明　細　書

発明の名称 ：

新規環状ジヌクレオチド誘導体及びその抗体薬物コンジュゲート

技術分野

[0001] 本発明は、ＳＴＩＮＧアゴニスト活性を有する新規な構造を有する環状ジヌクレオチド誘導体、該新規環状ジヌクレオチド誘導体と標的細胞に対する抗体とをリンカーを介して結合させた抗体薬物コンジュゲート、該抗体薬物コンジュゲートを含有する医薬組成物等に関する。

背景技術

[0002] ＳＴＩＮＧ（Ｓｔｉｍｕｌａｔｏｒ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ Ｇｅｎｅｓ）は、小胞体に局在する膜貫通型のアダプタータンパク質である（非特許文献１）。ＳＴＩＮＧは、哺乳動物における自然免疫活性化の中枢分子として機能しており、細菌やウイルスのような病原体の進入に対する防御の最前線を担っている。ＳＴＩＮＧの活性化は、複数の細胞質ＤＮＡセンサーが、外因性及び内因性のＤＮＡを感知した際のシグナルによって引き起こされることが知られている。細胞質ＤＮＡセンサーの中では、ｃＧＡＳ（Ｃｙｃｌｉｃ ＧＭＰ－ＡＭＰ Ｓｙｎｔｈａｓｅ）が重要なＤＮＡセンサーと考えられている。ｃＧＡＳがＤＮＡを感知すると環状ジヌクレオチド（2’，3’－ｃＧＡＭＰ）が産生され、この2’，3’－ｃＧＡＭＰがＳＴＩＮＧに直接結合し、ＳＴＩＮＧを活性化させる（非特許文献２）。活性化したＳＴＩＮＧはゴルジ体へと移動し、そこでＴＢＫ１（Ｔａｎｋ－ｂｉｎｄｉｎｇ ｋｉｎａｓｅ １）の自己リン酸化を促す。自己リン酸化して活性化したＴＢＫ－１は、ＩＲＦ３（Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ ｆａｃｔｏｒ ３）転写経路（非特許文献３）及びＮＦκＢ転写経路（非特許文献４）の両方を活性化し、インターフェロンやサイトカイン（Ｉ型ＩＦＮ（Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ）、ＩＬ－６（Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６）、ＴＮＦ－α（Ｔｕｍｏｒ Ｎｅｃｒｏｓｉｓ Ｆａｃｔｏｒ－α））と

呼ばれる炎症性タンパク質の産生を増加させる。これらのタンパク質は、複雑なカスケードを通じて病原体や癌細胞を破壊するＴ細胞を含む獲得免疫系を始動させる。

[0003] 最近の研究により、ＳＴＩＮＧは微生物に対する宿主防御だけでなく、抗腫瘍免疫を促進することが示された。例えば、ＳＴＩＮＧ欠損マウスに免疫原性腫瘍を移植した場合、腫瘍は、野生型マウスやＴＲＩＦ（Ｔｏｌｌ／Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１（ＩＬ－１） ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｄｏｍａｉｎ ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ａｄａｐｔｏｒ－ｉｎｄｕｃｉｎｇ ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ－β）欠損マウスよりも急速に増殖する。また、ＳＴＩＮＧ欠損マウスでは、ＴＬＲ（Ｔｏｌｌ－ｌｉｋｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ）、ＭｙＤ８８（Ｍｙｅｌｏｉｄ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ ｐｒｉｍａｒｙ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ８８）、ＭＡＶＳ（Ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ ａｎｔｉｖｉｒａｌ－ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ）欠損マウスとは異なり、腫瘍に対する自発的なＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のプライミングも消失した。これは細胞質ＤＮＡ感知により始動するＳＴＩＮＧ経路が腫瘍増殖の制御に関与していることを示唆している（非特許文献５）。他の研究では、ＳＴＩＮＧが放射線治療（非特許文献６）又は抗ＣＤ４７抗体療法（非特許文献７）の抗腫瘍効果に必要であることも示されている。放射線又は抗ＣＤ４７抗体で処置した後の、死んだ腫瘍細胞由来のＤＮＡは、樹状細胞の細胞質へと移動してｃＧＡＳ－ＳＴＩＮＧ経路を活性化した後、ＩＦＮ産生を誘導して自然免疫と獲得免疫の橋渡しをする。この研究は、ＳＴＩＮＧ経路によって活性化された樹状細胞を介在するクロスプライミングが腫瘍に対する獲得免疫を引き起こすために重要であることを示唆している。

[0004] 血管破壊剤として知られているフラボノイド系低分子化合物ＤＭＸＡＡは、マクロファージのＩ型ＩＦＮを誘導するため、マウス腫瘍モデルにおいて、強力な抗腫瘍活性を有することが示された（非特許文献８）。ＤＭＸＡＡは前臨床での優れた抗腫瘍効果から、非小細胞肺癌の免疫療法薬として期待されていたが、ヒトの臨床試験には失敗した（非特許文献９）。最近の研究

により、ＤＭＸＡＡはマウスのＳＴＩＮＧに対する特異的なアゴニストであり、ヒトのＳＴＩＮＧには種交差性が無いため、結合できないことが明らかにされた（非特許文献１０）。ＤＭＸＡＡは、結果的にヒトでは無効であったが、マウスモデルにおける研究により、低分子薬がＳＴＩＮＧを介在して、効果的にＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞をプライミングし、抗腫瘍免疫を増強できることが示唆された。

[0005] 別の低分子化合物として、環状ジヌクレオチド（Ｃｙｃｌｉｃ ｄｉｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ、ＣＤＮ）は、担がんマウスに投与するとＳＴＩＮＧ介在による抗腫瘍免疫応答が増強して腫瘍増殖が著しく阻害され、マウスの生存率を改善することが示された（非特許文献１１）。ＣＤＮは、細菌由来の標準的な二つの３’－５’リン酸結合を有するＣＤＮ（ｃｙｃｌｉｃ－ｄｉ－ＧＭＰ，ｃｙｃｌｉｃ－ｄｉ－ＡＭＰ，３’，３’－ｃＧＡＭＰ）と、哺乳動物のｃＧＡＳが産生する非標準的な２’－５’リン酸結合を有する混合結合型のＣＤＮ（２’，３’－ｃＧＡＭＰ）に分類される。最近の研究により、標準的なＣＤＮよりも混合結合型のＣＤＮの方が、多様なＳＴＩＮＧを普遍的に活性化可能であることが示されている（非特許文献１２）。

[0006] 天然型のＣＤＮは、多くの核酸分子のように血液中の核酸分解酵素によって速やかに分解されるため、そのままの形で投与することはできない。そのため、生体内でＳＴＩＮＧアゴニスト活性を有する合成低分子化合物が開発されている（例えば、特許文献１～２６）。

[0007] 現在、抗腫瘍剤として臨床試験が進められているＳＴＩＮＧアゴニストのＭＩＷ－８１５（ＡＤＵ－Ｓ１００、ＭＬ ＲＲ－Ｓ２ ＣＤＡ又はＭＬ－ＲＲ－ＣＤＡ・２Ｎａ$^{+}$と呼ばれることもある）は、腫瘍内に直接投与される。ＳＴＩＮＧアゴニストを腫瘍に直接投与する方法では、腫瘍内の限定した範囲にしか薬剤を投与できず、また、複数の遠隔転移腫瘍すべてに直接投与するのは困難であることから、治療可能な腫瘍が限定されてしまうという問題がある。非特許文献１３には、ＭＬ ＲＲ－Ｓ２ ＣＤＡ投与により抗腫瘍効果が示されたことが記載されるが、腫瘍内投与のみであり、全身投与（

例えば、静脈内投与）による抗腫瘍効果は示されていない。非特許文献１４には、ＳＴＩＮＧアゴニストのＳＢ１１２８５をマウス腫瘍モデルに静脈内投与すると抗腫瘍効果が示されたことが記載されるが、ＳＢ１１２８５が具体的にどのような構造を有する化合物かは明らかにされていない。特許文献１４には、免疫刺激化合物と抗体構築物とリンカーを含有するコンジュゲートが記載されているが、免疫刺激化合物としてＳＴＩＮＧアゴニストを用いたコンジュゲートの具体例は記載されていない。特許文献２６には、特定の構造を有するＣＤＮと抗体とをリンカーを介して結合させたコンジュゲートが記載されているが、コンジュゲートをｉｎ　ｖｉｖｏで投与した実施例の記載がなく、コンジュゲートの抗腫瘍効果は確認されていない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：ＷＯ２０１４／０９９８２４

特許文献2：ＷＯ２０１４／１７９３３５

特許文献3：ＷＯ２０１４／１８９８０５

特許文献4：ＷＯ２０１４／１８９８０６

特許文献5：ＷＯ２０１５／０７４１４５

特許文献6：ＷＯ２０１５／１８５５６５

特許文献7：ＷＯ２０１６／０９６７１４

特許文献8：ＷＯ２０１６／０１２３０５

特許文献9：ＷＯ２０１６／１４５１０２

特許文献10：ＷＯ２０１７／０２７６４６

特許文献11：ＷＯ２０１７／０２７６４５

特許文献12：ＷＯ２０１７／０７５４７７

特許文献13：ＷＯ２０１７／０９３９３３

特許文献14：ＷＯ２０１７／１００３０５

特許文献15：ＷＯ２０１７／１２３６６９

特許文献16：ＷＯ２０１７／１６１３４９

特許文献17：ＷＯ２０１７／１７５１４７

特許文献18：ＷＯ２０１７／１７５１５６

特許文献19：ＷＯ２０１８／００９４６６

特許文献20：ＷＯ２０１８／０４５２０４

特許文献21：ＷＯ２０１８／０６０３２３

特許文献22：ＷＯ２０１８／０６７４２３

特許文献23：ＷＯ２０１８／０６５３６０

特許文献24：ＷＯ２０１４／０９３９３６

特許文献25：ＷＯ２０１８／００９６４８

特許文献26：ＷＯ２０１８／１００５５８

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Ｎａｔｕｒｅ　２００８，４５５，６７４－６７８

非特許文献2：Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ，２０１３，５１，２２６－２３５

非特許文献3：Ｓｃｉｅｎｃｅ　２０１５ａ，３４７，ａａａ２６３０

非特許文献4：Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．２０１４，８８，５３２８－５３４１

非特許文献5：Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　２０１４，４１，８３０－８４２

非特許文献6：Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　２０１４，４１，８４３－８５２

非特許文献7：Ｎａｔ．Ｍｅｄ．２０１５，２１，１２０９－１２１５

非特許文献8：Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９４，１５３，４６８４－４６９３

非特許文献9：Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２０１１，２９，２９６５－２９７１

非特許文献10：Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１３，１９０，５２１６－５２２５

非特許文献11：Ｓｃｉ．Ｒｅｐ．２０１６，６，１９０４９

非特許文献12：Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ，２０１５，５９，８９１－９０３

非特許文献13：Ｃｅｌｌ　Ｒｅｐ．２０１５，１１，１０１８－１０３０

非特許文献14：ＡＡＣＲ　Ｔｕｍｏｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ、２０１７、Ｐｏｓｔｅｒ＃Ａ２５

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] ＳＴＩＮＧアゴニスト活性を有し、インターフェロンやサイトカインなどの炎症性タンパク質の産生を増加させて免疫細胞を賦活化する、新規骨格を有するＣＤＮ誘導体及び該新規ＣＤＮ誘導体を用いたＳＴＩＮＧアゴニスト活性が関連する疾患、例えば、免疫賦活化による治療が可能な疾患（例えば、がん）の治療剤及び／又は治療法の開発が望まれている。また、全身投与が可能であり、かつ、目的とする細胞や臓器（例えば、腫瘍部位）に特異的にＳＴＩＮＧアゴニストを送達することができる該新規ＣＤＮ誘導体と標的細胞に対する抗体とをリンカーを介して結合させた抗体薬物コンジュゲート及び該抗体薬物コンジュゲートを用いたＳＴＩＮＧアゴニスト活性が関連する疾患、例えば、免疫賦活化による治療が可能な疾患（例えば、がん）の治療剤及び／又は治療法の開発が望まれている。

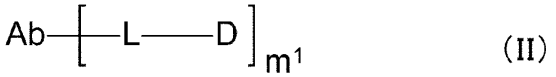
課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、上記の課題を解決するため、縮合三環性置換基を有することを特徴とする新規ＣＤＮ誘導体を見出し、該新規ＣＤＮ誘導体が、強いＳＴＩＮＧアゴニスト活性を有し、強い抗腫瘍活性を示すことを見出した。本発明者らはまた、本願発明の新規ＣＤＮ誘導体と抗体とをリンカーを介して結合させた抗体薬物コンジュゲートを見出し、該抗体薬物コンジュゲートを全身投与すると、抗原が発現している腫瘍で抗腫瘍効果が示されることを見出し、本発明を完成させた。

[0012] すなわち本願発明は、以下に関するものである。

［１］ 次式（ＩＩ）：

[0013] [化1]



（II）

（式中、m^1は１から１０の範囲であり、

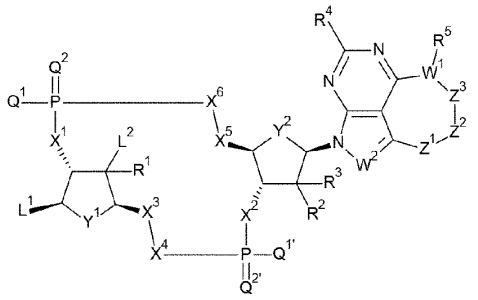
Ａｂは、抗体又は該抗体の機能性断片を示し、該抗体の糖鎖はリモデリングされていてもよく、

Ｌは、ＡｂとＤを連結するリンカーを示し、

Ａｂはそのアミノ酸残基から直接Ｌに結合するか、Ａｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖からＬに結合していてもよく、

Ｄは、次式（Ｉ）：

[0014] [化2]



(I)

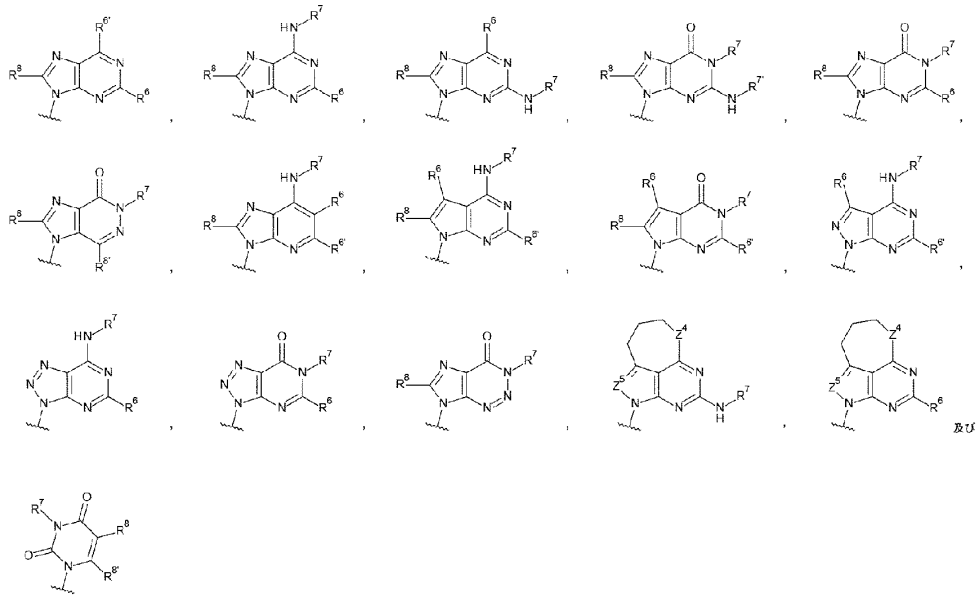
（ここで、

Ｌは、L^1又はL^2に含まれる任意の－NH_2又はヒドロキシ基と結合し、

L^1は、ヒドロキシ基、－NH_2、２－ヒドロキシアセチルアミノメチル基及び２－［（２－ヒドロキシアセチル）アミノ］エチル基からなる群から選択される１乃至３個の基により任意の位置で置換されていてもよい、次式

[0015]

[化3]



（ここで、

Ｒ^{6}及びＲ$^{6'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_{2}$、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基を示し、

Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、ハロゲン原子及びオキソ基からなる群から選択される１又は２個の置換基により置換されていてもよく、

Ｒ^{8}及びＲ$^{8'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を示し、

Ｚ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＮＨ－又は酸素原子を示し、

Ｚ^{5}は、窒素原子又は－ＣＨ＝を示す）

からなる群から選択される基を示し、

Ｌ^{2}は、下記（ｉ）又は（ｉｉ）：

（ｉ）Ｌと結合するとき、Ｌ^{2}は、－ＮＨＲ’、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、ここで、Ｒ’は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ

２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基は、１乃至６個のハロゲン原子で置換されてもよい；又は

（ｉｉ）Ｌと結合しないとき、Ｌ^{2}は、水素原子又はハロゲン原子を示す、

から選択される基を示し、

Ｑ^{1}及びＱ$^{1'}$は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、チオール基又はボラノ基（BH_3^-）を示し、

Ｑ^{2}及びＱ$^{2'}$は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Ｘ^{1}及びＸ^{2}は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子又は－CH_2－を示し、

Ｙ^{1}及びＹ^{2}は、酸素原子又は－CH_2－を示し、

Ｘ^{3}及びＸ^{4}は、下記（ｉｉｉ）又は（ｉｖ）：

（ｉｉｉ）Ｙ^{1}が酸素原子のとき、Ｘ^{3}－Ｘ^{4}は、－CH_2－Ｏ－、－CH_2－Ｓ－、－CH_2－CH_2－又は－CH_2－CF_2－を示す；又は

（ｉｖ）Ｙ^{1}が－CH_2－のとき、Ｘ^{3}－Ｘ^{4}は、－Ｏ－CH_2－を示す、

から選択される基を示し、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は、下記（ｖ）又は（ｖｉ）：

（ｖ）Ｙ^{2}が酸素原子のとき、Ｘ^{5}－Ｘ^{6}は、－CH_2－Ｏ－、－CH_2－Ｓ－、－CH_2－CH_2－又は－CH_2－CF_2－を示す；又は

（ｖｉ）Ｙ^{2}が－CH_2－のとき、Ｘ^{5}－Ｘ^{6}は、－Ｏ－CH_2－を示す、

から選択される基を示し、

Ｒ^{1}，Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＲ’、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ’、－N_3、－ＮＨＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ’（ここで、Ｒ’は、前に定義した通りであり、Ｒ’’は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を示す）を示し、

Ｗ^{1}は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子又は－ＣＨ－を示し、

Ｗ^{2}は、窒素原子又は－ＣＨ＝を示し、

R^4は、水素原子、ハロゲン原子又は－NH_2を示し、

R^5は、下記（ｖｉｉ）乃至（ｘ）：

（ｖｉｉ）W^1が窒素原子のとき、R^5は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ６アルキル基を示す；

（ｖｉｉｉ）W^1が酸素原子のとき、R^5は存在せず；

（ｉｘ）W^1が硫黄原子のとき、R^5は存在せず；又は

（ｘ）W^1が－ＣＨ－のとき、R^5は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、－NH_2又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す、

から選択される基を示し、

Z^1－Z^2－Z^3は、一緒になって、－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－R’’’－、－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－、－ＣＨ＝ＣＸ－CH_2－、－ＣＸ＝ＣＨ－CH_2－、－ＣＸ＝ＣＸ－CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－、－CH_2－ＣＨ（CH_3）－CH_2－又は－CH_2－CH_2－ＣＨ（CH_3）－（ここで、R’’’は、－Ｏ－又は－CH_2－CH_2－を示し、Ｘは、ハロゲン原子を示す）又は下記式のいずれかで表される基

[0016] [化4]



（ここで、アステリスクは、W^1に結合していることを示し、波線は、＝Ｃ－の炭素原子に結合していることを示す）から選択される基を示す）

で表される化合物を示す）

で表される抗体薬物コンジュゲート；

［２］W^1が窒素原子である、［１］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［３］W^1が窒素原子であり、R^5が水素原子である、［２］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４］W^1が酸素原子である、［１］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５］W^1が硫黄原子である、［１］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［６］W^1が－ＣＨ－である、［１］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［７］W^1が－ＣＨ－であり、R^5が水素原子である、［６］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［８］Z^1、Z^2及びZ^3が、一緒になって、$-CH_2-CH_2-CH_2-$又は$-CH=CH-CH_2-$である、［１］～［７］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［９］Z^1、Z^2及びZ^3が、一緒になって、$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$又は$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$である、［１］～［７］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［１０］Z^1、Z^2及びZ^3が、一緒になって、$-CH_2-CH_2-R'''-$（ここで、R’’’は、－Ｏ－又は$-CH_2-CH_2-$を示す）である、［１］～［７］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［１１］W^2が－ＣＨ＝である、［１］～［１０］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［１２］W^2が窒素原子である、［１］～［１０］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［１３］R^4が、水素原子を示す、［１］～［１２］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

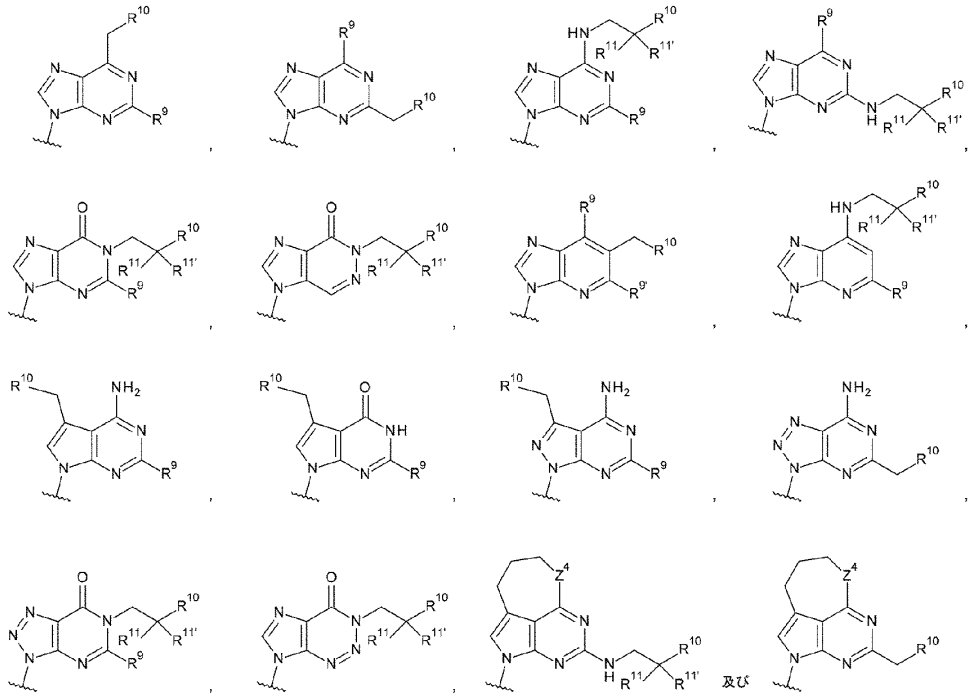
［１４］R^4が、フッ素原子を示す、［１］～［１２］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［１５］L^1中のR^8及び$R^{8'}$が、それぞれ独立して、水素原子である、［１］～［１４］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［１６］L^1が、次式からなる群から選択される基

[0017]

[化5]



（ここで、Ｒ^{9}及びＲ$^{9'}$は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は－ＮＨ$_2$を示し、

Ｒ^{10}は、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ３アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基を示し、

Ｒ^{11}及びＲ$^{11'}$は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子若しくはメチル基を示すか、又は、Ｒ^{11}及びＲ$^{11'}$が結合してシクロプロパンを示し、

