在無水吡啶 (5 ml) 中之溶液。濃縮混合物並藉在 10^{-2} torr 下以吡啶重覆蒸發而將形成之三 - n - 辛銨鹽乾燥。添加 4 - 嗎啉 - N, N' - 二環己基碳醯亞胺鳥嘌呤核苷 5' - 單磷嗎啉 (8) (109 mg, 0.15 mmol)，其於無水吡啶 / 二甲基甲醯胺中，後，以分析 HPLC 偵測反應。約 5 日後，混合物濃縮至乾。殘留物攝於碳酸氫三乙銨緩衝劑 (pH 7.4, 0.05 M) 中，以醚萃除三 - n - 辛胺，混合物最後以預備 HPLC 純化 ($t_R = 9.4$ min) 且將用為洗提劑之緩衝劑蒸發。得到極純雙 - 三乙銨 (β - L - 吡喃巖藻糖) 鳥核苷 5' - 焦磷酸酯 (9)，產率 25% (23.3 mg)，非晶粉末。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

四、中文創作摘要 (創作之名稱：磷酸吡喃巖藻糖酯以及非常純淨之烏嘌呤核苷磷酸酯-巖藻糖等之立體選擇性製造方法)

本發明有關一種磷酸β-L-吡喃巖藻糖酯之立體選擇性製法，其經由經保護L-巖藻糖之三氯乙醯亞胺化物，及來自磷酸β-L-吡喃巖藻糖酯之極純GDP-巖藻糖之合成及純化。

英文創作摘要 (創作之名稱：Process for the stereoselective preparation of β-fucopyranosyl phosphates and very pure GDP-fucose)

The invention relates to a process for the stereoselective preparation of β-L-fucopyranosyl phosphates via the trichloroacetimidates of protected L-fucose and the synthesis and purification of very pure GDP-fucose from the β-L-fucopyranosyl phosphates.

附註：本案已向 德國 國(地區) 申請專利，申請日期：1991.1.31 案號：P 41 02 817.1-43

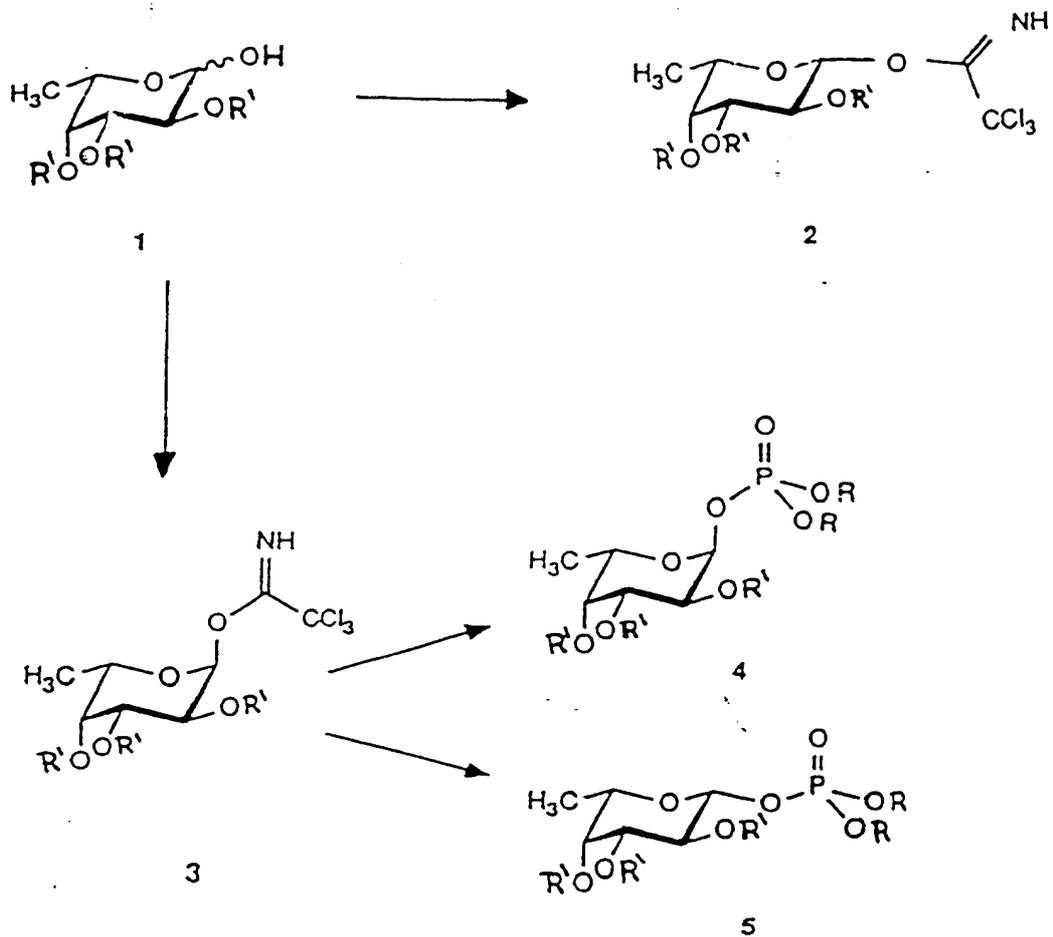
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