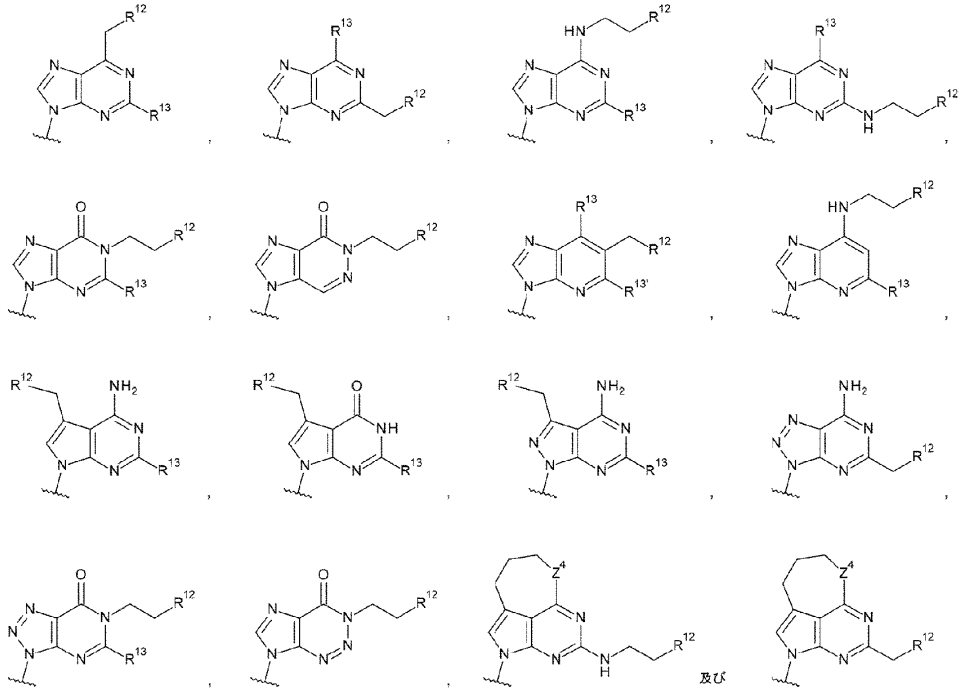
Ｚ^{4}は、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は酸素原子を示す）

である、［１］～［１５］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［１７］Ｌ^{1}が、次式からなる群から選択される基

[0018]

[化6]



（ここで、R^{13}及び$R^{13'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基又は－NH_2を示し、

R^{12}は、ヒドロキシ基、－NH_2、－CH_2OH、－NHC（＝O）CH_2OH、－CH_2NHC（＝O）CH_2OH又は－CH_2CH_2NHC（＝O）CH_2OHを示し、

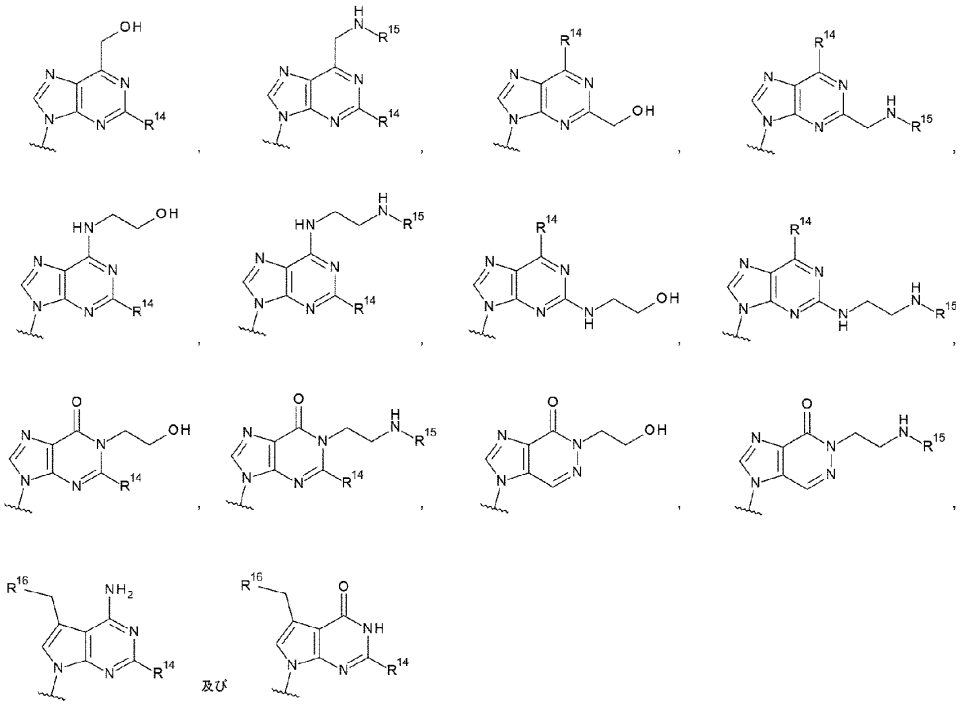
Z^4は、前に定義したとおりである）

である、［１］～［１５］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［１８］L^1が、次式からなる群から選択される基

[0019]

[化7]



（ここで、R^{14}は、水素原子又は－NH_2を示し、

R^{15}は、水素原子又は－C（＝O）CH_2OHを示し、

R^{16}は、ヒドロキシ基、－NH_2、－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、－CH_2NH_2又は－$CH_2CH_2NH_2$を示す）

である、［１］～［１５］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［１９］L^2が、Ｌと結合し、－NH_2、－CH_2NH_2又は－CH_2OHを示す、［１］～［１８］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［２０］L^2が、Ｌと結合せず、水素原子又はフッ素原子を示す、［１］～［１８］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［２１］Q^1及び$Q^{1'}$が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はチオール基を示す、［１］～［２０］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［２２］X^1及びX^2が、酸素原子を示す、［１］～［２１］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［２３］Ｙ[1]及びＹ[2]が、酸素原子を示す、［１］～［２２］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

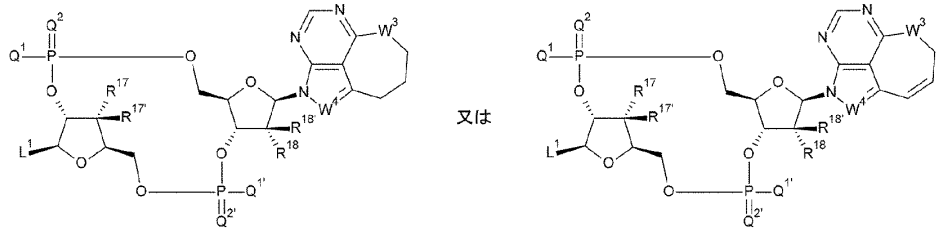
［２４］Ｘ[3]及びＸ[4]が、－ＣＨ$_2$－Ｏ－を示す、［１］～［２３］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［２５］Ｘ[5]及びＸ[6]が、－ＣＨ$_2$－Ｏ－を示す、［１］～［２４］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［２６］Ｒ[1]，Ｒ[2]及びＲ[3]が、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基又はフッ素原子である、［１～２５のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート

［２７］Ｄが、以下の２式：

[0020] [化8]



（ここで、Ｌ[1]、Ｑ[1]、Ｑ[1']、Ｑ[2]及びＱ[2']は、前に定義したとおりであり、

Ｒ[17]、Ｒ[17']、Ｒ[18]及びＲ[18']は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は－ＮＨ$_2$を示し、

Ｗ[3]は、－ＮＨ－、酸素原子、硫黄原子又は－ＣＨ$_2$－を示し、

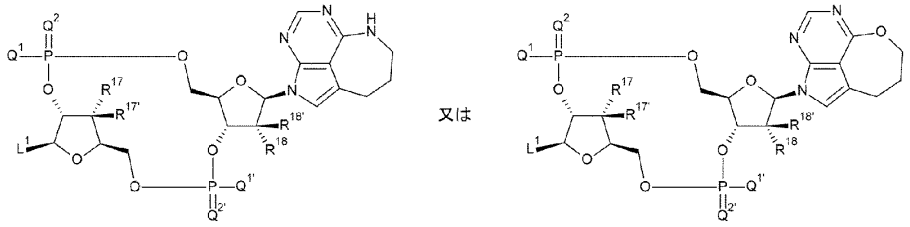
Ｗ[4]は、－ＣＨ＝又は窒素原子を示す）

のいずれかで示される、［１］～［２６］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［２８］Ｄが、以下の２式：

[0021]

[化9]



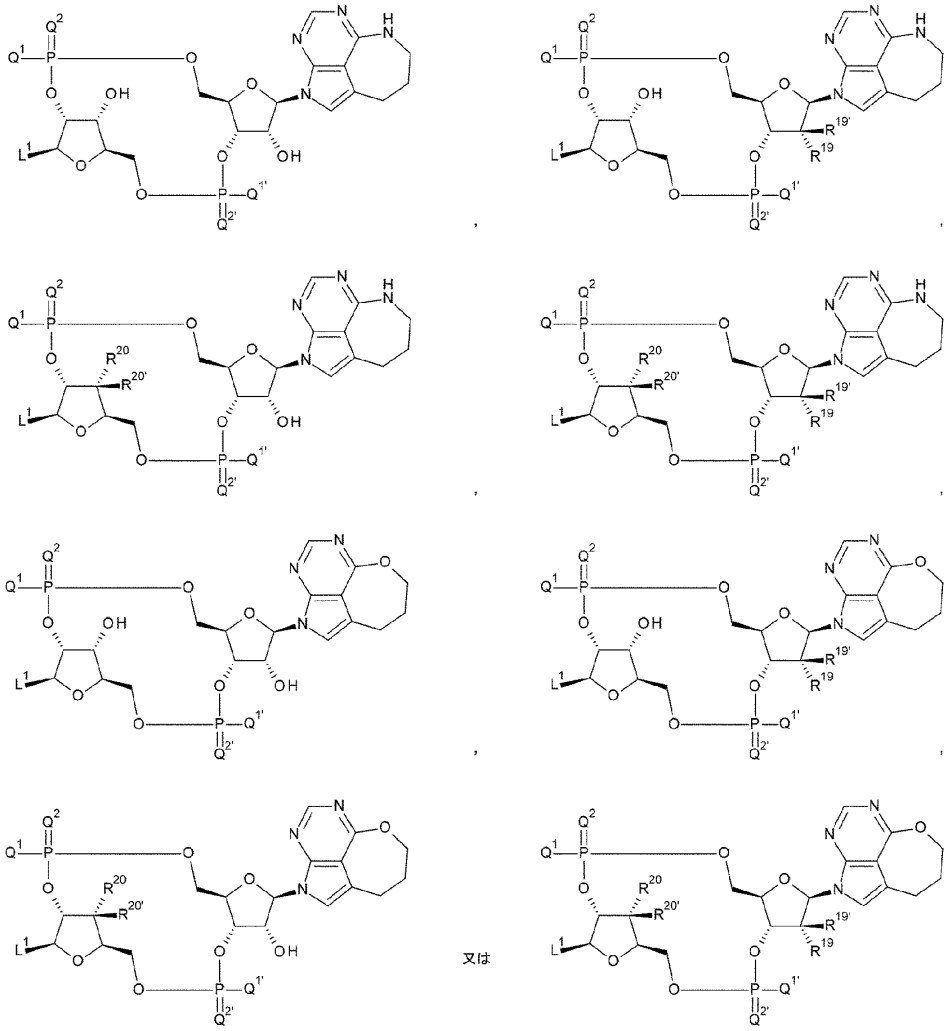
（ここで、L^1、Q^1、$Q^{1'}$、Q^2、$Q^{2'}$、R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}及び$R^{18'}$は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［２７］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［２９］Ｄが、以下の８式：

[0022]

[化10]



（ここで、Ｌ^{1}、Ｑ^{1}、Ｑ$^{1'}$、Ｑ^{2}及びＱ$^{2'}$は、前に定義したとおりであり、

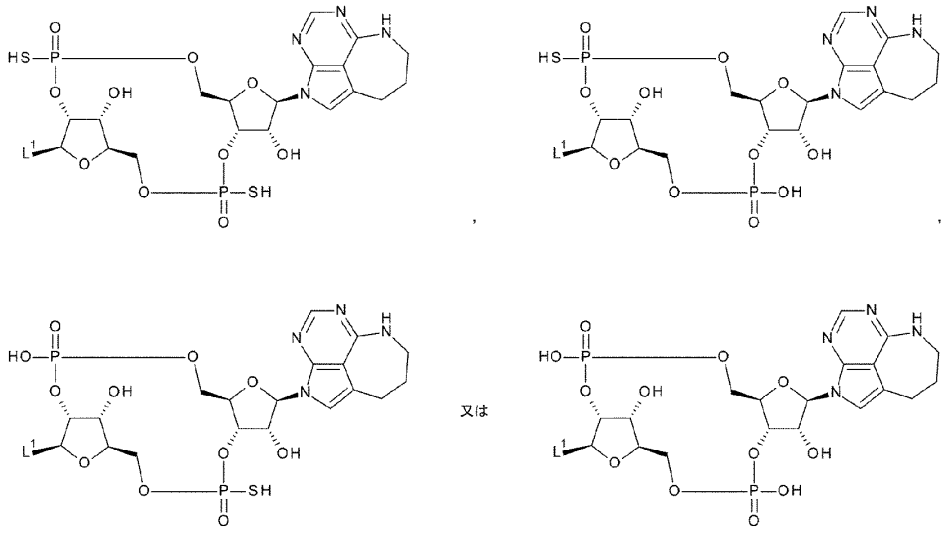
Ｒ^{19}、Ｒ$^{19'}$、Ｒ^{20}及びＲ$^{20'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子を示す）

のいずれかで示される、［２７］又は［２８］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［３０］Ｄが、以下の４式：

[0023]

[化11]

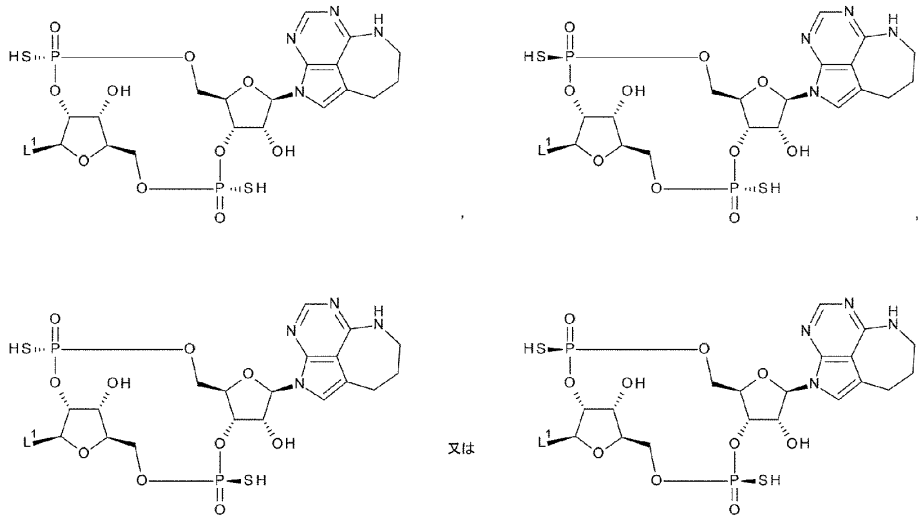


（ここで、L^1は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［２７］～［２９］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［３１］Ｄが、以下の４式：

[0024] [化12]

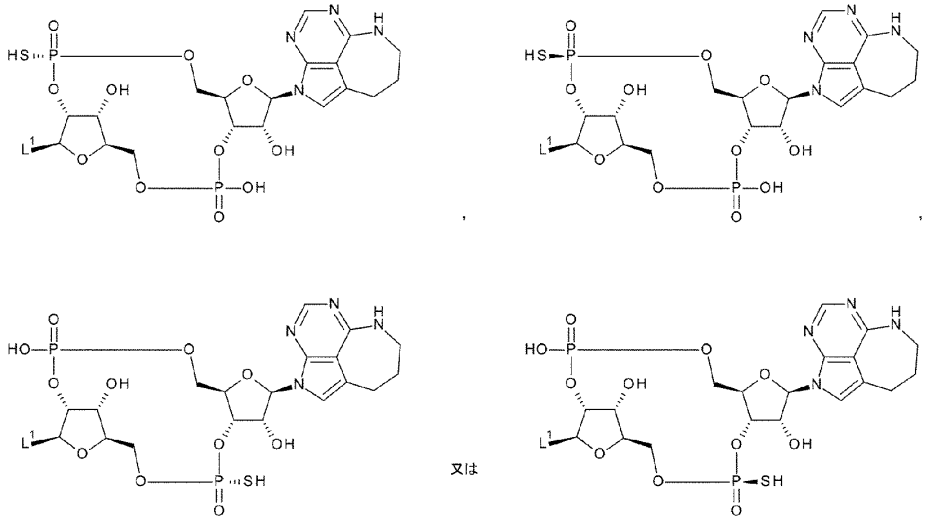


（ここで、L^1は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［２７］～［３０］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［３２］Ｄが、以下の４式：

[0025] [化13]

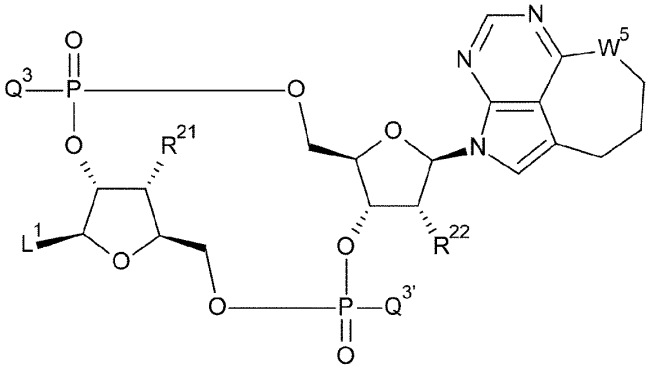


（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［２７］～［３０］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［３３］Ｄが、次式：

[0026] [化14]



（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりであり、

Q[3]及びQ[3]'は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はチオール基を示し、

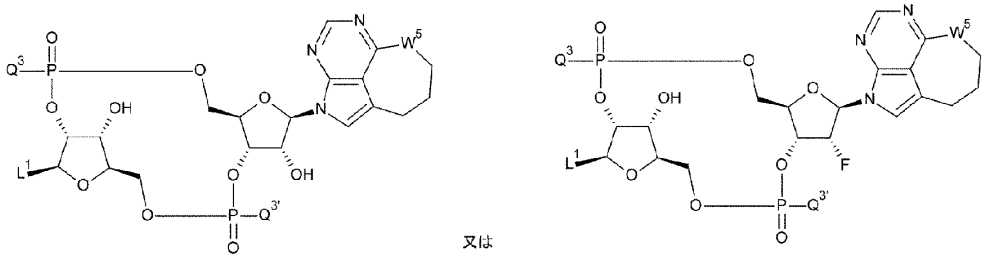
R[21]及びR[22]は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はフッ素原子を示し、

W[5]は、－ＮＨ－又は硫黄原子を示す）

で示される、［１］～［２６］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［３４］Ｄが、以下の２式：

[0027] [化15]

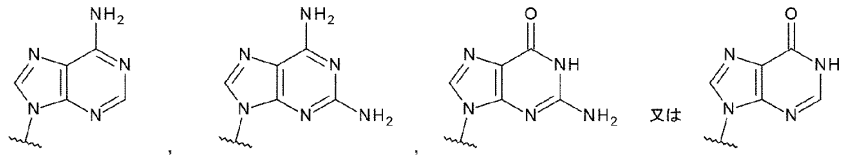


（ここで、Ｌ[1]、Q[3]及びQ[3]'、W[5]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［３３］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［３５］Ｌ[1]が、以下の４式：

[0028] [化16]

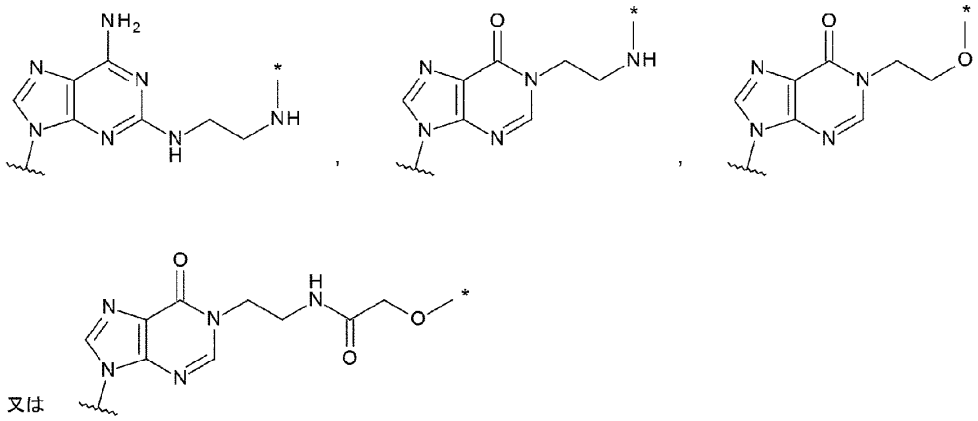


のいずれかで示される、［１］～［３４］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［３６］Ｌ[1]が、以下の４式：

[0029]

[化17]



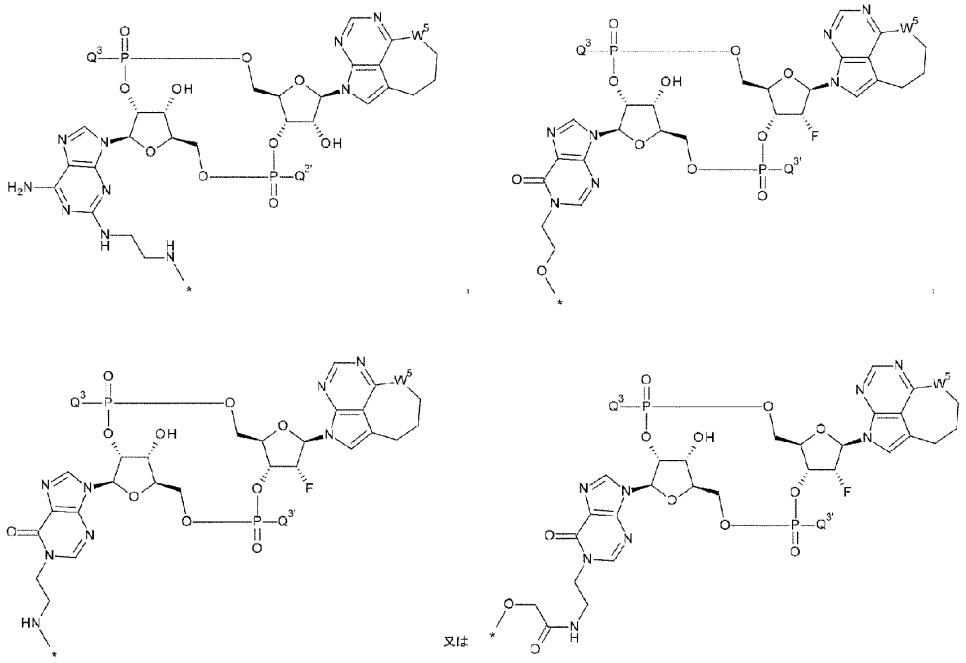
又は

（式中、アステリスクはＬと結合していることを示す）

のいずれかで示される、［１］～［３４］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［３７］Ｄが、以下の４式：

[0030] [化18]



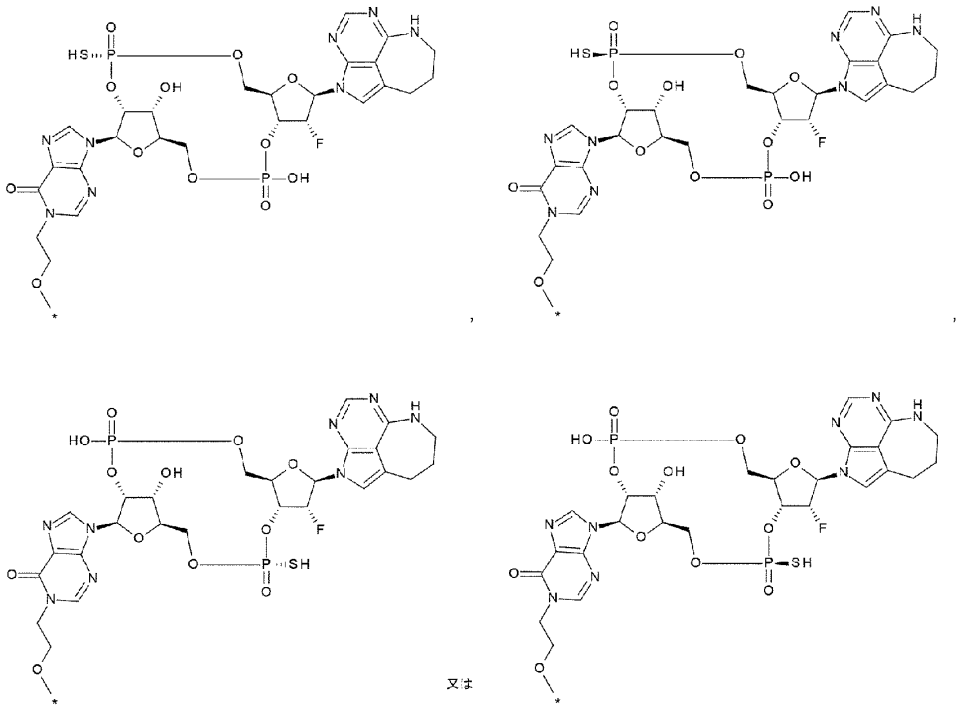
又は

（ここで、アステリスクはＬと結合していることを示し、Q^3、$Q^{3'}$及びW^5は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［３３］、［３４］又は［３６］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［３８］Ｄが、以下の４式：

[0031] [化19]



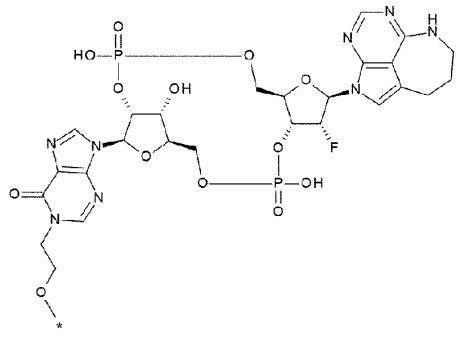
（ここで、アステリスクはＬと結合していることを示す）

のいずれかで示される、［３３］、［３４］、［３６］又は［３７］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

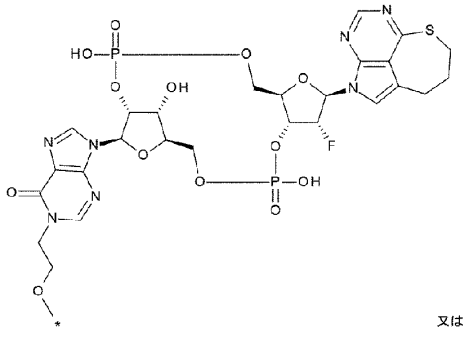
［３９］Ｄが、以下の３式：

[0032]

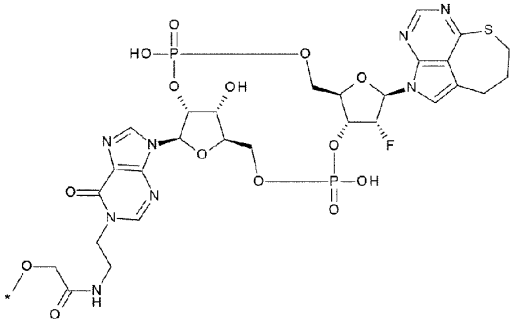
[化20]



,



又は



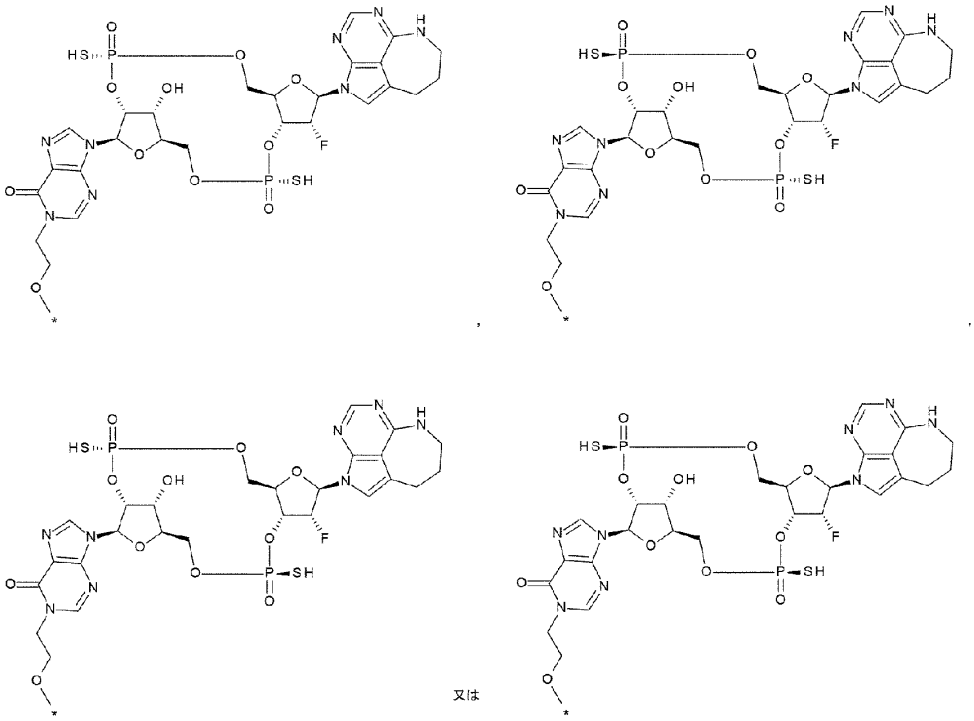
（ここで、アステリスクはＬと結合していることを示す）

のいずれかで示される、［３３］、［３４］、［３６］又は［３７］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４０］Ｄが、以下の４式：

[0033]

[化21]



（ここで、アステリスクはＬと結合していることを示す）

のいずれかで示される、［３３］、［３４］、［３６］又は［３７］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４１］リンカーＬが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－Ｌｃ－＊で示され、

式中、アステリスクは、薬物Ｄと結合していることを示し、

Ｌｐは、標的細胞において切断可能なアミノ酸配列からなるリンカーを示すか又は存在せず、

Ｌａは、以下の群から選択されるいずれか一つを示し、

－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2CH_2）n^2－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（CH_2CH_2）n^3－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^3－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）ｎ^3－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－（ＣＨ$_2$）ｎ^4－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、及び、

－（ＣＨ$_2$）ｎ^9－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、ｎ^{2}は１～３の整数を示し、ｎ^{3}は１～５の整数を示し、ｎ^{4}は０～２の整数を示し、ｎ^{9}は２～７の整数を示す）、

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し、並びに、

Ｌｃは、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－フェニル基－ＣＨ$_2$－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－又は－ＮＨ－ヘテロアリール基－ＣＨ$_2$－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－を示すか又は存在しない

［１］～［４０］のいずれか一つに記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４２］Ｌｃが存在しない、［４１］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４３］Ｌｃが－ＮＨ－ＣＨ$_2$－である、［４１］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４４］Ｌｐが、以下：

－ＧＧＶＡ－、－ＶＡ－、－ＧＧＦＧ－、－ＦＧ－、－ＧＧＰＩ－、－ＰＩ－、－ＧＧＶＣｉｔ－、－ＶＣｉｔ－、－ＧＧＶＫ－、－ＶＫ－、－ＧＧＦＣｉｔ－、－ＦＣｉｔ－、－ＧＧＦＭ－、－ＦＭ－、－ＧＧＬＭ－、－ＬＭ－、－ＧＧＩＣｉｔ－及び－ＩＣｉｔ－

からなる群から選択されるいずれか一つを示す、［４１］～［４３］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４５］Ｌｐが、－ＧＧＶＡ－、－ＶＡ－、－ＧＧＦＧ－、－ＦＧ－、－ＧＧＶＣｉｔ－、－ＶＣｉｔ－、－ＧＧＦＣｉｔ－又は－ＦＣｉｔ－のいずれか一つである、［４４］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４６］Ｌｐが、－ＧＧＦＧ－、－ＧＧＰＩ－、－ＧＧＶＡ－、－ＧＧＦＭ－、－ＧＧＶＣｉｔ－、－ＧＧＦＣｉｔ－、－ＧＧＩＣｉｔ－、－ＧＧＰＬ－、－ＧＧＡＱ－又は－ＧＧＰＰ－のいずれか一つである、［４１］～［４３］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４７］Ｌｐが、－ＧＧＦＧ－又は－ＧＧＰＩ－である、［４６］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４８］Ｌａが、以下：

－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$(CH_2CH_2O)_3$－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－、

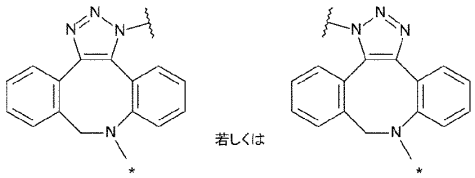
－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$(CH_2CH_2O)_4$－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－、及び

－$(CH_2)_5$－Ｃ（＝Ｏ）－

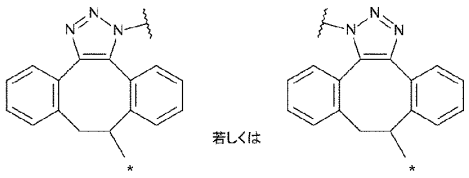
からなる群から選択されるいずれか一つを示す、［４１］～［４７］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［４９］Ｌｂが、次式

[0034] [化22]



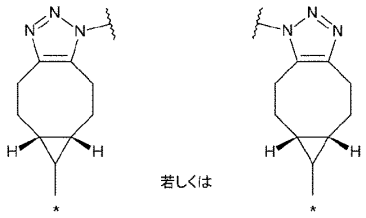
[0035] [化23]



又は、

[0036]

[化24]

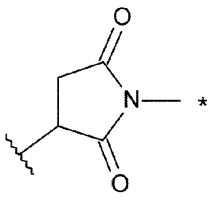


（上記で示されるＬｂの構造式において、アステリスクはＬａと結合していることを示し、波線はＡｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖と結合していることを示す）のいずれかで示される、［４１］～［４８］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５０］Ｌｂが、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－であり、

ここで、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－は、以下の構造式：

[0037] [化25]



を示し、

ここで、アステリスクはＬａと結合していることを示し、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合していることを示す、［４１］～［４８］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５１］リンカーＬが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－Ｌｃ－＊で示され、

式中、アステリスクは、薬物Ｄと結合していることを示し、

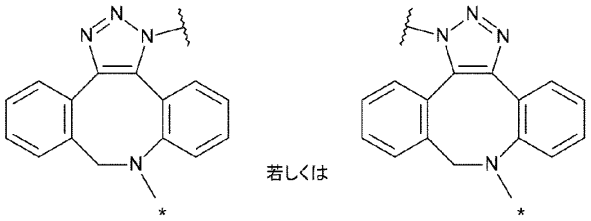
Ｌｐが、－ＧＧＦＧ－、又は－ＧＧＰＩ－であり、

Ｌａが、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－を示し、

Ｌｂが、次式

[0038]

[化26]



（上記で示されるＬｂの構造式において、アステリスクはＬａと結合していることを示し、波線はＡｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖と結合していることを示す）を示し、

Ｌｃが、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－を示す、［４１］、［４６］～［４９］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５２］抗体薬物コンジュゲートにおける抗体１分子あたりの平均薬物結合数が、１から１０個の範囲である、［１］～［５１］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５３］抗体薬物コンジュゲートにおける抗体１分子あたりの平均薬物結合数が、１から５個の範囲である、［５２］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５４］抗体が、抗体のＡｓｎ２９７に結合する糖鎖（Ｎ２９７糖鎖）からＬに結合している、［１］～［５３］のいずれか一つに記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５５］Ｎ２９７糖鎖が、リモデリングされた糖鎖である、［５４］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５６］Ｎ２９７糖鎖が、Ｎ２９７－(Ｆｕｃ)ＭＳＧ１又はＮ２９７－(Ｆｕｃ)ＳＧである、［５４］又は［５５］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５７］抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＤＬＬ３抗体、抗ＦＡＰ抗体、抗ＣＤＨ１１抗体、抗ＣＤＨ６抗体、抗Ａ３３抗体、抗ＣａｎＡｇ抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５６抗体、抗ＣＤ７０抗体、抗ＣＤ９８抗体、

抗ＴＲＯＰ２抗体、抗ＣＥＡ抗体、抗Ｃｒｉｐｔｏ抗体、抗ＥｐｈＡ２抗体、抗Ｇ２５０抗体、抗ＭＵＣ１抗体、抗ＧＰＮＭＢ抗体、抗Ｉｎｔｅｇｒｉｎ抗体、抗ＰＳＭＡ抗体、抗Ｔｅｎａｓｃｉｎ－Ｃ抗体、抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体、抗Ｍｅｓｏｔｈｅｌｉｎ抗体、抗ＥＮＰＰ３抗体、抗ＣＤ４７抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＧＰＲ２０抗体又は抗ＤＲ５抗体である、［１］～［５６］のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５８］抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、［５７］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［５９］抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体、又は、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体である、［５８］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

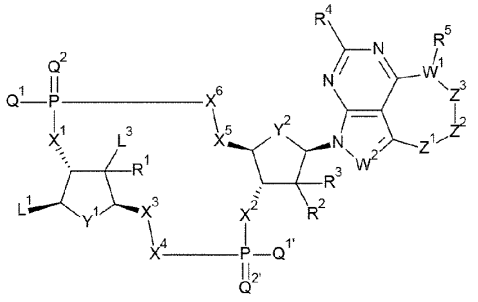
［６０］抗体が、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体、又は、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体である、［５８］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［６１］抗体が、配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体、配列番号３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体、又は、配列番号３５に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号３６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体である、［５７］に記載の抗体薬物コンジュゲート；

［６２］次式（Ｉａ）：

[0039]

[化27]

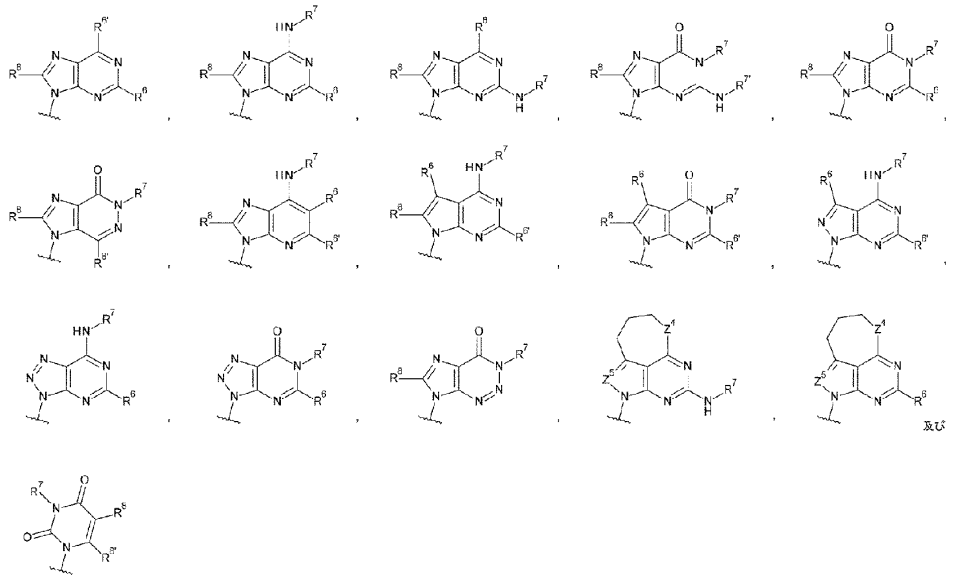


(Ia)

（ここで、

L^1は、ヒドロキシ基、－NH_2、２－ヒドロキシアセチルアミノメチル基及び２－［（２－ヒドロキシアセチル）アミノ］エチル基からなる群から選択される１乃至３個の基により任意の位置で置換されていてもよい、次式

[0040] [化28]



（ここで、

R^6及び$R^{6'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、－NH_2、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基を示し、

R^7及び$R^{7'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を

示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、ハロゲン原子及びオキソ基からなる群から選択される１又は２個の置換基により置換されていてもよく、

R^8及び$R^{8'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を示し、

Z^4は、$-CH_2-$、－ＮＨ－又は酸素原子を示し、

Z^5は、窒素原子又は－ＣＨ＝を示す）

からなる群から選択される基を示し、

L^3は、水素原子、ハロゲン原子、$-NH_2$、ヒドロキシＣ１－Ｃ３アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基を示し、

Q^1及び$Q^{1'}$は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、チオール基又はボラノ基（BH_3^-）を示し、

Q^2及び$Q^{2'}$は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子を示し、

X^1及びX^2は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子又は$-CH_2-$を示し、

Y^1及びY^2は、酸素原子又は$-CH_2-$を示し、

X^3及びX^4は、下記（ｉｉｉ）又は（ｉｖ）：

（ｉｉｉ）Y^1が酸素原子のとき、X^3-X^4は、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-CH_2-$又は$-CH_2-CF_2-$を示す；又は

（ｉｖ）Y^1が$-CH_2-$のとき、X^3-X^4は、$-O-CH_2-$を示す、

から選択される基を示し、

X^5及びX^6は、下記（ｖ）又は（ｖｉ）：

（ｖ）Y^2が酸素原子のとき、X^5-X^6は、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-CH_2-$又は$-CH_2-CF_2-$を示す；又は

（ｖｉ）Y^2が$-CH_2-$のとき、X^5-X^6は、$-O-CH_2-$を示す、

から選択される基を示し、

R^1，R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＲ’、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ’、$-N_3$、－ＮＨＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ’（ここで、Ｒ’は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル

基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基は、１乃至６個のハロゲン原子で置換されてもよい、Ｒ’’は、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を示す）を示し、

W^1は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子又は－ＣＨ－を示し、

W^2は、窒素原子又は－ＣＨ＝を示し、

R^4は、水素原子、ハロゲン原子又は$-NH_2$を示し、

R^5は、下記（ｖｉｉ）乃至（ｘ）：

（ｖｉｉ）W^1が窒素原子のとき、R^5は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ６アルキル基を示す；

（ｖｉｉｉ）W^1が酸素原子のとき、R^5は存在せず；

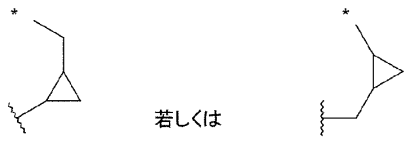
（ｉｘ）W^1が硫黄原子のとき、R^5は存在せず；又は

（ｘ）W^1が－ＣＨ－のとき、R^5は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、$-NH_2$又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す、

から選択される基を示し、

$Z^1-Z^2-Z^3$は一緒になって、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-R'''-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-CH=CX-CH_2-$、$-CX=CH-CH_2-$、$-CX=CX-CH_2-$、$-C(=O)-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C(=O)-$、$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$又は$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$（ここで、Ｒ’’’は、－Ｏ－又は$-CH_2-CH_2-$を示し、Ｘは、ハロゲン原子を示す）又は下記式のいずれかで表される基

[0041] [化29]



（ここで、アステリスクは、W^1に結合していることを示し、波線は、＝Ｃ－

の炭素原子に結合していることを示す）から選択される基を示す）
で示される化合物又はその薬理上許容される塩；
［６３］W^1が窒素原子である、［６２］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［６４］W^1が窒素原子であり、R^5が水素原子である、［６３］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［６５］W^1が酸素原子である、［６２］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［６６］W^1が硫黄原子である、［６２］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［６７］W^1が－ＣＨ－である、［６２］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［６８］W^1が－ＣＨ－であり、R^5が水素原子である、［６７］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［６９］Z^1、Z^2及びZ^3が、一緒になって、$-CH_2-CH_2-CH_2-$又は$-CH=CH-CH_2-$である、［６２］～［６８］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［７０］Z^1、Z^2及びZ^3が、一緒になって、$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$又は$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$である、［６２］～［６８］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［７１］Z^1、Z^2及びZ^3が、一緒になって、$-CH_2-CH_2-R'''-$（ここで、R’’’は、－Ｏ－又は$-CH_2-CH_2-$を示す）である、［６２］～［６８］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［７２］W^2が－ＣＨ＝である、［６２］～［７１］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［７３］W^2が窒素原子である、［６２］～［７１］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；
［７４］R^4が、水素原子を示す、［６２］～［７３］のいずれか１項に記載

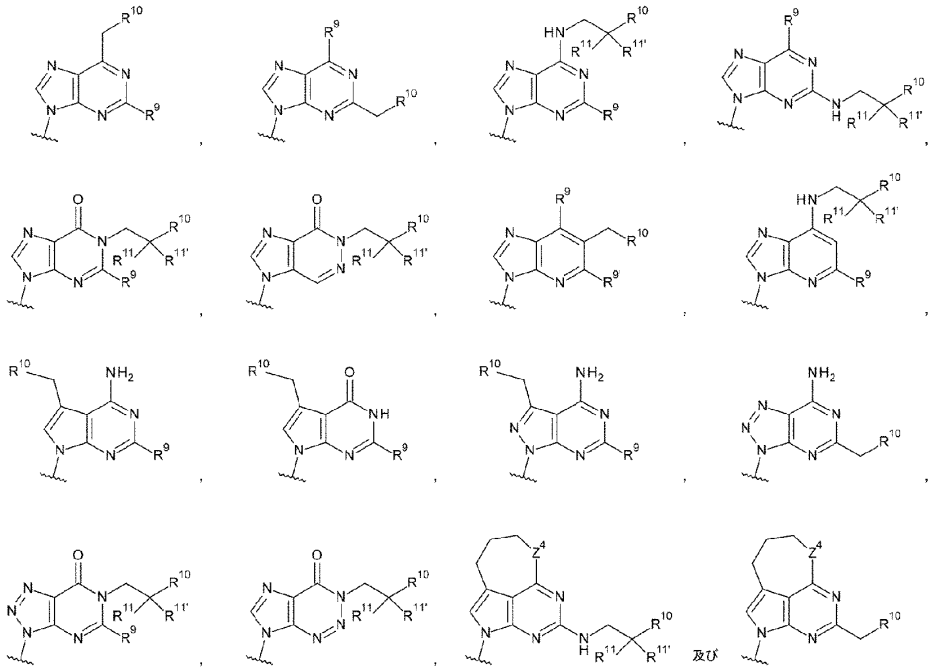
の化合物又はその薬理上許容される塩；

［７５］Ｒ[4]が、フッ素原子を示す、［６２］～［７３］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［７６］Ｌ[1]中のＲ[8]及びＲ[8’]が、それぞれ独立して、水素原子である、［６２］～［７５］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［７７］Ｌ[1]が、次式からなる群から選択される基

[0042] [化30]



（ここで、Ｒ[9]及びＲ[9’]は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は－ＮＨ$_2$を示し、

Ｒ[10]は、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ３アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基を示し、

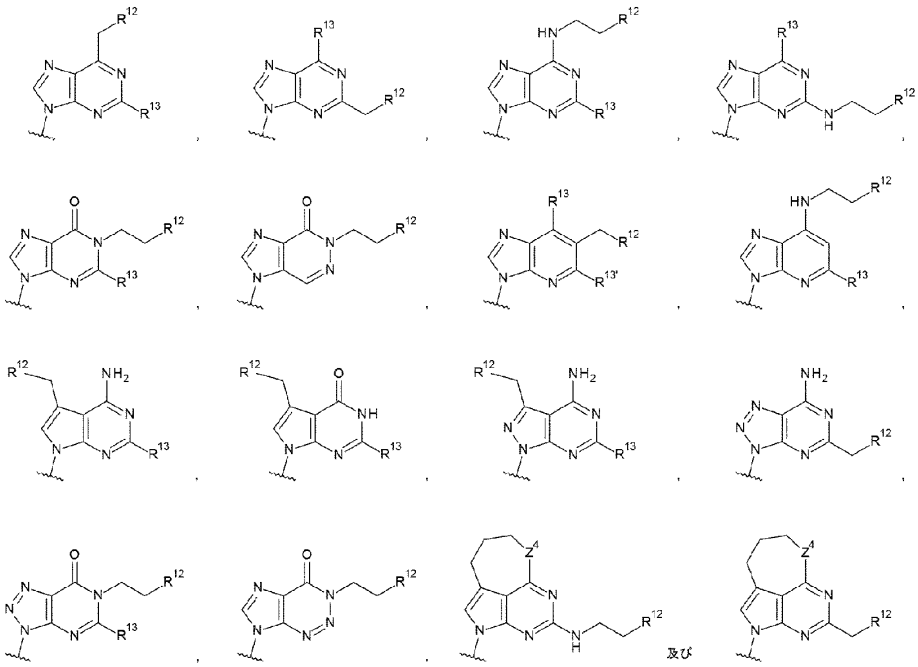
Ｒ[11]及びＲ[11’]は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子若しくはメチル基を示すか、又は、Ｒ[11]及びＲ[11’]が結合してシクロプロパンを示し、