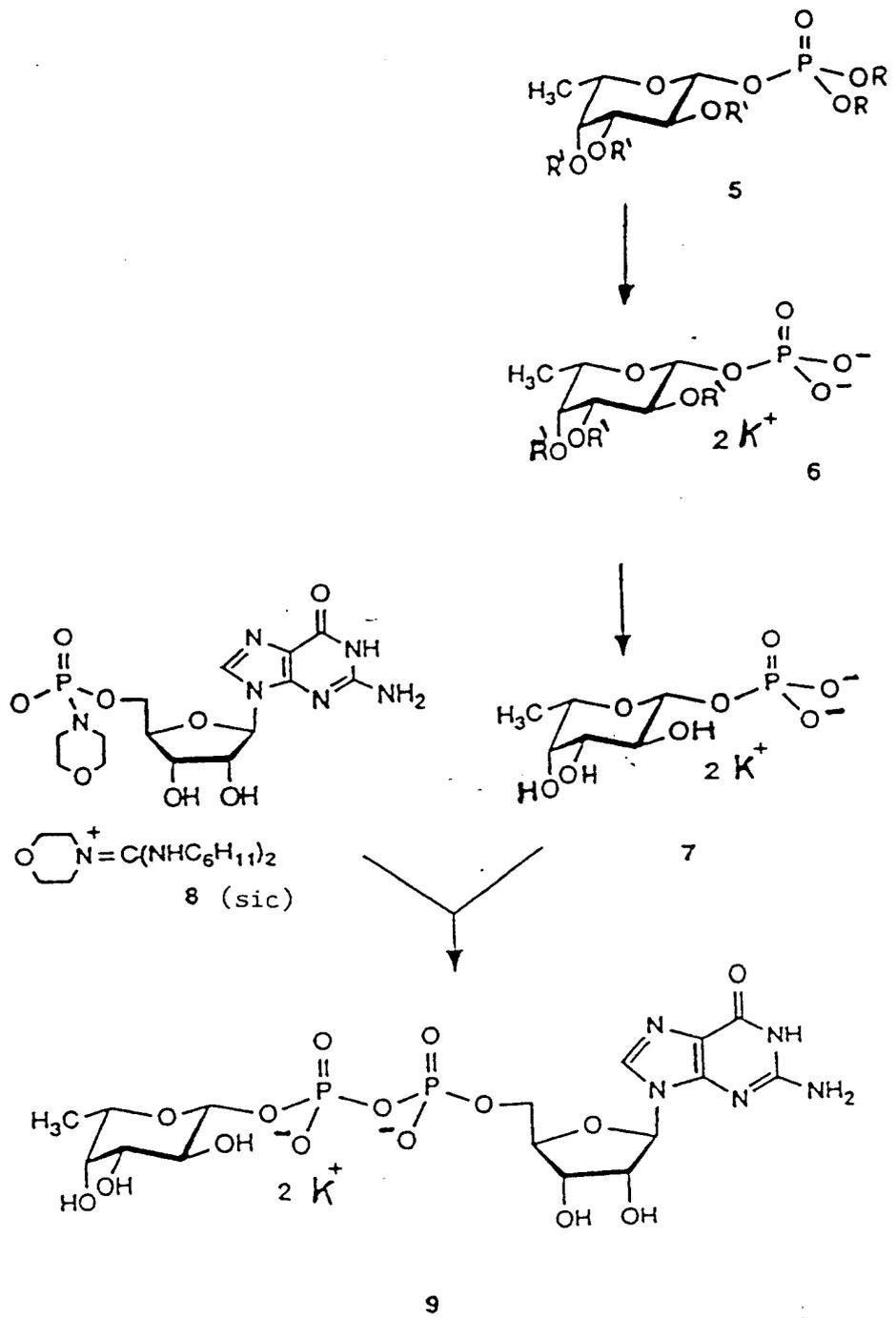
裝

訂

線



第1圖



第2圖

修正
81.9.10.000

A7
B7
C7
D7

~~206232~~ 206233

六、申請專利範圍

附件一(A)： 第81101410號專利申請案
中文申請專利範圍修正本

民國81年9月修正

1. 一種選擇性製備磷酸β-吡喃巖藻糖酯的方法，其特徵為將在2, 3及4位置經保護之L-巖藻糖轉化成對應之O-(α-L-吡喃巖藻糖)三氯乙醯亞胺化物，令其式PO(OH)(OR)₂之絕對無酸之有機酸酯反應，該式中R為C₁-C₄烷基，苄基或苯基，將磷酸酯基上之R基及吡喃巖藻糖環上之保護基移除並單離磷酸β-L-吡喃巖藻糖酯之鹽。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵為採用乙醯基或苄基為保護基。

3. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵為將經保護之L-巖藻糖轉化為對應之三氯乙醯亞胺化物的反應係於氯化鈉存在下進行的。

4. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵為2, 3, 4-三-O-乙醯-L-巖藻糖係藉一階反應由四-乙醯化之L-巖藻糖製得。

5. 如申請專利範圍第4項之方法，其特徵為四-O-乙醯-L-巖藻糖之異構乙醯基以乙酸肼予以移除。

6. 一種立體選擇性製備極純之鳥嘌呤核苷二磷酸酯-巖藻糖(GDP-巖藻糖)的方法，其特徵在於將磷酸β-L-吡喃巖藻糖酯轉化成其雙-三烷基銨鹽(其中烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

基係指 C₁ - C₁₀ 直鏈或支鏈烷基)，此鹽與活化鳥嘌呤核苷單磷酸酯 (GMP) 反應，而所形成之 GDP - 巖藻糖藉使用製備 HPLC 層析進行純化，以選自碳酸氫三乙銨、碳酸氫銨或甲酸銨緩衝劑的揮發性緩衝系為洗提劑。

7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其特徵為磷酸 β - L - 吡喃巖藻糖酯轉化成三 - 正 - 辛銨鹽。

8. 如申請專利範圍第 6 或 7 項之方法，其特徵為使用 GMP - 嗎啉化物用為經活化之 GMP。

9. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其特徵為使用碳酸氫三乙銨為洗提劑供製備純化。

10. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其特徵為所用之磷酸 β - L - 吡喃巖藻糖酯係依如申請專利範圍第 1 項製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線