Z^4は、－CH_2－、－NH－又は酸素原子を示す）

である、［６２］～［７６］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［７８］L^1が、次式からなる群から選択される基

[0043] [化31]



（ここで、R^{13}及び$R^{13'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基又は－NH_2を示し、

R^{12}は、ヒドロキシ基、－NH_2、－CH_2OH、－NHC（＝O）CH_2OH、－CH_2NHC（＝O）CH_2OH又は－CH_2CH_2NHC（＝O）CH_2OHを示し、

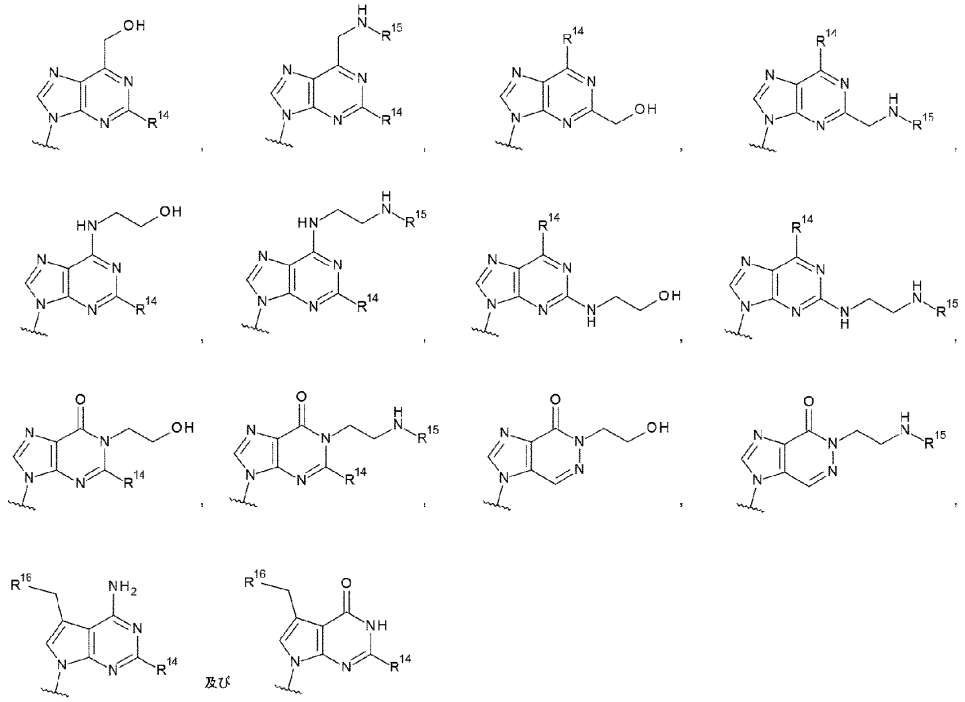
Z^4は、前に定義したとおりである）

である、［６２］～［７６］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［７９］L^1が、次式からなる群から選択される基

[0044]

[化32]



（ここで、R^{14}は、水素原子又は－NH_2を示し、

R^{15}は、水素原子又は－C（＝O）CH_2OHを示し、

R^{16}は、ヒドロキシ基、－NH_2、－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、－CH_2NH_2又は－$CH_2CH_2NH_2$を示す）

である、［６２］～［７６］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［８０］L^3が、水素原子、フッ素原子、－NH_2、－CH_2OH又は－CH_2NH_2を示す、［６２］～［７９］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［８１］Q^1及び$Q^{1'}$が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はチオール基を示す、［６２］～［８０］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［８２］X^1及びX^2が、酸素原子を示す、［６２］～［８１］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［８３］Ｙ[1]及びＹ[2]が、酸素原子を示す、［６２］～［８２］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

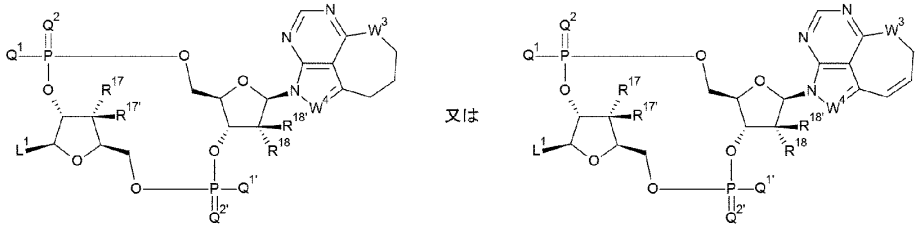
［８４］Ｘ[3]及びＸ[4]が、－ＣＨ$_2$－Ｏ－を示す、［６２］～［８３］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［８５］Ｘ[5]及びＸ[6]が、－ＣＨ$_2$－Ｏ－を示す、［６２］～［８４］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［８６］Ｒ[1]，Ｒ[2]及びＲ[3]が、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基又はフッ素原子である、［６２］～［８５］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［８７］以下の２式：

[0045] [化33]



（ここで、Ｌ[1]、Ｑ[1]、Ｑ[1’]、Ｑ[2]及びＱ[2’]は、前に定義したとおりであり、

Ｒ[17]、Ｒ[17’]、Ｒ[18]及びＲ[18’]は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は－ＮＨ$_2$を示し、

Ｗ[3]は、－ＮＨ－、酸素原子、硫黄原子又は－ＣＨ$_2$－を示し、

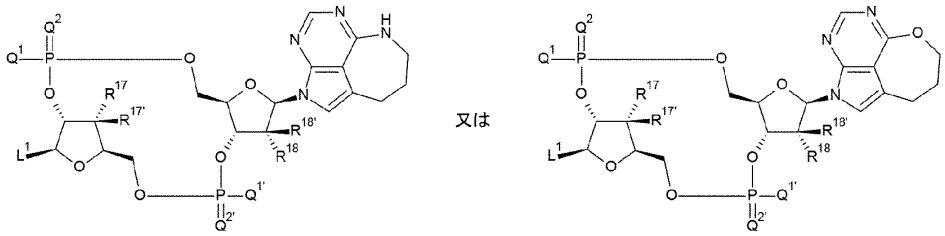
Ｗ[4]は、－ＣＨ＝又は窒素原子を示す）

のいずれかで示される、［６２］～［８６］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［８８］以下の２式：

[0046]

[化34]



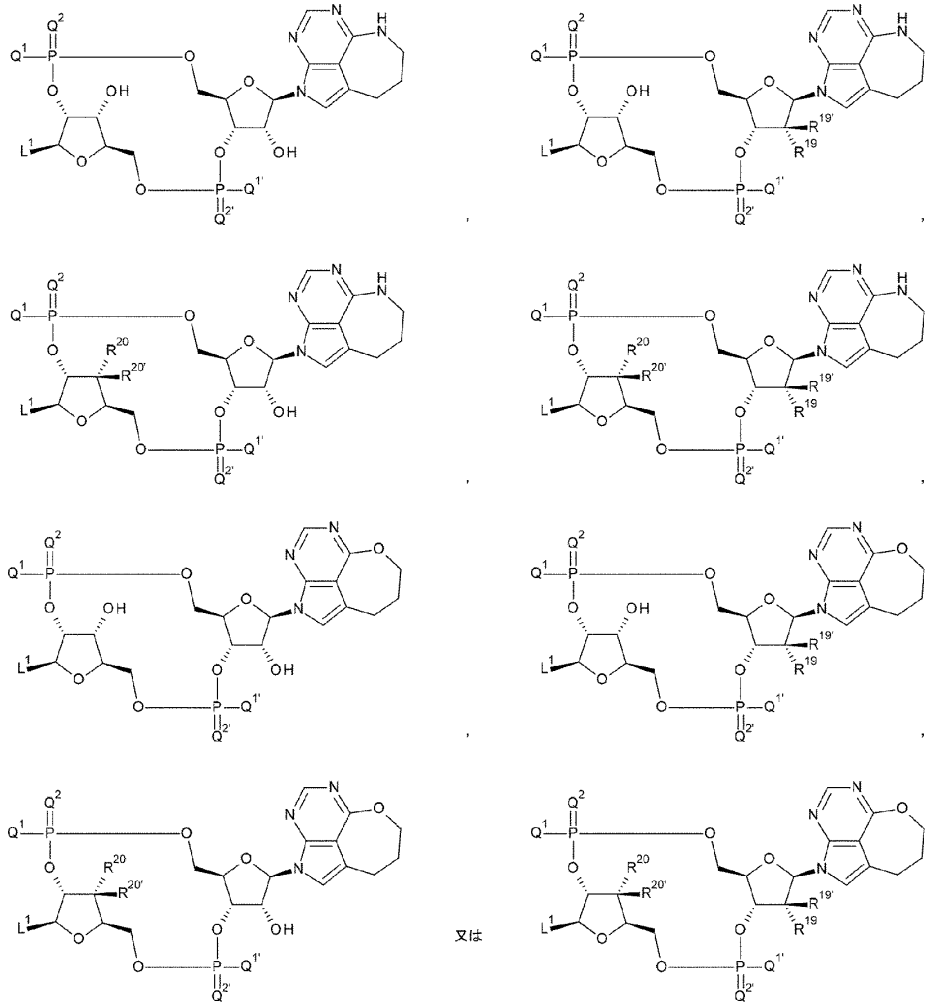
（ここで、Ｌ^{1}、Ｑ^{1}、Ｑ$^{1'}$、Ｑ^{2}、Ｑ$^{2'}$、Ｒ^{17}、Ｒ$^{17'}$、Ｒ^{18}及びＲ$^{18'}$は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［８７］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［８９］以下の８式：

[0047]

[化35]



（ここで、Ｌ^{1}、Ｑ^{1}、Ｑ$^{1'}$、Ｑ^{2}及びＱ$^{2'}$は、前に定義したとおりであり、

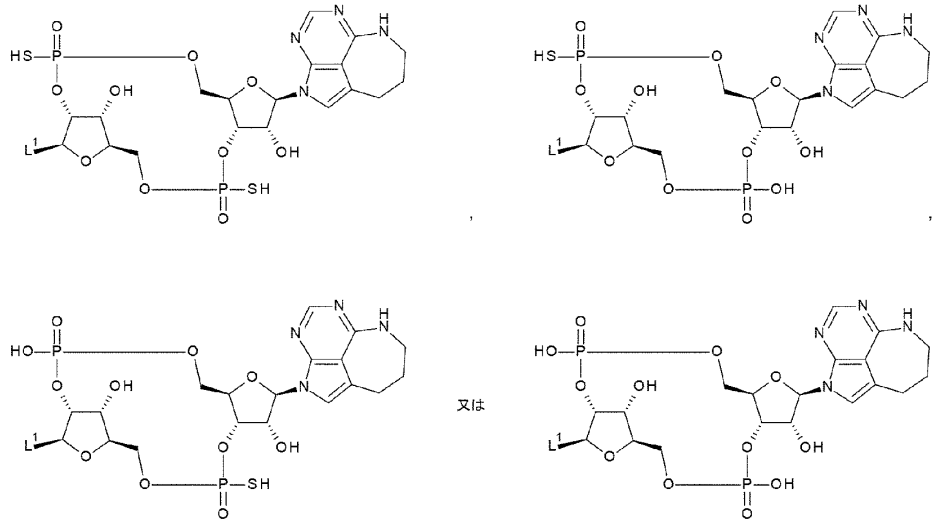
Ｒ^{19}、Ｒ$^{19'}$、Ｒ^{20}及びＲ$^{20'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子を示す）

のいずれかで示される、［８７］又は［８８］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［９０］以下の４式：

[0048]

[化36]

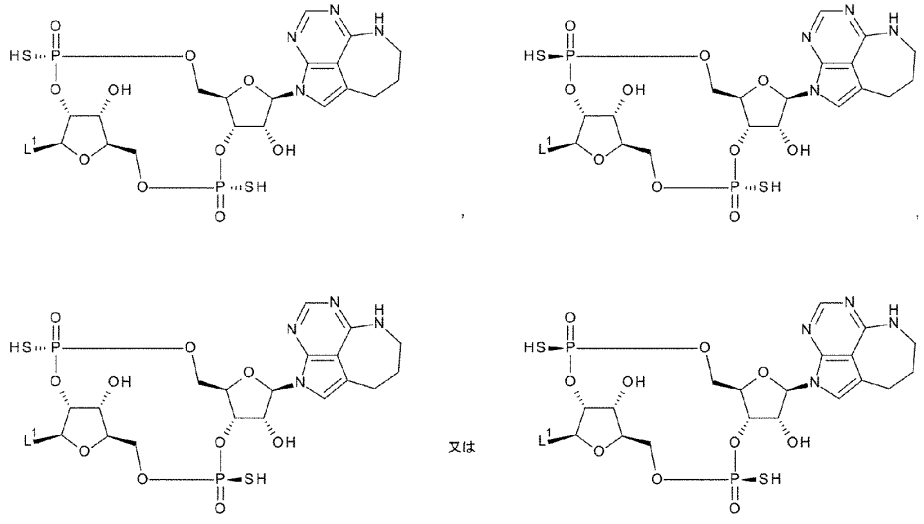


（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［８７］～［８９］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［９１］以下の４式：

[0049] [化37]



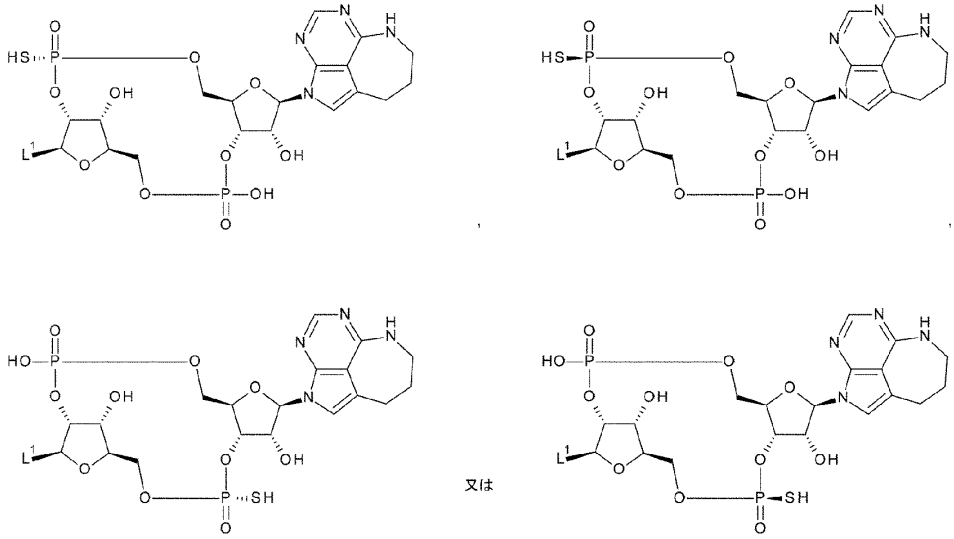
（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［８７］～［９０］のいずれか１項に記載の化合物

又はその薬理上許容される塩；

［９２］以下の４式：

[0050] [化38]

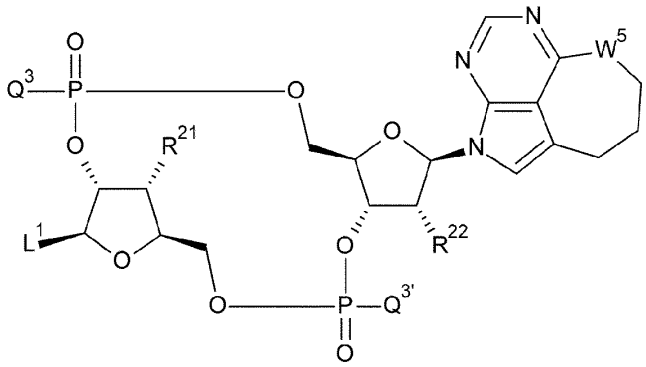


（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［８７］～［９０］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［９３］次式：

[0051] [化39]



（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりであり、

Ｑ[3]及びＱ[3]‘は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はチオール基を示し、

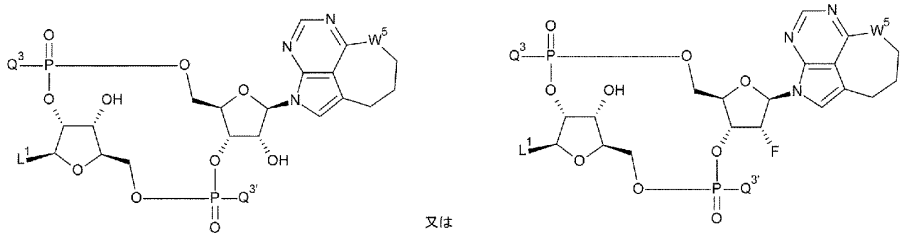
Ｒ^{21}及びＲ^{22}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はフッ素原子を示し、

Ｗ^{5}は、－ＮＨ－又は硫黄原子を示す）

で示される、［６２］～［８６］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［９４］以下の２式：

[0052] [化40]

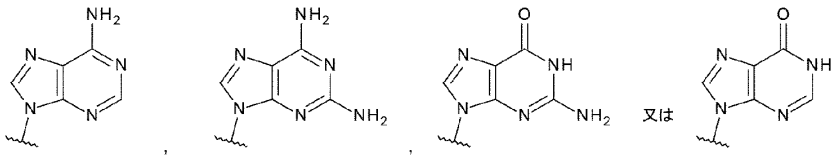


（ここで、Ｌ^{1}、Ｑ^{3}及びＱ^{3}‘、Ｗ^{5}は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［９３］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［９５］Ｌ^{1}が、以下の：

[0053] [化41]

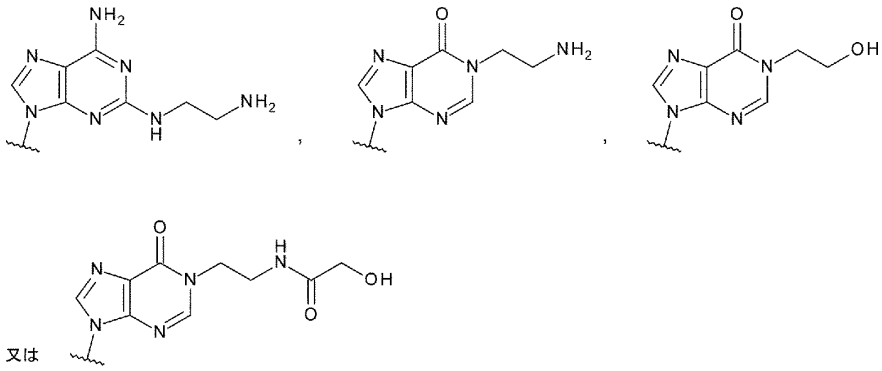


のいずれかで示される、［６２］～［９４］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［９６］Ｌ^{1}が、以下の４式：

[0054]

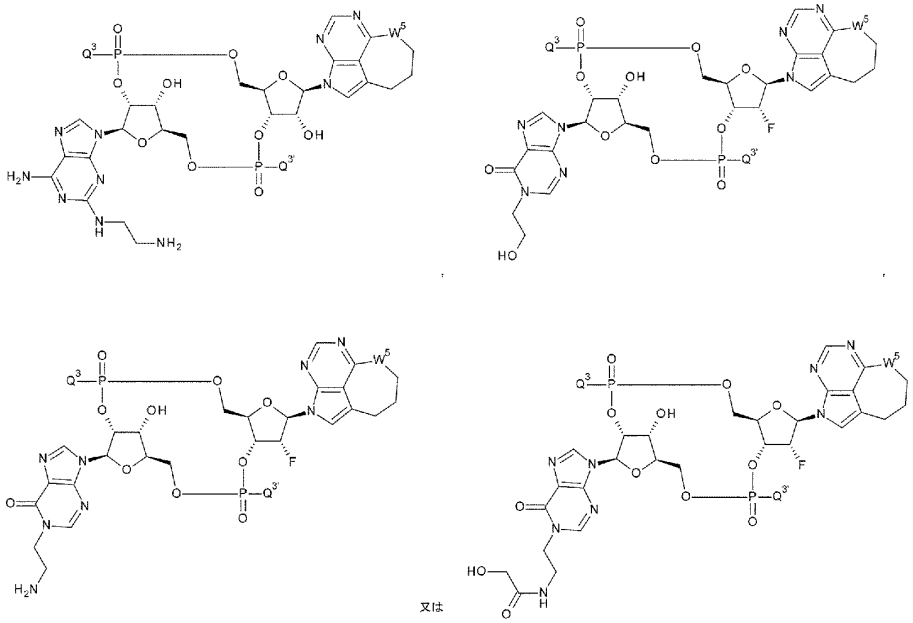
[化42]



のいずれかで示される、［６２］～［９４］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［９７］Ｄが、以下の４式：

[0055] [化43]

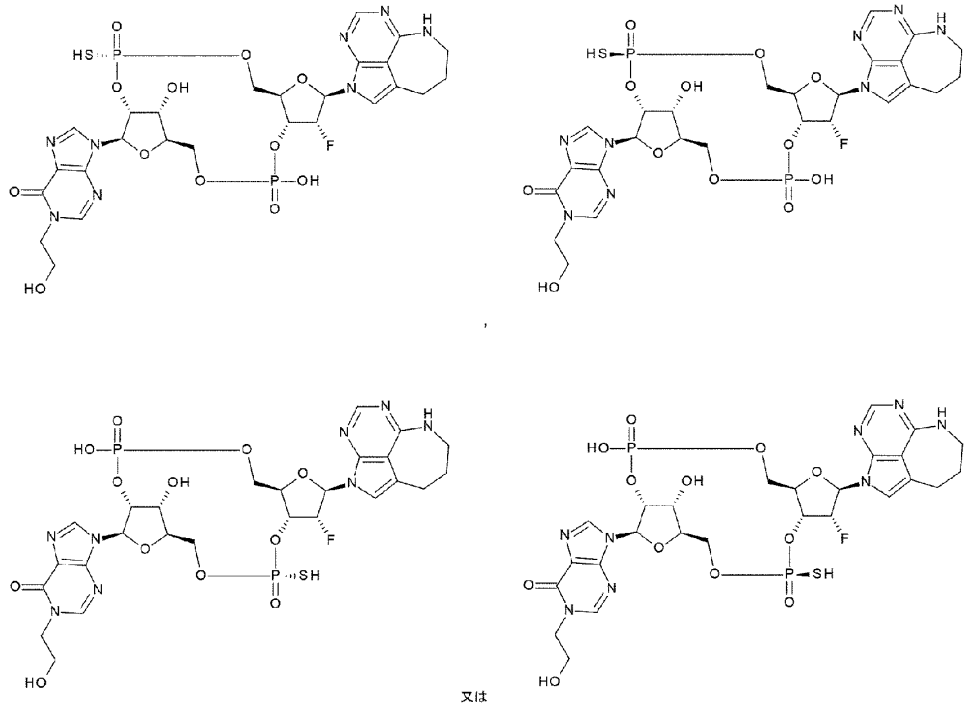


（ここで、Q^3、$Q^{3'}$及びW^5は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、［９３］、［９４］又は［９６］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［９８］Ｄが、以下の４式：

[0056] [化44]



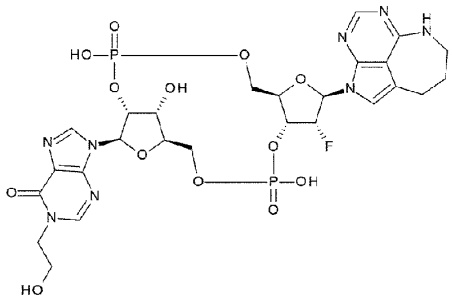
又は

のいずれかで示される、［９３］、［９４］、［９６］又は［９７］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

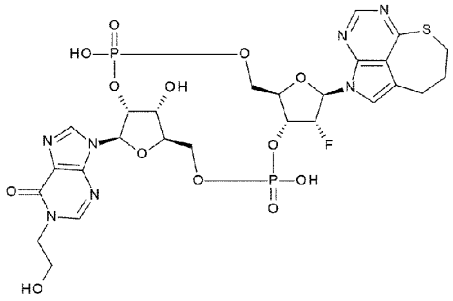
［９９］Ｄが、以下の３式：

[0057]

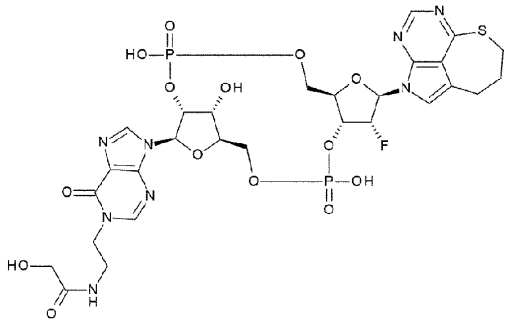
[化45]



,



又は

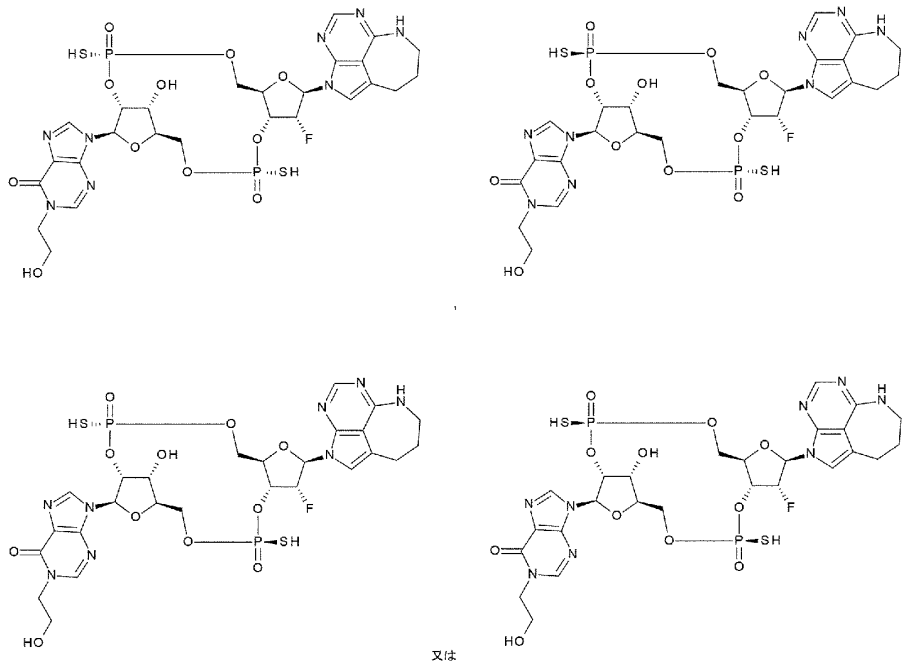


のいずれかで示される、［９３］、［９４］、［９６］又は［９７］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［１００］Ｄが、以下の４式：

[0058]

[化46]



又は

のいずれかで示される、［９３］、［９４］、［９６］又は［９７］のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩；

［１０１］［1］～［６１］に記載の抗体薬物コンジュゲート及び［６２］～［１００］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩からなる群から選択されるいずれかを含有する、ＳＴＩＮＧアゴニスト；

［１０２］［1］～［６１］に記載の抗体薬物コンジュゲート及び［６２］～［１００］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩からなる群から選択されるいずれかを含有する、医薬組成物；

［１０３］［1］～［６１］に記載の抗体薬物コンジュゲート及び［６２］～［１００］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩からなる群から選択されるいずれかを含有する、抗腫瘍剤；

［１０４］腫瘍が、肺がん、腎がん、尿路上皮がん、大腸がん、前立腺がん、多形神経膠芽腫、卵巣がん、膵がん、乳がん、メラノーマ、肝がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、子宮体がん、精巣がん、子宮頸がん、胎盤絨毛が

ん、多形神経膠芽腫、脳腫瘍、頭頚部がん、甲状腺がん、中皮腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胆のうがん、胆管がん、副腎がん、有棘細胞がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫又は肉腫である、［１０３］に記載の抗腫瘍剤；

［１０５］［１］～［６１］に記載の抗体薬物コンジュゲート、［６２］～［１００］に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、［１０１］に記載のＳＴＩＮＧアゴニスト、［１０２］に記載の医薬組成物、及び［１０３］又は［１０４］に記載の抗腫瘍剤からなる群から選択されるいずれかを投与することを含む、がんの治療方法；

［１０６］がんが、肺がん、腎がん、尿路上皮がん、大腸がん、前立腺がん、多形神経膠芽腫、卵巣がん、膵がん、乳がん、メラノーマ、肝がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、子宮体がん、精巣がん、子宮頸がん、胎盤絨毛がん、多形神経膠芽腫、脳腫瘍、頭頚部がん、甲状腺がん、中皮腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胆のうがん、胆管がん、副腎がん、有棘細胞がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫又は肉腫である、［１０５］に記載の方法、

に関する。

発明の効果

[0059] 本発明により、新規ＣＤＮ誘導体が提供される。本発明の新規ＣＤＮ誘導体は強いＳＴＩＮＧアゴニスト活性を有し、高い抗腫瘍活性を示す。また、本発明により、全身投与することができ、かつ、抗原が発現している腫瘍で抗腫瘍効果を示す、新規抗体ＣＤＮ誘導体コンジュゲートが提供される。

図面の簡単な説明

[0060] [図1]本発明の薬物コンジュゲート体（（ＩＩ）の分子）である、ＳＧ型糖鎖リモデリング抗体から得られた薬物コンジュゲート体（図１のＡの（ＩＩ）の分子）及び、ＭＳＧ型糖鎖リモデリング抗体から得られた薬物コンジュゲート体（図１のＢの（ＩＩ）の分子）を模式的に表したものである。（ａ）は薬物Ｄ、（ｂ）はリンカーＬ、（ｃ）はＰＥＧリンカー（Ｌ（ＰＥＧ））

、（ｄ）はＮ２９７糖鎖（ここで、白色の円はＮｅｕＡｃ（Ｓｉａ）、白色の六角形はＭａｎ、黒色の六角形はＧｌｃＮＡｃ、白色のひし形はＧａｌ、及び、白色の逆三角形はＦｕｃ）、をそれぞれ表す。白色の五角形は、リンカーＬ由来のアルキンとＰＥＧリンカー由来のアジド基が反応して生成したトリアゾール環を表す。Ｙ字型は、抗体Ａｂを表す。ＰＥＧリンカーは、非還元末端に位置するシアル酸の２位のカルボキシル基とアミド結合を介して連結している。　このような表示方法は、特に言及がない限り、本明細書の全体を通じて適用される。

[図2]本発明の薬物コンジュゲート体の製造中間体である、（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－抗体（図２のＡの（ＩＩＩ）の分子）、ＳＧ型糖鎖リモデリング抗体（図２のＢの（ＩＶ）の分子）、及びＭＳＧ型糖鎖リモデリング抗体（図２のＣの（ＩＶ）の分子）の構造を示す模式図である。全ての図において、Ｙ字型は図１と同様に抗体Ａｂを表す。図２のＡにおいて、（ｅ）はＦｕｃの１位と、ＧｌｃＮＡｃの６位においてαグリコシド結合した二糖からなるＮ２９７糖鎖を示す。図２のＢ及びＣにおいて、（ｄ）は図１と同様のＮ２９７糖鎖を表し、（ｆ）はアジド基を有するＰＥＧリンカーであり、末端にリンカーＬとの結合に供されるアジド基を表す。アジド基を有するＰＥＧリンカーの結合様式は、図１のＰＥＧリンカーと同様である。

[図3]動物細胞で産生された抗体からＳＧ型糖鎖リモデリング抗体及びＭＳＧ型糖鎖リモデリング抗体を製造する工程の模式図である。図中の分子（ＩＩＩ）及び（ＩＶ）は、図２と同様に、（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－抗体及びＳＧ型糖鎖リモデリング抗体又はＭＳＧ型糖鎖リモデリング抗体をそれぞれ表す。（Ｖ）の分子は動物細胞で産生された抗体であり、Ｎ２９７糖鎖が不均一な分子の混合物である。図３Ａは、（Ｖ）の不均一なＮ２９７糖鎖を、ＥｎｄｏＳのような加水分解酵素で処理することで、均一な（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－抗体（ＩＩＩ）が作製される工程を示す。図３Ｂは、抗体（ＩＩＩ）のＮ２９７糖鎖のＧｌｃＮＡｃに対して、ＥｎｄｏＳＤ２３３Ｑ／Ｑ３０３Ｌ変異体のような糖転移酵素を用いて、ＳＧ型糖鎖ド

ナー分子を糖鎖転移させることで、（ＩＶ）のＳＧ型糖鎖リモデリング抗体が作製される工程を示す。図３Ｃは、図３Ｂと同様に、抗体（ＩＩＩ）に対して、ＭＳＧ型糖鎖ドナー分子を糖鎖転移させることで（ＩＶ）のＭＳＧ型糖鎖リモデリング抗体が作製される工程を示す。　ここで用いられるＳＧ型糖鎖ドナー分子及びＭＳＧ型糖鎖ドナー分子は、各々の非還元末端のシアル酸がアジド基を有するＰＥＧリンカーで修飾されたものであり、作製されるＳＧ型Ｎ２９７糖鎖リモデリング抗体及びＭＳＧ型Ｎ２９７糖鎖リモデリング抗体においても、図２のＢ及びＣで示したとおり、非還元末端のシアル酸が同様の修飾を受けたものとなる。

[図4]トラスツズマブの軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１）及び重鎖のアミノ酸配列（配列番号２）を示す。

[図5]改変抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１）及び重鎖のアミノ酸配列（配列番号３）を示す。

[図6]（ａ）ヒトＳＴＩＮＧ　野生型のアミノ酸配列、（ｂ）ヒトＳＴＩＮＧ　ＲＥＦ変異型（Ｒ２３２Ｈ）のアミノ酸配列、及び、（ｃ）ヒトＳＴＩＮＧ　ＨＡＱ変異体（Ｒ７１Ｈ，Ｇ２３０Ａ，Ｒ２９３Ｑ）のアミノ酸配列を示す。

[図7]ＣＤＮ誘導体の腫瘍内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白四角線は化合物番号６ａ投与群、白逆三角線は化合物番号８ｂ投与群、白丸線は化合物番号９ｂ投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。

[図8]抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）及び抗ＬＰＳ抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は、参考例１で作製した改変抗ＨＥＲ２抗体に実施例８ｂの化合物をコンジュゲートさせた抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群、黒三角線は、参考例２で作製した改変抗ＬＰＳ抗体に同じく実施例８ｂの化合物をコンジュゲートさせた抗ＬＰＳ抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍

移植後の日数を示している。

[図9]抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（２）及び（３）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白四角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（２）投与群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（３）投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。

[図10]抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１９）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１９）投与群を示す。抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１９）は薬物リンカーがシステインコンジュゲーションで抗体に結合されている。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。

[図11]抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）及び（９）～（１２）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（９）投与群、白逆三角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１０）投与群、白ひし形線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１１）投与群、白丸線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１２）投与群、白四角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群を示す。抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（９）、（１０）、（１１）、（１２）、（１）はそれぞれ異なるリンカーで実施例８ｂの化合物がコンジュゲーションされている。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。

[図12]抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１）、抗ＨＥＲ２抗体２及び化合物番号８ｂの静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１）の６０μｇ投与群、黒逆三角線は抗ＨＥＲ２抗体２の５９μｇ投与群、黒丸線は化合物番号８ｂの１．２μｇ投与群を示す。抗ＨＥＲ２抗体２及び化合物番号８ｂの投与量は、抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１）を

構成する各成分の当量である。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。

[図13]（ａ）抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（２）及び（３）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。（ｂ）抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（４）、（５）、（７）及び（８）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。（ｃ）抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（６）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、各白シンボル線は評価した各抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（２）～（８）投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。

[図14]抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（９）及び（１０）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（９）投与群、白丸線は抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１０）投与群を示す。抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（９）、（１０）は薬物平均結合数が約２のＭＳＧ型糖鎖リモデリング抗体を使用した抗体－ＣＤＮコンジュゲートである。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。

[図15]抗ＥｐｈＡ２抗体及び抗ＥｐｈＡ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白丸線は抗ＥｐｈＡ２抗体投与群、白三角線は抗ＥｐｈＡ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。

[図16]抗ＣＤ３３抗体及び抗ＣＤ３３抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白丸線は抗ＣＤ３３抗体投与群、白三角線は抗ＣＤ３３抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。

[図17]ペルツズマブの軽鎖のアミノ酸配列（配列番号２８）及び重鎖のアミ

ノ酸配列（配列番号２９）を示す。

[図18]改変抗ＨＥＲ２抗体２の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号２８）及び重鎖のアミノ酸配列（配列番号３０）を示す。

[図19]抗ＣＤ３３抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号３１）及び重鎖のアミノ酸配列（配列番号３２）を示す。

[図20]抗ＥｐｈＡ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号３３）及び重鎖のアミノ酸配列（配列番号３４）を示す。

[図21]抗ＣＤＨ６抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号３５）及び重鎖のアミノ酸配列（配列番号３６）を示す。

[図22]抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１１）及び（１２）の静脈内投与による抗腫瘍効果を示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１１）投与群、白丸線は抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１２）投与群を示す。

発明を実施するための形態

[0061] 本発明は、ＳＴＩＮＧアゴニスト活性を有する新規ＣＤＮ誘導体及びその抗体薬物コンジュゲート、並びにこれらの使用に関する。本発明の新規ＣＤＮ誘導体は、ＳＴＩＮＧアゴニスト活性を有し、免疫細胞を賦活化してインターフェロンやサイトカインの産生を誘導する。また、本発明の新規ＣＤＮ誘導体は、当該免疫細胞の賦活化により抗腫瘍効果を発揮する。新規ＣＤＮ誘導体は、免疫機能を賦活化したい目的の組織に直接投与されてもよいし、又は、標的細胞（例えば、腫瘍細胞又は免疫細胞）を認識し結合できる抗体に任意のリンカーを介して連結されて全身投与されてもよい。

[0062] ＳＴＩＮＧ（Ｓｔｉｍｕｌａｔｏｒ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ Ｇｅｎｅｓ）とは、小胞体に局在する膜貫通型のアダプタータンパク質である。ＳＴＩＮＧには、先天的な多型が高い頻度で存在することが知られている（ＰＬｏＳ Ｏｎｅ、２０１３ Ｏｃｔ、２１、８（１０）、ｅ７７８４６）。ＳＴＩＮＧ変異型としては、例えば、２３２番目のアミノ酸がアルギニン（Ｒ）からヒスチジン（Ｈ）に変異したＲ２３２Ｈ変異や、７１番目のアル

ギニン（Ｒ）がヒスチジン（Ｈ）に、２３０番目のグリシン（Ｇ）がアラニン（Ａ）に、２９３番目のアルギニン（Ｒ）がグルタミン（Ｑ）に変異したＨＡＱ変異が知られている。このようなＳＴＩＮＧの多型では、ＳＴＩＮＧアゴニスト刺激により誘導されるサイトカイン産生量等の応答の強さに違いがあることが知られている（Ｇｅｎｅｓ　ａｎｄ　Ｉｍｍｕｎｉｔｙ、２０１１、１２、２６３－２６９）。そのため、ヒトにおいて安定してＳＴＩＮＧアゴニストが作用するためには、各ＳＴＩＮＧの型に対して活性を有することが望ましい。

[0063] 本明細書において、「がん」、「癌」及び「腫瘍」は同じ意味に用いている。

[0064] 本発明において、「免疫賦活化活性」とは、何らかの形で、単球、マクロファージ、樹状細胞、Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、好中球等の抗腫瘍免疫に関与する免疫細胞の活性化を引き起こすことをいい、例えばサイトカイン及びケモカインの産生、免疫活性化マーカーの発現上昇、免疫抑制性マーカーの発現低下、細胞内シグナル伝達系のリン酸化等の変化、遺伝子発現の変化等、あらゆる免疫細胞の構造や機能上の変化を引き起こすことをいう。また、腫瘍細胞が抗腫瘍免疫を誘導する変化を引き起こすことも含み、例えば免疫細胞を賦活化又は遊走を誘導するサイトカイン及びケモカインの産生、免疫細胞に対する感受性亢進等を誘導することをいう。

[0065] 本発明において、「抗腫瘍効果」とは、薬物により腫瘍細胞に対して直接的又は間接的に影響することで、腫瘍の減少又は縮退を誘導することをいう。例えば、腫瘍細胞に対して薬物が直接的な傷害を与える、腫瘍細胞が薬物の刺激によって抗腫瘍免疫を賦活化する、腫瘍細胞へ送達された薬物が細胞外へ放出等され腫瘍細胞周辺の抗腫瘍免疫が賦活化すること等により、腫瘍細胞数の減少及び傷害、又は腫瘍の縮退を引き起こすことを抗腫瘍効果という。

[0066] 本発明において、「細胞傷害活性」とは、何らかの形で、細胞に病理的な変化を引き起こすことをいい、直接的な外傷にとどまらず、ＤＮＡの切断や

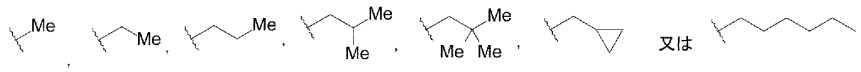
塩基の二量体の形成、染色体の切断、細胞分裂装置の損傷、各種酵素活性の低下などあらゆる細胞の構造や機能上の損傷を引き起こすことをいう。

[0067] 本発明において、「細胞」には、動物個体内の細胞、培養細胞も含んでいる。

[0068] 本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

[0069] 本明細書において、「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」とは、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味する。「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、総炭素数が６を超えなければ、アルキル基上にシクロプロパンを有していてもよい。「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」としては、例えば、例えば以下の構造：

[0070] [化47]



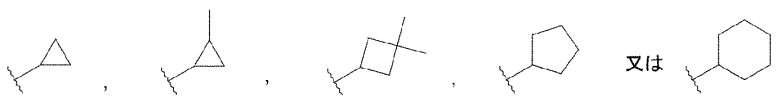
（波線は置換位置を示す。）が挙げられるが、これらに限定されない。

[0071] 本明細書において、「Ｃ２－Ｃ６アルケニル基」とは、炭素数２～６の直鎖又は分岐鎖のアルケニル基を意味する。

[0072] 本明細書において、「Ｃ２－Ｃ６アルキニル基」とは、炭素数２～６の直鎖、分岐鎖のアルキニル基を意味する。

[0073] 本明細書において、「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」とは、炭素数３～６の飽和環状炭化水素基を意味する。「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」は、総炭素数が６を超えなければ、複数のアルキル基で置換されていてもよい。「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」としては、例えば、以下の構造：

[0074] [化48]

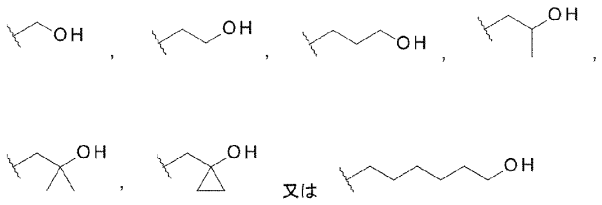


（波線は置換位置を示す。）が挙げられるが、これらに限定されない。

[0075] 本明細書において、「ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基」とは、炭素数１

～６の直鎖、分岐鎖のアルキル基の任意の位置に１又は２個のヒドロキシ基が置換しているアルキル基を意味する。「ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基」は、総炭素数が６を超えなければ、アルキル基上にシクロプロパンを有していてもよい。「ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基」としては、例えば、以下の構造：

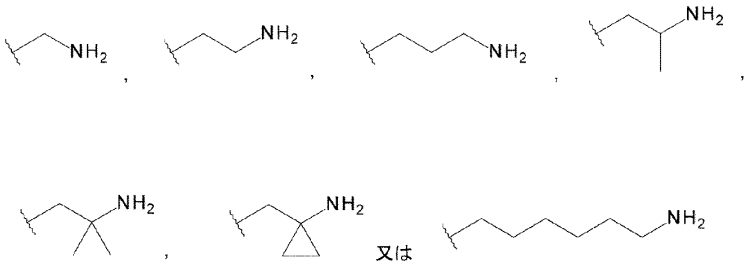
[0076] [化49]



（波線は置換位置を示す。）が挙げられるが、これらに限定されない。

[0077] 本発明において、「アミノＣ１－Ｃ６アルキル基」とは、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルキル基の任意の位置に１又は２個のアミノ基が置換しているアルキル基を意味する。「アミノＣ１－Ｃ６アルキル基」とは、総炭素数が６を超えなければ、アルキル基上にシクロプロパンを有していてもよい。「アミノＣ１－Ｃ６アルキル基」としては、例えば、以下の構造：

[0078] [化50]



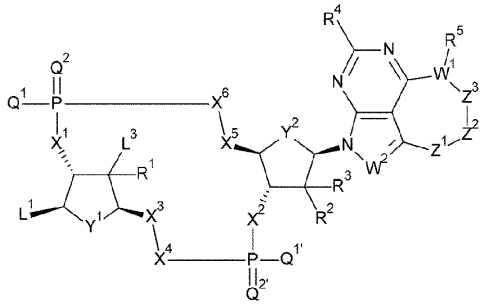
（波線は置換位置を示す。）が挙げられるが、これらに限定されない。

[0079] ＜１．新規ＣＤＮ誘導体＞

本発明の新規ＣＤＮ誘導体は、次式（Ｉａ）：

[0080]

[化51]

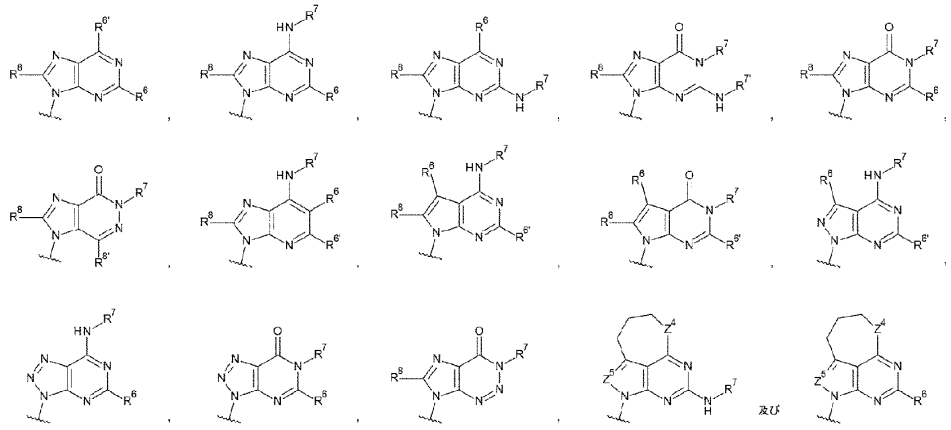


(Ia)

で示される構造を有する。

[0081] Ｌ[1]は、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、２－ヒドロキシアセチルアミノメチル基及び２－［（２－ヒドロキシアセチル）アミノ］エチル基からなる群から選択される１～３個の基により任意の位置で置換されていてもよい、次式

[0082] [化52]



（ここで、

Ｒ[6]及びＲ[6']は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基を示し、

Ｒ[7]及びＲ[7']は、それぞれ独立して、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、ハロゲン原子及びオキソ基からなる群から選択される１又は２個の置換基により置換されていてもよく、

R^8及び$R^{8'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を示し、

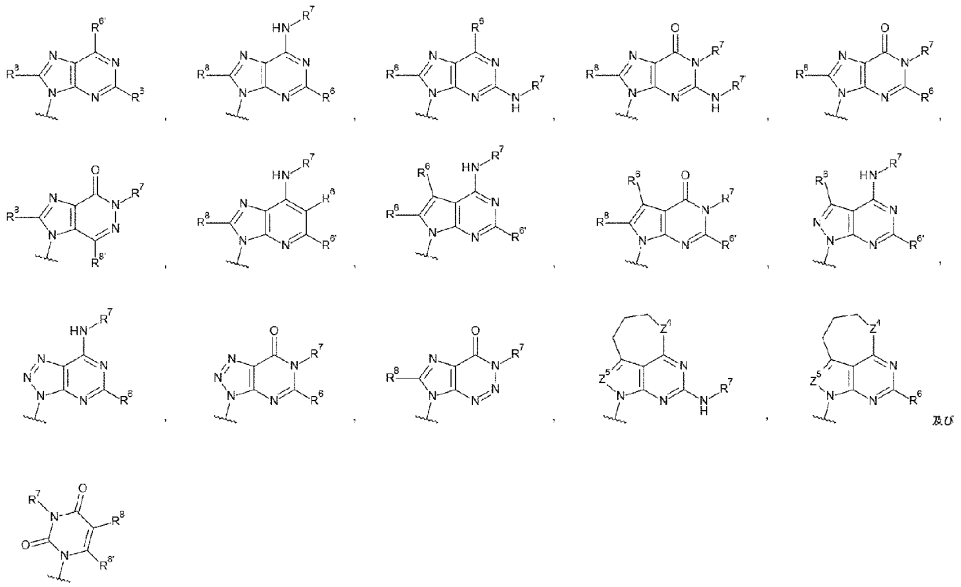
Z^4は、－CH_2－、－NH－又は酸素原子を示し、

Z^5は、窒素原子又は－CH＝を示す）

からなる群から選択される基を示す。

[0083] また、L^1は、ヒドロキシ基、－NH_2、２－ヒドロキシアセチルアミノメチル基及び２－［（２－ヒドロキシアセチル）アミノ］エチル基からなる群から選択される１～３個の基により任意の位置で置換されていてもよい、次式

[0084] [化53]



（ここで、

R^6及び$R^{6'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、－NH_2、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基を示し、

R^7及び$R^{7'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、ハロゲン原子及びオキソ基からなる群から選択される１又は２個の置換基により置換されていてもよく、

R^8及び$R^{8'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を示し、

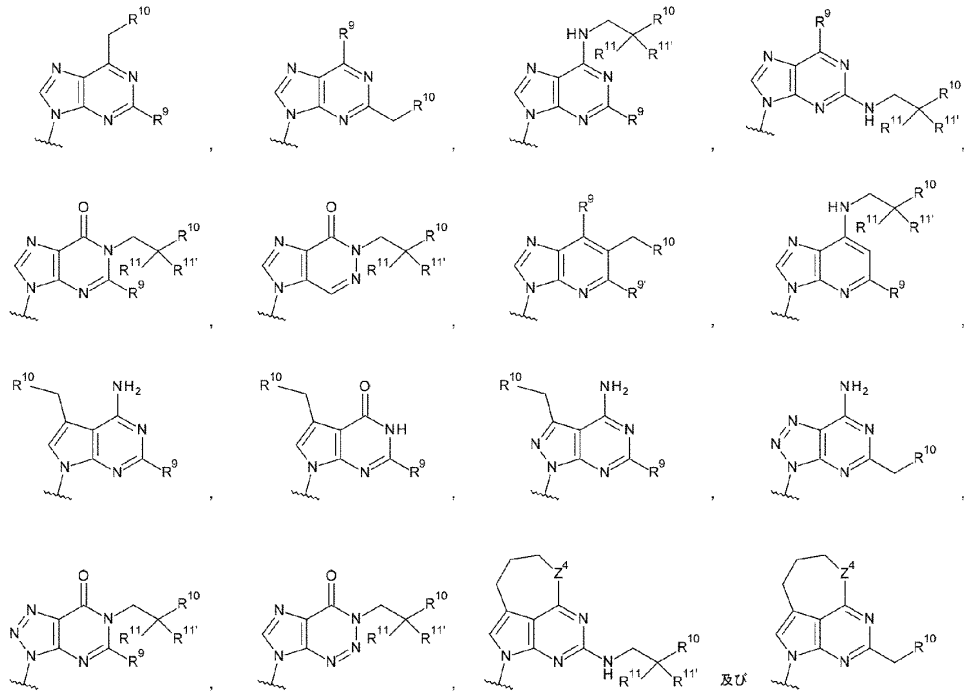
Z^4は、－CH_2－、－NH－又は酸素原子を示し、

Z^5は、窒素原子又は－CH＝を示す）

からなる群から選択される基を示す。

[0085] L^1は、好ましくは、次式からなる群から選択される基

[0086] [化54]



（ここで、R^9及び$R^{9'}$は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は－NH_2を示し、

R^{10}は、ヒドロキシ基、－NH_2、－NHC（＝O）CH_2OH、－CH_2NHC（＝O）CH_2OH、－CH_2CH_2NHC（＝O）CH_2OH、ヒドロキシC１－C３アルキル基又はアミノC１－C３アルキル基を示し、

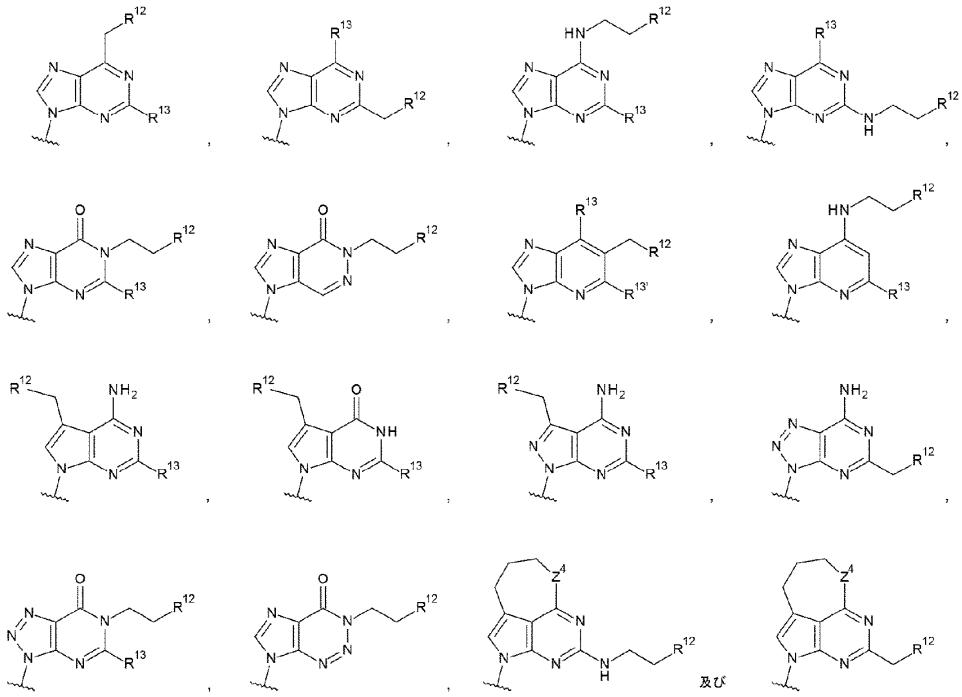
R^{11}及び$R^{11'}$は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子若しくはメチル基を示すか、又は、R^{11}及び$R^{11'}$が結合してシクロプロパンを示し、

Z^4は、－CH_2－、－NH－又は酸素原子を示す）

である。

[0087] また、L^1は、好ましくは、次式からなる群から選択される基

[0088] [化55]



（ここで、R^{13}及び$R^{13'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基又は$-NH_2$を示し、

R^{12}は、ヒドロキシ基、$-NH_2$、$-CH_2OH$、$-NHC(=O)CH_2OH$、$-CH_2NHC(=O)CH_2OH$又は$-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2OH$を示し、

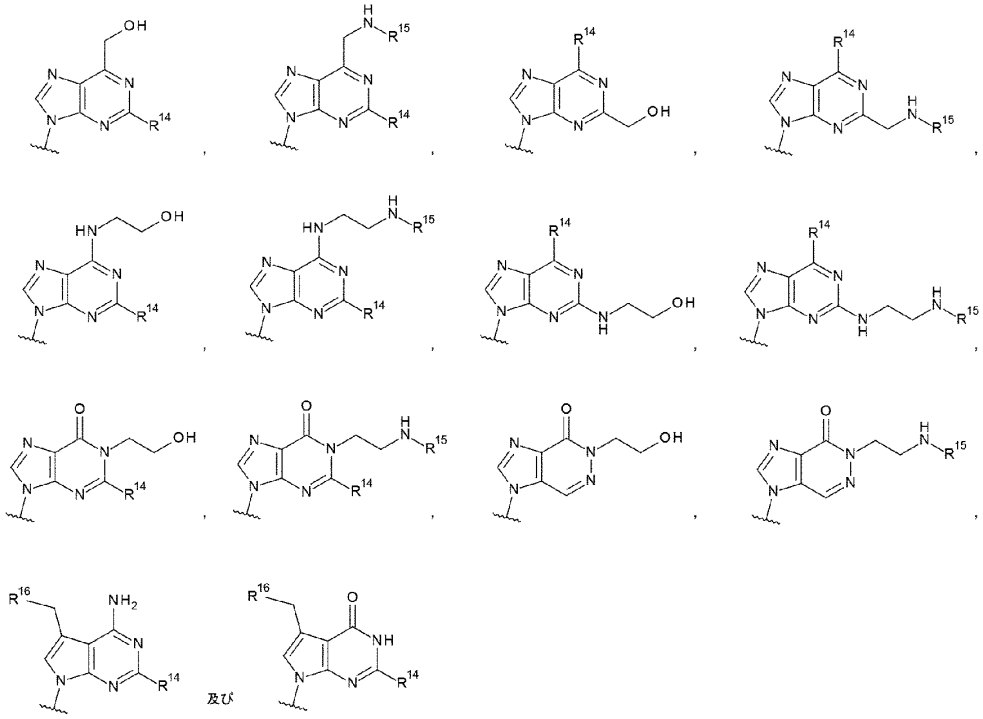
Z^4は、前に定義したとおりである）

である。

[0089] さらにまた、L^1は、好ましくは、次式からなる群から選択される基

[0090]

[化56]



（ここで、R^{14}は、水素原子又は－NH_2を示し、

R^{15}は、水素原子又は－C（＝O）CH_2OHを示し、

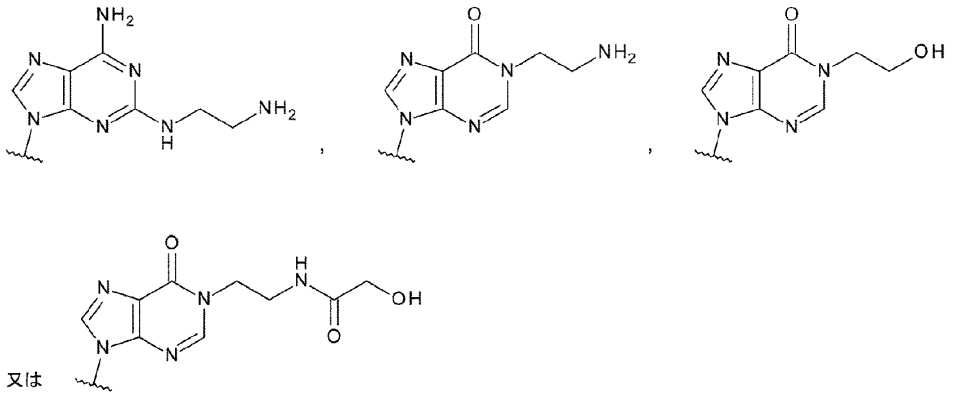
R^{16}は、ヒドロキシ基、－NH_2、－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、－CH_2NH_2又は－$CH_2CH_2NH_2$を示す）

である。

[0091] L^1は、より好ましくは、次式からなる群から選択される基

[0092]

[化57]



である。

[0093] Ｌ[3]は、水素原子、ハロゲン原子、－ＮＨ$_2$、ヒドロキシＣ１－Ｃ３アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基から選択される。

[0094] Ｑ[1]及びＱ[1']は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、チオール基又はボラノ基（ＢＨ$_3^-$）を示す。Ｑ[1]は、好ましくは、ヒドロキシ基又はチオール基である。Ｑ[1']は、好ましくは、ヒドロキシ基又はチオール基である。より好ましくは、Ｑ[1]及びＱ[1']の組合せは、Ｑ[1]及びＱ[1']がチオール基であるか、又は、Ｑ[1]及びＱ[1']がヒドロキシ基である。

[0095] Ｑ[2]及びＱ[2']は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子を示す。好ましくは、Ｑ[2]及びＱ[2']は、ともに酸素原子であるか又はともに硫黄原子である。

[0096] Ｑ[1]及びＱ[2]の組合せは、好ましくは、Ｑ[1]がチオール基でありかつＱ[2]が酸素原子であるか、あるいは、Ｑ[1]がチオール基でありかつＱ[2]が硫黄原子である。

[0097] Ｑ[1']及びＱ[2']の組合せは、好ましくは、Ｑ[1']がチオール基でありかつＱ[2']が酸素原子であるか、Ｑ[1']がヒドロキシ基でありかつＱ[2']が酸素原子であるか、あるいはＱ[1']がチオール基でありかつＱ[2']が硫黄原子である。

[0098] Ｘ[1]及びＸ[2]は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子又は－ＣＨ$_2$－を示す。Ｘ[1]は、好ましくは、酸素原子である。Ｘ[2]は、好ましくは、酸素原子である。より好ましくは、Ｘ[1]及びＸ[2]が酸素原子である。

[0099] Ｙ[1]及びＹ[2]は、酸素原子又は－ＣＨ$_2$－を示す。Ｙ[1]は、好ましくは、酸素原子である。Ｙ[2]は、好ましくは、酸素原子である。より好ましくは、Ｙ[1]及びＹ[2]が酸素原子である。

[0100] Ｘ[3]及びＸ[4]は、下記（ｉｉｉ）又は（ｉｖ）：

（ｉｉｉ）Ｙ[1]が酸素原子のとき、Ｘ[3]－Ｘ[4]は、－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－又は－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_2$－を示す；又は

（ｉｖ）Ｙ[1]が－ＣＨ$_2$－のとき、Ｘ[3]－Ｘ[4]は、－Ｏ－ＣＨ$_2$－を示す、から選択される基を示す。Ｘ[3]及びＸ[4]は、好ましくは、上記（ｉｉｉ）の－ＣＨ$_2$－Ｏ－である。

[0101] Ｘ[5]及びＸ[6]は、下記（ｖ）又は（ｖｉ）：

（ｖ）Ｙ[2]が酸素原子のとき、Ｘ[5]－Ｘ[6]は、－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－又は－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_2$－を示す；又は

（ｖｉ）Ｙ[2]が－ＣＨ$_2$－のとき、Ｘ[5]－Ｘ[6]は、－Ｏ－ＣＨ$_2$－を示す、から選択される基を示す。Ｘ[5]及びＸ[6]は、好ましくは、上記（ｖ）の－ＣＨ$_2$－Ｏ－である。

[0102] Ｒ[1]，Ｒ[2]及びＲ[3]は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＲ’、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ’、－Ｎ$_3$、－ＮＨＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ’（ここで、Ｒ’は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基は、１乃至６個のハロゲン原子で置換されてもよい、Ｒ’’は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を示す）を示す。

[0103] Ｒ[1]は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ基又はフッ素原子である。

[0104] Ｒ[2]は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ基又はフッ素原子である。

[0105] Ｒ[3]は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ基又はフッ素原子である。

[0106] Ｗ[1]は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子又は－ＣＨ－を示す。

[0107] Ｒ[5]は、下記（ｖｉｉ）乃至（ｘ）：

（ｖｉｉ）W^1が窒素原子のとき、R^5は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ６アルキル基を示す；

（ｖｉｉｉ）W^1が酸素原子のとき、R^5は存在せず；

（ｉｘ）W^1が硫黄原子のとき、R^5は存在せず；又は

（ｘ）W^1が－ＣＨ－のとき、R^5は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、$-NH_2$又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す、

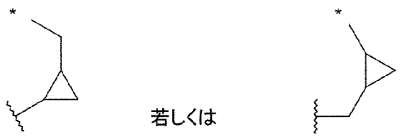
から選択される基を示す。W^1が窒素原子のとき、R^5は、好ましくは、水素原子である。W^1が－ＣＨ－のとき、R^5は、好ましくは、水素原子である。

[0108] W^2は、窒素原子又は－ＣＨ＝を示す。W^2は、好ましくは－ＣＨ＝である。

[0109] R^4は、水素原子、ハロゲン原子又は$-NH_2$を示す。R^4は、好ましくは、水素原子である。

[0110] $Z^1-Z^2-Z^3$は一緒になって、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-R'''-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-CH=CX-CH_2-$、$-CX=CH-CH_2-$、$-CX=CX-CH_2-$、－Ｃ（＝Ｏ）$-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C$（＝Ｏ）－、$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$又は$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$（ここで、R’’’は、－Ｏ－又は$-CH_2-CH_2-$を示し、Ｘは、ハロゲン原子を示す）又は下記式のいずれかで表される基

[0111] [化58]

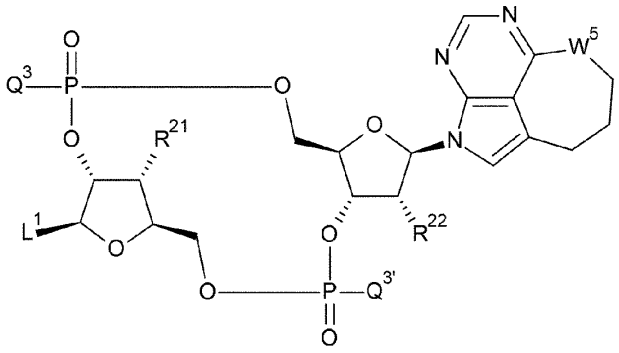


（ここで、アステリスクは、W^1に結合していることを示し、波線は、＝Ｃ－の炭素原子に結合していることを示す）から選択される基を示す。Z^1、Z^2及びZ^3は、好ましくは、一緒になって、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C$

Ｈ（ＣＨ$_3$）－、又は、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｒ’’’－（ここで、Ｒ’’’は、－Ｏ－又は－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－を示す）である。

[0112] また、本発明の新規ＣＤＮ誘導体は、好ましくは、次式：

[0113] [化59]



で示される構造を有する。

[0114] Ｌ^{1}は、前に定義したとおりである。

[0115] Ｑ^{3}及びＱ^3‘は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はチオール基を示す。好ましくは、Ｑ^{3}及びＱ^3‘は、ともにチオール基である。

[0116] Ｒ^{21}及びＲ^{22}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はフッ素原子を示す。Ｒ^{21}は、好ましくは、ヒドロキシ基である。Ｒ^{22}は、好ましくは、フッ素原子である。

[0117] Ｗ^{5}は、－ＮＨ－又は硫黄原子を示す。

[0118] 本発明の新規ＣＤＮ誘導体の製造方法は、後述する＜３．製造方法＞に記載する。

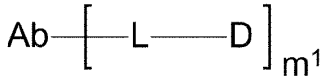
[0119] ＜２．抗体薬物コンジュゲート＞

本発明の新規ＣＤＮ誘導体は、目的の組織に直接投与（例えば、腫瘍内投与）されてもよいし、あるいは、標的細胞（例えば、腫瘍細胞又は免疫細胞）を認識し結合できる抗体に任意のリンカーを介して連結された抗体薬物コンジュゲートとして投与されてもよい。

[0120] 本発明の抗体薬物コンジュゲートは、次式（ＩＩ）：

[0121]

[化60]



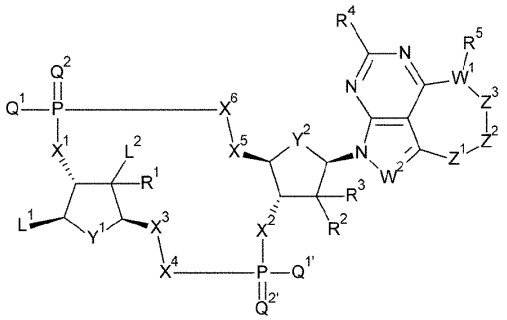
(II)

で示される。ｍ１は抗体薬物コンジュゲートにおける抗体１分子あたりの薬物結合数を示し、Ａｂは、抗体又は該抗体の機能性断片を示し、Ｌは、ＡｂとＤを連結するリンカーを示し、Ｄは上述した新規ＣＤＮ誘導体（本明細書中、新規ＣＤＮ誘導体が抗体薬物コンジュゲートの一部として使用される場合、単に「薬物」とも称する）を示す。

[0122] 薬物Ｄは、免疫細胞を賦活化する活性、具体的には、ＳＴＩＮＧアゴニスト活性を有する化合物である。薬物Ｄは、リンカーの一部又は全部が標的細胞（例えば、腫瘍細胞又は免疫細胞）内で切断されると、本来の構造で遊離し、免疫賦活化効果が発揮される。免疫細胞に対する標的細胞の感受性亢進又は標的細胞を介した免疫細胞の賦活化により、目的の機能が発揮される。目的の機能としては、ＳＴＩＮＧアゴニスト活性に関連する機能であれば特に限定されないが、好ましくは、抗腫瘍活性である。すなわち、腫瘍を標的とする抗体（例えば、抗ＨＥＲ２抗体）に任意のリンカーを介して連結された薬物Ｄは、標的の細胞又は組織に送達され、リンカーの一部又は全部が切断され、免疫細胞に対する標的細胞の感受性亢進又は標的細胞を介した免疫細胞の賦活化（例えば、インターフェロンやサイトカインの産生）を通じて抗腫瘍効果を発揮する。

[0123] 本発明の抗体薬物コンジュゲートに結合される薬物Ｄは、次式（Ｉ）：

[0124] [化61]



(I)

（ここで、

Ｌは、Ｌ^{1}又はＬ^{2}に含まれる任意の－ＮＨ$_{2}$又はヒドロキシ基と結合し、

Ｌ^{1}は、上記＜１．新規ＣＤＮ誘導体＞で規定したとおりであり、

Ｌ^{2}は、下記（ｉ）又は（ｉｉ）：

（ｉ）Ｌと結合するとき、Ｌ^{2}は、－ＮＨＲ’、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、ここで、Ｒ’は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基は、１乃至６個のハロゲン原子で置換されてもよい；又は

（ｉｉ）Ｌと結合しないとき、Ｌ^{2}は、水素原子又はハロゲン原子を示す、

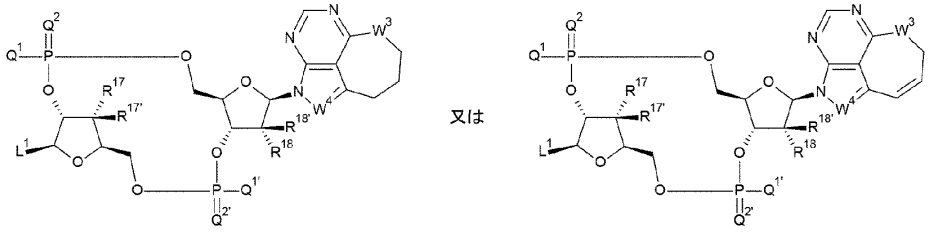
から選択される基を示し、

Ｑ^{1}、Ｑ$^{1'}$、Ｑ^{2}、Ｑ$^{2'}$、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｗ^{1}、Ｗ^{2}、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}及びＺ^{3}は、上記＜１．新規ＣＤＮ誘導体＞で規定したとおりである。

[0125] Ｌ^{2}は、Ｌと結合する場合、好ましくは、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$又は－ＣＨ$_{2}$ＯＨである。Ｌ^{2}は、Ｌと結合しない場合、好ましくは、水素原子又はフッ素原子である。

[0126] 本発明の新規ＣＤＮ誘導体又は本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される薬物Ｄは、好ましくは、以下の２式：

[0127] [化62]



（ここで、Ｌ^{1}、Ｑ^{1}、Ｑ$^{1'}$、Ｑ^{2}及びＱ$^{2'}$は、前に定義したとおりであり、

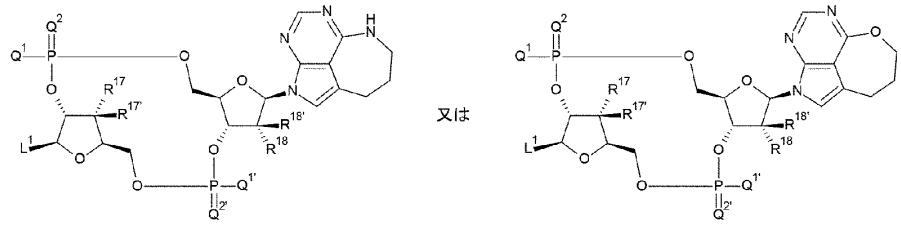
R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}及び$R^{18'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は$-NH_2$を示し、

W^3は、－ＮＨ－、酸素原子、硫黄原子又は$-CH_2-$を示し、

W^4は、－ＣＨ＝又は窒素原子を示す）のいずれかで示される。

[0128] また、本発明の新規ＣＤＮ誘導体又は本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される薬物Ｄは、好ましくは、以下の２式：

[0129] [化63]



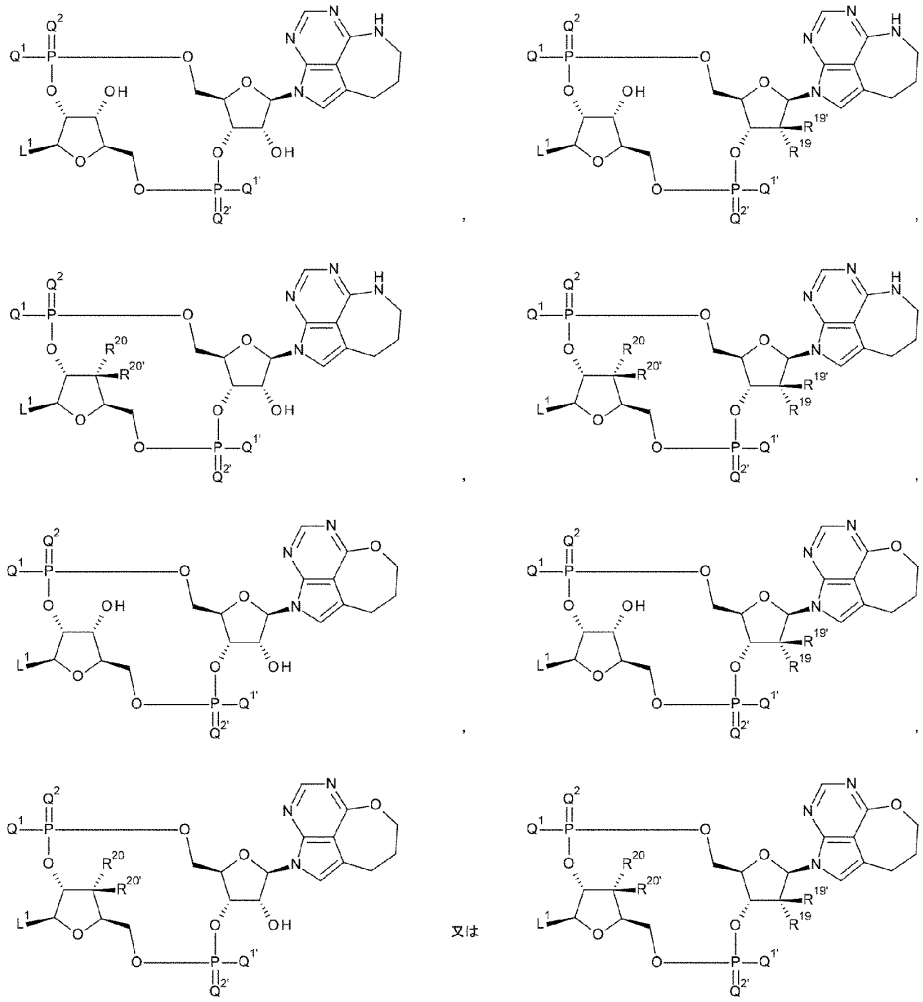
（ここで、L^1、Q^1、$Q^{1'}$、Q^2、$Q^{2'}$、R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}及び$R^{18'}$は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される。

[0130] また、本発明の新規ＣＤＮ誘導体又は本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される薬物Ｄは、好ましくは、以下の８式：

[0131]

[化64]



（ここで、Ｌ^{1}、Ｑ^{1}、Ｑ$^{1'}$、Ｑ^{2}及びＱ$^{2'}$は、前に定義したとおりであり、

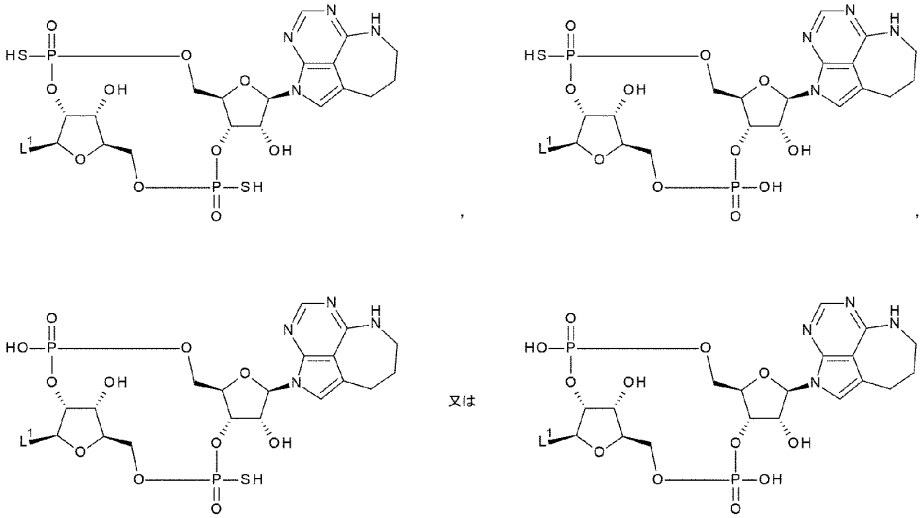
Ｒ^{19}、Ｒ$^{19'}$、Ｒ^{20}及びＲ$^{20'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子を示す）

のいずれかで示される。

また、本発明の新規ＣＤＮ誘導体又は本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される薬物Ｄは、好ましくは、以下の４式：

[0132]

[化65]

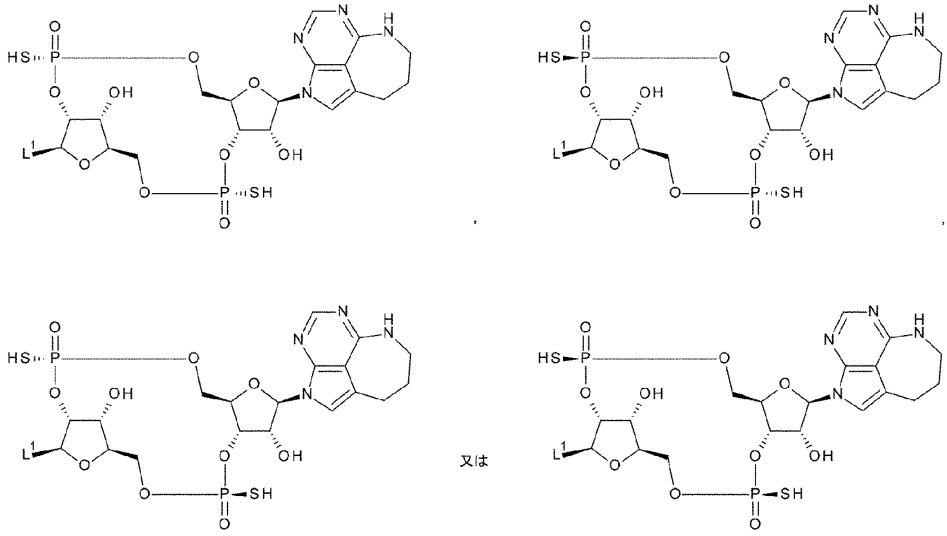


（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される。

[0133] さらにまた、本発明の新規ＣＤＮ誘導体又は本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される薬物Ｄは、好ましくは、以下の４式：

[0134] [化66]

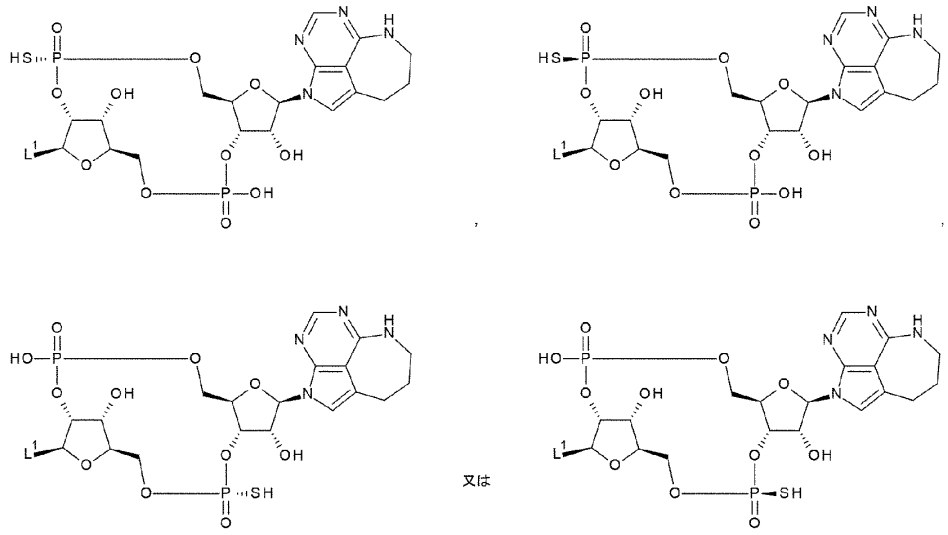


（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される。

[0135] また、本発明の新規ＣＤＮ誘導体又は本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される薬物Ｄは、好ましくは、以下の４式：

[0136] [化67]

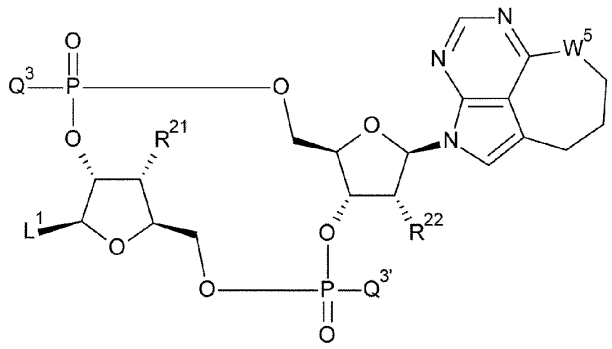


（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される。

[0137] また、本発明の新規ＣＤＮ誘導体又は本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される薬物Ｄは、好ましくは、次式：

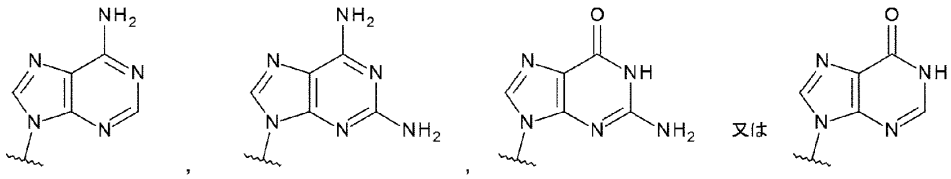
[0138] [化68]



（ここで、Ｌ[1]、Ｑ[3]、Ｑ[3]‘、Ｒ[21]、Ｒ[22]及びＷ[5]は、上記＜１．新規ＣＤＮ誘導体＞で規定したとおりである）で示される。

[0139] また、本発明の新規ＣＤＮ誘導体又は本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される薬物Ｄにおいて、Ｌ[1]は、好ましくは、以下：

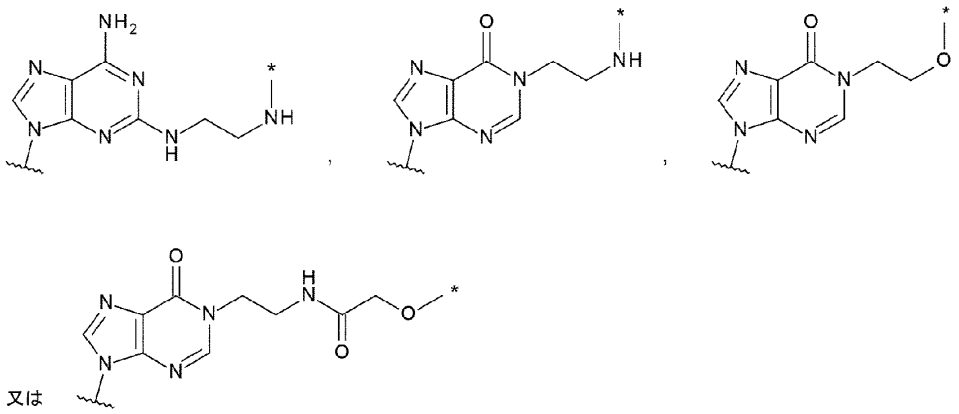
[0140] [化69]



のいずれかで示される。

[0141] また、本発明の新規ＣＤＮ誘導体又は本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される薬物Ｄにおいて、Ｌ[1]は、好ましくは、以下の４式：

[0142] [化70]

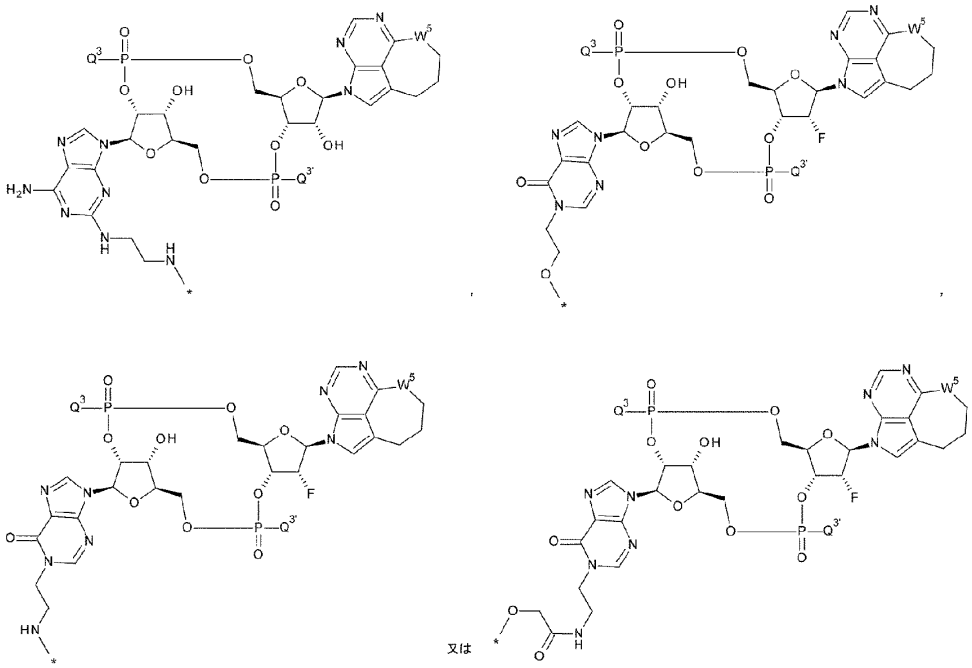


（式中、アステリスクはＬと結合していることを示す）のいずれかで示される。

[0143] また、本発明の新規ＣＤＮ誘導体又は本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される薬物Ｄは、好ましくは、以下の４式：

[0144]

[化71]



（ここで、アステリスクはＬと結合していることを示し、Q^3、$Q^{3'}$及びW^5は、上記＜１．新規ＣＤＮ誘導体＞で規定したとおりである）のいずれかで示される。

[0145] ＜２．１．リンカー構造＞

本発明の抗体薬物コンジュゲートにおいて薬物を抗体に結合させるリンカー構造について説明する。本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用されるリンカーは、抗体と薬物とを連結させるリンカーとして当業者が理解するものであれば特に限定されない。本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用されるリンカーとしては、例えば、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｃｅｌｌ、２０１８、９（１）：３３－４６、Ｐｈａｒｍ Ｒｅｓ、２０１５、３２：３５２６－３５４０、又は、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｓｃｉ．、２０１６、１７、５６１に記載されるリンカーが挙げられるが、これらに限定されない。リンカーは、生体内で切断されるリンカーであっても、生体内で切断されないリンカーであってもよいが、好ましくは、生体内で切断されるリンカーである。

[0146] 本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用されるリンカーとしては、例えば、薬物を抗体のＦｃ部分の糖鎖又はリモデリングされた糖鎖に結合させる（本明細書中、「糖鎖コンジュゲーション」という場合がある）リンカー（例えば、ＷＯ２０１８／００３９８３に記載される）、又は、薬物を抗体の任意のアミノ酸残基（例えば、システイン残基又はリジン残基）に結合させるリンカー（例えば、ＷＯ２０１４／０５７６８７に記載される）が挙げられるが、これらに限定されない。薬物を抗体の任意のアミノ酸残基に結合させるリンカーとしては、好ましくは、Ａｂのシステインのスルフヒドリル基（ＳＨ基）とチオエーテル結合する場合（本明細書中、「システインコンジュゲーション」という場合がある）又はＡｂのリジンのアミノ基（NH_2基）とアミド結合する場合（本明細書中、「リジンコンジュゲーション」という場合がある）が挙げられ、好ましくは、システインコンジュゲーションである。

[0147] 本発明の好ましいリンカーＬは、次の式で表される。

－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－Ｌｃ－＊

（ここで、アステリスクは、薬物ＤのＬ[1]又はＬ[2]に含まれる任意のアミノ基又はヒドロキシ基と結合していることを示す。）で示される。

[0148] まず、Ｌｐについて説明する。

[0149] Ｌｐは、生体内又は標的細胞において切断可能なアミノ酸配列からなるリンカー（以下、本明細書中、ペプチドリンカーともいう）を示すか、又は存在しない。

[0150] Ｌｐは、例えば、ペプチダーゼやエステラーゼ等の酵素の作用によって、切断される。Ｌｐは、２から７個（好ましくは、２から４個）のアミノ酸で構成されるペプチドである。Ｌｐは、そのＮ末端において後述するＬａの右端のカルボニル基とアミド結合を形成し、Ｃ末端においてＬｃのアミノ基（－ＮＨ－）とアミド結合を形成する。前記ペプチダーゼ等の酵素によって、ＬｐのＣ末端側のアミド結合が切断される。

[0151] Ｌｐを構成するアミノ酸は特に限定されることはないが、例えば、Ｌ－又

はＤ－アミノ酸であり、好ましくはＬ－アミノ酸である。また、α－アミノ酸の他、β－アラニン、ε－アミノカプロン酸、γ－アミノ酪酸等の構造のアミノ酸であってもよく、さらには、例えば、Ｎ－メチル化されたアミノ酸等の非天然型のアミノ酸であってもよい。Ｌｐのアミノ酸配列は、特に限定されないが、構成するアミノ酸として、グリシン（Ｇｌｙ；Ｇ）、バリン（Ｖａｌ；Ｖ）、アラニン（Ａｌａ；Ａ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ；Ｆ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）、イソロイシン（Ｉｌｅ；Ｉ）、プロリン（Ｐｒｏ；Ｐ）、シトルリン（Ｃｉｔ）、ロイシン（Ｌｅｕ；Ｌ）、メチオニン（Ｍｅｔ；Ｍ）、セリン（Ｓｅｒ；Ｓ）、リシン（Ｌｙｓ；Ｋ）及びアスパラギン酸（Ａｓｐ；Ｄ）等を挙げることができる。これらのうちで好ましくは、グリシン（Ｇｌｙ；Ｇ）、バリン（Ｖａｌ；Ｖ）、アラニン（Ａｌａ；Ａ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ：Ｆ）、シトルリン（Ｃｉｔ）である。これらのアミノ酸は重複してもよく、任意に選択されたアミノ酸を含むアミノ酸配列を有する。また、アミノ酸の種類によって、薬物遊離のパターンをコントロールすることができる。

[0152] Ｌｐの具体例としては、例えば、－ＧＧＶＡ－、－ＶＡ－、－ＧＧＦＧ－、－ＦＧ－、－ＧＧＰＩ－、－ＰＩ－、－ＧＧＶＣｉｔ－、－ＶＣｉｔ－、－ＧＧＶＫ－、－ＶＫ－、－ＧＧＦＣｉｔ－、－ＦＣｉｔ－、－ＧＧＦＭ－、－ＦＭ－、－ＧＧＬＭ－、－ＬＭ－、－ＧＧＩＣｉｔ－、－ＩＣｉｔ－を挙げることができる。リンカーＬｐは、好ましくは、－ＧＧＶＡ－、－ＶＡ－、－ＧＧＦＧ－、－ＦＧ－、－ＧＧＶＣｉｔ－、－ＶＣｉｔ－、－ＧＧＦＣｉｔ－、－ＦＣｉｔ－である。リンカーＬｐは、より好ましくは、－ＧＧＶＡ－、－ＧＧＦＧ、－ＧＧＶＣｉｔ－である。また、リンカーＬｐは、好ましくは、－ＧＧＦＧ－又は－ＧＧＰＩ－である。

[0153] 次に、Ｌａについて説明する。

[0154] Ｌａは、以下：

－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2CH_2）n^2－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2CH_2）n^2－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^3－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^3－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）ｎ^3－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－（ＣＨ$_2$）ｎ^4－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、及び、

－（ＣＨ$_2$）ｎ^9－Ｃ（＝Ｏ）－

（ここで、式中、ｎ^{2}は１～３の整数（好ましくは、１又は２）を示し、ｎ^{3}は１～５の整数（好ましくは、２～５の整数、より好ましくは、３又は４）を示し、ｎ^{4}は０～２の整数（好ましくは、０又は１）を示し、ｎ^{9}は２～７の整数（好ましくは、２～５の整数、より好ましくは、２、３又は５）を示す）からなる群から選択されるいずれか一つを示す。

[0155] Ｌａは、好ましくは、以下：

－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_3$－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_4$－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_2$－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－ＣＨ$_2$－ＯＣ（＝Ｏ）－、

－ＯＣ（＝Ｏ）－、

－（ＣＨ$_2$）$_5$－Ｃ（＝Ｏ）－、及び、

からなる群から選択されるいずれか一つを示す。

[0156] Ｌａは、より好ましくは、

－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_3$－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

又は

－（ＣＨ$_2$）$_5$－Ｃ（＝Ｏ）－

である。

[0157] Ｌａは、さらにより好ましくは、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－である。

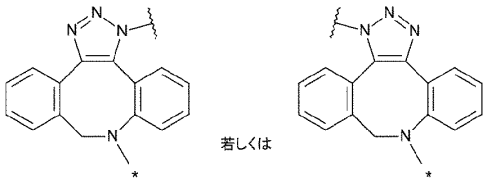
[0158] 次に、Ｌｂについて説明する。

[0159] Ｌｂは、糖鎖コンジュゲーションのリンカーに使用されるスペーサー（本明細書中、「糖鎖コンジュゲーションのリンカーのスペーサー」ともいう）、又は、システインコンジュゲーションに使用されるスペーサー（本明細書中、「システインコンジュゲーションのリンカーのスペーサー」ともいう）を示す。

[0160] ＜Ｌｂが「糖鎖コンジュゲーションのリンカーのスペーサー」の場合＞

Ｌｂが「糖鎖コンジュゲーションのリンカーのスペーサー」の場合、Ｌｂは、特に限定されないが、例えば、次式で示されるスペーサーが挙げられる。

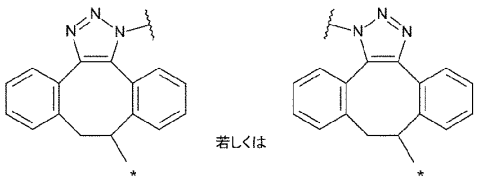
[0161] [化72]



(Lb-1)

[0162]

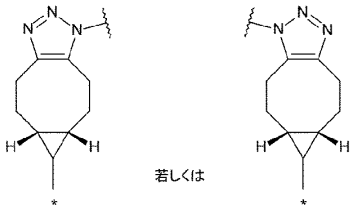
[化73]



(Lb-2)

又は、

[0163] [化74]



(Lb-3)

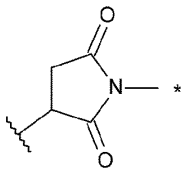
[0164] 上記で示されるそれぞれの構造式において、アステリスク（＊）はＬａの左端の－（Ｃ＝Ｏ）－又は－ＣＨ$_2$－と結合していることを示し、波線はＡｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖と結合していることを示す。

[0165] ＬｂにＬｂ－１、Ｌｂ－２又はＬｂ－３のいずれかを選択する場合、トリアゾール環部位は、幾何異性構造を有し、１つのＬｂ中に、２種類の構造のうちのいずれか一方を含むか、又は、それらの混合物を含む。本発明の抗体薬物コンジュゲートは、抗体１分子に複数の薬物を結合させることができる。抗体１分子に複数の薬物を結合させる場合、Ｌｂも複数存在することになる（例えば、後述する＜３．製造方法＞のＥ法に示した抗体薬物コンジュゲートの模式図（１ｅ）を参照のこと）。ＬｂがＬｂ－１、Ｌｂ－２又はＬｂ－３のいずれかから選択され、そのＬｂが抗体１分子に対し複数存在する場合（例えば、後述するｍ^{2}が１又は２の場合）、それぞれのＬｂにおいて、トリアゾール環部位は幾何異性構造を有し、１つのＬｂ中に、２種類の構造のうちのいずれか一方を含むか、又は、それらの混合物を含む。

[0166] ＜Ｌｂが「システインコンジュゲーションのリンカーのスペーサー」の場合＞

Ｌｂが、「システインコンジュゲーションのリンカーのスペーサー」の場合、Ｌｂは、特に限定されないが、例えば、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－が挙げられる。本発明において、「－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－」は、次式：

[0167] [化75]



で示される構造を有する。上記で示される構造式において、アステリスクはＬａと結合していることを示し、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合している。

[0168] 次に、Ｌｃについて説明する。

[0169] Ｌｃは、－ＮＨ－CH_2－、－ＮＨ－フェニル基－CH_2－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－又は－ＮＨ－ヘテロアリール基－CH_2－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－を示すか、あるいは、存在しない。ここで、フェニル基としては、好ましくは、１，４－フェニル基であり、ヘテロアリール基として好ましくは、２，５－ピリジル基、３，６－ピリジル基、２，５－ピリミジル基又は２，５－チエニル基である。Ｌｃは、好ましくは、－ＮＨ－CH_2－であるか、又は存在しない。

[0170] 本発明のより好ましいリンカーＬは、

薬物と抗体の結合様式が「糖鎖コンジュゲーション」である場合、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＦＧ－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＶＡ－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＶＣｉｔ－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＦＣｉｔ－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＩＣｉｔ－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＦＭ－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＰＩ－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＬＭ－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＦＧ－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＶＡ－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＦＧ－ＮＨ－CH_2－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＶＡ－ＮＨ－CH_2－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＶＣｉｔ－ＮＨ－CH_2－、

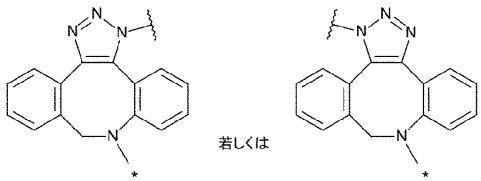
－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＦＣｉｔ－ＮＨ－CH_2－、

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$(CH_2CH_2O)_3$－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－、又は

－Z^{L1}－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－$(CH_2CH_2O)_4$－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－、

（ここで、Z^{L1}は、上記Ｌｂの以下で示される構造式：

[0171] [化76]



を示す）であり、あるいは、

薬物と抗体の結合様式が「システインコンジュゲーション」である場合、

－Z^{L2}－$(CH_2)_5$－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＦＧ－、

－Z^{L2}－$(CH_2)_5$－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＶＡ－、

－Z^{L2}－$(CH_2)_5$－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＶＣｉｔ－、

－Z^{L2}－$(CH_2)_5$－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＦＣｉｔ－、

－Z^{L2}－$(CH_2)_5$－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＩＣｉｔ－、

－Z^{L2}－$(CH_2)_5$－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＦＭ－、

－Z^{L2}－$(CH_2)_5$－Ｃ（＝Ｏ）－ＧＧＰＩ－、

－Z^{L2}－（CH_2）$_5$－C（＝O）－GGLM－、

－Z^{L2}－（CH_2）$_5$－C（＝O）－FG－、

－Z^{L2}－（CH_2）$_5$－C（＝O）－VA－、

－Z^{L2}－（CH_2）$_5$－C（＝O）－GGFG－NH－CH_2－、

－Z^{L2}－（CH_2）$_5$－C（＝O）－GGVA－NH－CH_2－、

－Z^{L2}－（CH_2）$_5$－C（＝O）－GGVCit－NH－CH_2－、

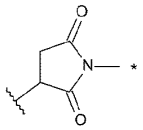
－Z^{L2}－（CH_2）$_5$－C（＝O）－GGFCit－NH－CH_2－、

－Z^{L2}－（CH_2）$_5$－C（＝O）－NH－（CH_2CH_2O）$_3$－CH_2－C（＝O）－、又は

－Z^{L2}－（CH_2）$_5$－C（＝O）－NH－（CH_2CH_2O）$_4$－CH_2－C（＝O）－、

（ここで、Z^{L2}は、上記Ｌｂの以下で示される構造式：

[0172] [化77]



で示される－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－を示す。）

である。

[0173] 本発明のより好ましいリンカーＬは、薬物と抗体の結合様式が「糖鎖コンジュゲーション」であり、

－Z^{L1}－C（＝O）－CH_2CH_2－C（＝O）－GGFG－NH－CH_2－、

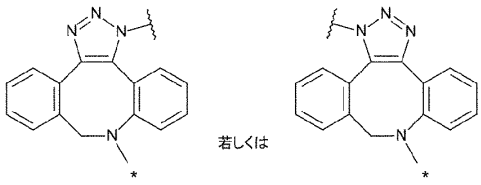
又は

－Z^{L1}－C（＝O）－CH_2CH_2－C（＝O）－GGPI－NH－CH_2－、

（ここで、Z^{L1}は、上記Ｌｂの以下で示される構造式：

[0174]

[化78]



を示す）である。

[0175] 上記の「好ましいリンカーＬ」及び「より好ましいリンカーＬ」における右端は、式（Ｉ）のＬ[1]又はＬ[2]に含まれる任意の－ＮＨ$_2$又はヒドロキシ基と結合している。

[0176] ＜２．２．　抗体及びその糖鎖修飾＞

＜２．２．１　抗体＞

本明細書において、「遺伝子」とは、蛋白質のアミノ酸をコードするヌクレオチド配列が含まれるヌクレオチドもしくはヌクレオチド配列、またはその相補鎖を意味し、例えば、蛋白質のアミノ酸をコードするヌクレオチド配列が含まれるヌクレオチド配列またはその相補鎖であるポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ＲＮＡ等は「遺伝子」の意味に含まれる。

[0177] 本明細書において、「ヌクレオチド」、「ポリヌクレオチド」又は「ヌクレオチド配列」と「核酸」は同義であり、例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、プローブ、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、プライマー等も「ヌクレオチド」又は「ヌクレオチド配列」の意味に含まれる。

[0178] 本明細書においては、「ポリペプチド」、「ペプチド」、「蛋白質」は区別せずに用いている。

[0179] 本明細書において、「抗体の機能性断片」とは、「抗体の抗原結合断片」とも呼ばれ、抗原との結合活性を有する抗体の部分断片を意味しており、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄｉａｂｏｄｙ、線状抗体及び抗体断片より形成された多特異性抗体等を含む。また、Ｆ（ａｂ’）２を還元条件下で処理した抗体の可変領域の一価の断片であるＦａｂ’も抗体の抗原

結合断片に含まれる。但し、抗原との結合能を有している限りこれらの分子に限定されない。また、これらの抗原結合断片には、抗体蛋白質の全長分子を適当な酵素で処理したもののみならず、遺伝子工学的に改変された抗体遺伝子を用いて適当な宿主細胞において産生された蛋白質も含まれる。

[0180] 本発明の機能性断片は、ＩｇＧ重鎖のＦｃ領域においてよく保存されたＮ結合型糖鎖による修飾を受けるアスパラギン（Ａｓｎ２９７）及びその周辺のアミノ酸を保持し、且つ抗原との結合能を有している機能性断片を含む。

[0181] 本発明の抗体薬物コンジュゲートに使用される抗体は、免疫グロブリンを意味し、抗原と免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子である。本発明の抗体として、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ及びＩｇＹのいずれのクラスでもよいが、ＩｇＧが好ましい。また、サブクラスとして、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１及びＩｇＡ２のいずれであってもよいがＩｇＧ１、ＩｇＧ２又はＩｇＧ４が好ましい（ＩｇＧ重鎖のＦｃ領域にＡＤＣＣ及びＡＤＣＰ活性に影響する変異を持つ抗体を含む）。

[0182] 本発明の抗体のアイソタイプとしてＩｇＧ１を用いる場合は、定常領域のアミノ酸残基の一部を置換することによって、エフェクター機能を調整することが可能である（ＷＯ８８／０７０８９、ＷＯ９４／２８０２７、ＷＯ９４／２９３５１参照）。ＩｇＧ１の変異体としては、例えば、ＩｇＧ１ ＬＡＬＡ変異（ＩｇＧ１－Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ）が挙げられる。前記Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５AはＥＵ ｉｎｄｅｘ（Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ，Ｖｏｌ．６３，Ｎｏ．１（Ｍａｙ １５，１９６９），ｐｐ．７８－８５）により特定される２３４位及び２３５位のロイシンのアラニンへの置換を示す。

[0183] 抗体は、いずれの種に由来してもよいが、好ましくは、ヒト、ラット、マウス及びウサギを例示できる。ヒト以外の種に由来する場合は、周知の技術を用いて、キメラ化又はヒト化することが好ましい。本発明の抗体は、ポリ

クローナル抗体であっても、モノクローナル抗体であってもよいが、モノクローナル抗体が好ましい。モノクローナル抗体には、ラット抗体、マウス抗体、ウサギ抗体等の非ヒト動物由来のモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、それらの機能性断片、又はそれらの修飾体が含まれる。

[0184] 抗体は、好ましくは、腫瘍細胞又は免疫細胞を標的にする抗体であるが、これらに限定されない。抗体は、より好ましくは、腫瘍細胞を標的にする抗体である。

[0185] 腫瘍細胞を標的にする抗体が使用される場合、抗体としては、腫瘍細胞を認識できる特性、腫瘍細胞に結合できる特性、腫瘍細胞内に取り込まれて内在化する特性、さらには腫瘍細胞を傷害する特性の一又はそれ以上の特性を備えていることが好ましい。本発明の抗体にリンカーを介して結合される薬物は、ＳＴＩＮＧアゴニスト活性を有する。本発明の薬物はインターフェロン制御因子３（ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ ｆａｃｔｏｒ－３（ＩＲＦ３））のシグナルを活性化してインターフェロンを誘導する。従って、本発明の抗体薬物コンジュゲートに腫瘍細胞を標的にする抗体が使用される場合、抗体薬物コンジュゲートは体内に投与された後、腫瘍部位に送達され、腫瘍細胞内に取り込まれたあとペプチダーゼ等によってリンカー部分が切断されて薬物部分が遊離する。遊離した薬物部分はＳＴＩＮＧアゴニスト活性を通じて抗腫瘍免疫を賦活化し、抗腫瘍効果を発揮させると考えられる。

[0186] 抗体の腫瘍細胞への結合性は、フローサイトメトリーを用いて確認できる。腫瘍細胞内への抗体の取り込みは、（１）治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた抗体を蛍光顕微鏡で可視化するアッセイ（Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ ａｎｄ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ（２００８）１５，７５１－７６１）、（２）治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた蛍光量を測定するアッセイ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｃｅｌｌ Ｖｏｌ．１

５，５２６８－５２８２，Ｄｅｃｅｍｂｅｒ　２００４）又は（３）治療抗体に結合するイムノトキシンを用いて、細胞内に取り込まれると毒素が放出されて細胞増殖が抑制されるというＭａｂ－ＺＡＰアッセイ（Ｂｉｏ　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　２８：１６２－１６５，Ｊａｎｕａｒｙ　２０００）を用いて確認できる。イムノトキシンとしては、ジフテリア毒素の触媒領域とプロテインＧとのリコンビナント複合蛋白質蛋白質も使用可能である。

[0187] 本発明において、「高い内在化能」とは、当該抗体とサポリン標識抗マウス又はラットＩｇＧ抗体を添加した標的抗原発現細胞（例えば、抗ＨＥＲ２抗体を用いる場合は、ＨＥＲ２発現細胞）の生存率（抗体未添加時の細胞生存率を１００％とした相対率で表したもの）が、好ましくは７０％以下、より好ましくは６０％以下であることを意味する。

[0188] 本発明の抗体薬物コンジュゲートに腫瘍細胞を標的とした抗体を用いる場合、抗体自体が抗腫瘍効果を有することは、好ましいが、必須ではない。本発明の抗体薬物コンジュゲートに用いられる抗体は、腫瘍細胞内に移行する内在化の性質を有することが好ましい。

[0189] 薬物ならびに抗体薬物コンジュゲートの抗腫瘍活性は、腫瘍細胞への細胞傷害活性、抗細胞効果、腫瘍体積の縮退をいう。公知のｉｎ　ｖｉｔｒｏ又はｉｎ　ｖｉｖｏの評価系を用いて、抗腫瘍活性を確認することができる。

[0190] 薬物ならびに抗体薬物コンジュゲートの免疫賦活化活性は、免疫細胞に対する腫瘍細胞の感受性亢進又は腫瘍細胞を介した免疫細胞の賦活化をいう。公知のｉｎ　ｖｉｔｒｏ又はｉｎ　ｖｉｖｏの評価系を用いて、免疫賦活化活性を確認することができる。

[0191] 本発明に使用される抗体としては、例えば、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＤＬＬ３抗体、抗ＦＡＰ抗体、抗ＣＤＨ１１抗体、抗ＣＤＨ６抗体、抗Ａ３３抗体、抗ＣａｎＡｇ抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５６抗体、抗ＣＤ７０抗体、抗ＣＤ９８抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗ＣＥＡ抗体、抗Ｃｒｉｐｔｏ抗体、抗ＥｐｈＡ２抗体、抗Ｇ２５０抗体、抗ＭＵＣ１抗体、抗ＧＰＮ

ＭＢ抗体、抗Ｉｎｔｅｇｒｉｎ抗体、抗ＰＳＭＡ抗体、抗Ｔｅｎａｓｃｉｎ－Ｃ抗体、抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体、抗Ｍｅｓｏｔｈｅｌｉｎ抗体、抗ＥＮＰＰ３抗体、抗ＣＤ４７抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＧＰＲ２０抗体又は抗ＤＲ５抗体が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の抗体として、好ましくは、抗ＨＥＲ２抗体（例えば、トラスツズマブ又はペルツズマブ）、抗ＣＤＨ６抗体、抗ＣＤ３３抗体又は抗ＥｐｈＡ２抗体であり、より好ましくは、抗ＨＥＲ２抗体である。

[0192] 本発明の抗体は、この分野で通常実施される方法を用いて、抗原となるポリペプチドを動物に免疫し、生体内に産生される抗体を採取、精製することによって得ることができる。抗原の由来はヒトに限定されず、マウス、ラット等のヒト以外の動物に由来する抗原を動物に免疫することもできる。この場合には、取得された異種抗原に結合する抗体とヒト抗原との交差性を試験することによって、ヒトの疾患に適用可能な抗体を選別できる。

[0193] また、公知の方法（例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ（１９７５）２５６，ｐ．４９５－４９７、Ｋｅｎｎｅｔｔ，Ｒ．ｅｄ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｐ．３６５－３６７，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８０））に従って、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞とミエローマ細胞とを融合させることによってハイブリドーマを樹立し、モノクローナル抗体を得ることもできる。

[0194] なお、抗原は抗原蛋白質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。

[0195] 本発明のヒト化抗体は公知の方法（例えば、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，８１，６８５１－６８５５，（１９８４）、Ｎａｔｕｒｅ（１９８６）３２１，ｐ．５２２－５２５、ＷＯ９０／０７８６１）に従って取得することができる。

[0196] 例えば、抗ＨＥＲ２抗体（ＵＳ５８２１３３７、ＷＯ２００４／００８０９９等）、抗ＣＤ３３抗体（ＷＯ２０１４／０５７６８７等）、抗ＣＤ７０

抗体（ＷＯ２００４／０７３６５６等）、抗ＥｐｈＡ２抗体（ＷＯ２００９／０２８６３９等）、抗ＣＤＨ６抗体（ＷＯ２０１８／２１２１３６等）は、公知の手段によって取得することができる。

[0197] 本発明の抗ＨＥＲ２抗体は、特に制限はないが、例えば、以下の特性を有するものが望ましい。

（１）以下の特性を有することを特徴とする抗ＨＥＲ２抗体；

（ａ）ＨＥＲ２に特異的に結合する。

[0198] （ｂ）ＨＥＲ２と結合することによってＨＥＲ２発現細胞に内在化する活性を有する。

（２）ＨＥＲ２の細胞外ドメインに結合する上記（１）に記載の抗体。

（３）前記抗体がモノクローナル抗体である上記（１）又は（２）に記載の抗体。

（４）抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）活性及び／又は補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）活性を有する上記（１）～（３）のいずれかに記載の抗体。

（５）マウスモノクローナル抗体、キメラモノクローナル抗体又はヒト化モノクローナル抗体である、上記（１）～（４）のいずれかに記載の抗体。

（６）重鎖定常領域がヒトＩｇＧ１の重鎖定常領域であり、ＡＤＣＣ及びＡＤＣＰ活性の低減をもたらす変異を含む、上記（１）～（３）に記載の抗体。

（７）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなるヒト化モノクローナル抗体である上記（１）～（４）のいずれかに記載の抗体。

（８）重鎖定常領域がヒトＩｇＧ１の重鎖定常領域であり、ＥＵインデックスにより示される２３４位及び２３５位のロイシンがアラニンに置換されている、上記（５）に記載の抗体。

（９）配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなるヒト化モノクローナル抗体である上記（８）に記載の抗体。

（１０）配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなるヒト化モノクローナル抗体である上記（１）～（４）に記載の抗体。

（１１）配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなるヒト化モノクローナル抗体である上記（１）～（４）に記載の抗体。

（１２）重鎖カルボキシル末端において１又は２つのアミノ酸が欠失している上記（１）～（１１）のいずれかに記載の抗体。

（１３）上記（１）～（１２）のいずれかに記載の抗体をコードするポリヌクレオチドを含有する発現ベクターによって形質転換された宿主細胞を培養する工程及び当該工程で得られた培養物から目的の抗体を採取する工程を含む当該抗体の製造方法によって得られる抗体。

[0199] ＜２．２．２　抗体の糖鎖リモデリング＞

近年、不均一な抗体の糖鎖を、酵素反応によってリモデリングし、官能基を有する糖鎖を均一に導入する方法が報告されている（ＡＣＳ　Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．２０１２，７，１１０－１２２，ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０１６，７，１００５－１００８）。この糖鎖リモデリング技術を用いて、部位特異的に薬物を導入し、均一なＡＤＣを合成する試みもなされている（Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．２０１５，２６，２２３３－２２４２，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２０１６，５５，２３６１－２３６７，ＵＳ２０１６３６１４３６）。

[0200] 糖鎖のリモデリングはまず加水分解酵素を利用して、蛋白質（抗体等）に付加されている不均一な糖鎖を末端のＧｌｃＮＡｃのみ残して切除し、ＧｌｃＮＡｃが付加した均一な蛋白質部分を調製する（以下、「アクセプター」という）。次に、別途調製した任意の糖鎖を用意し（以下、「ドナー」と言う）、このアクセプターとドナーを、糖転移酵素を用いて連結する。これにより、任意の糖鎖構造を持った均一な糖蛋白質を合成できる。

[0201] 本発明において、「糖鎖」とは、２つ以上の単糖がグリコシド結合により

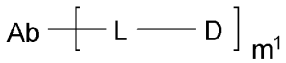
結合された構造単位を意味する。具体的な単糖や糖鎖を、例えば”ＧｌｃＮＡｃ－”、”ＳＧ－”のように、略号として標記することがある。構造式中でこれらの略号で記載した場合、還元末端で別の構造単位とのグリコシド結合に帰属する酸素原子又は窒素原子は、特別な定義がある場合を除き、当該糖鎖を表す略号には含まれないものとして表示される。

[0202] 本発明において、糖鎖の基本単位となる単糖の記載は、別に定める場合を除き、便宜上、その環構造において、環を構成する酸素原子に結合し、且つ、ヒドロキシ基（又はグリコシド結合に帰属する酸素原子）と直接結合した炭素原子を１位（シアル酸においてのみ２位）として表記する。実施例化合物の名称は、化学構造全体として付されたものであり、このルールは必ずしも適用されない。

[0203] 本発明において、糖鎖を記号（例えば、ＳＧ、ＭＳＧ、ＧｌｃＮＡｃ等）として記載する場合、別に定義される場合を除き、還元末端の炭素までを、当該記号に含めるものとし、Ｎ－又はＯ－グリコシド結合に帰属するＮ又はＯは、当該記号には含まれないものとする。

[0204] 本発明の抗体薬物コンジュゲートは、次式

[0205] [化79]



で示され、抗体Ａｂ又はその機能性断片は、そのアミノ酸残基（例えば、システイン、リジン等）の側鎖から直接Ｌに結合するか、Ａｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖からＬに結合している。

[0206] 本発明におけるＡｂの糖鎖は、Ｎ結合型糖鎖やＯ結合型糖鎖であり、好ましくは、Ｎ結合型糖鎖である。

[0207] Ｎ結合型糖鎖はＮグリコシド結合、Ｏ結合型糖鎖はＯグリコシド結合により、抗体のアミノ酸側鎖と結合している。

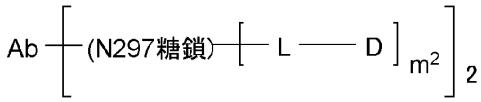
[0208] 本発明のＡｂは、ＩｇＧであり、好ましくは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２又はＩｇＧ４である。

[0209] ＩｇＧはその重鎖のＦｃ領域における２９７番目のアスパラギン残基（以下、「Ａｓｎ２９７又はＮ２９７」という。）によく保存されたＮ結合型糖鎖を有しており、抗体分子の活性や動態等に寄与することが知られている（Ｅｏｎ－Ｄｕｖａｌ，Ａ．ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｐｒｏｇ．２０１２，２８，６０８－６２２、Ｓａｎｇｌｉｅｒ－Ｃｉａｎｆｅｒａｎｉ，Ｓ．，Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．２０１３，８５，７１５－７３６）。

[0210] ＩｇＧの定常領域におけるアミノ酸配列はよく保存されており、Ｅｄｅｌｍａｎらの報告（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，６３，７８－８５，（１９６９））において、それぞれのアミノ酸がＥＵ番号（ＥＵ　ＩＮＤＥＸ）で特定されている。例えば、Ｆｃ領域においてＮ結合型糖鎖が付加するＡｓｎ２９７は、ＥＵ番号において２９７位に相当するものであり、分子の断片化や領域欠損によって実際のアミノ酸位置が変動した場合であってもＥＵ番号で表示することによってアミノ酸が一義的に特定される。

[0211] 下図は本発明の抗体薬物コンジュゲートが抗体又はその機能性断片の前記Ｎ２９７糖鎖からＬに結合している場合を示す。

[0212] [化80]



[0213] なお、当該リモデリングされた糖鎖を有する抗体を糖鎖リモデリング抗体という。

[0214] ＳＧＰ（α２，６－ＳＧＰ）は、Ｓｉａｌｙｌｇｌｙｃｏｐｅｐｔｉｄｅの略であり、Ｎ結合型糖ペプチドの代表的なものである。ＳＧＰは、例えば、ＷＯ２０１１／０２７８６８に記載の方法に従って、鶏卵の卵黄より単離、精製することができる。また、ＳＧＰの精製品が東京化成工業及び伏見製薬所から販売されている。本明細書において、ＳＧＰの糖鎖部分をＳＧと表記し、ＳＧの還元末端のＧｌｃＮＡｃが一つ欠損した糖鎖をＳＧ（１０）と

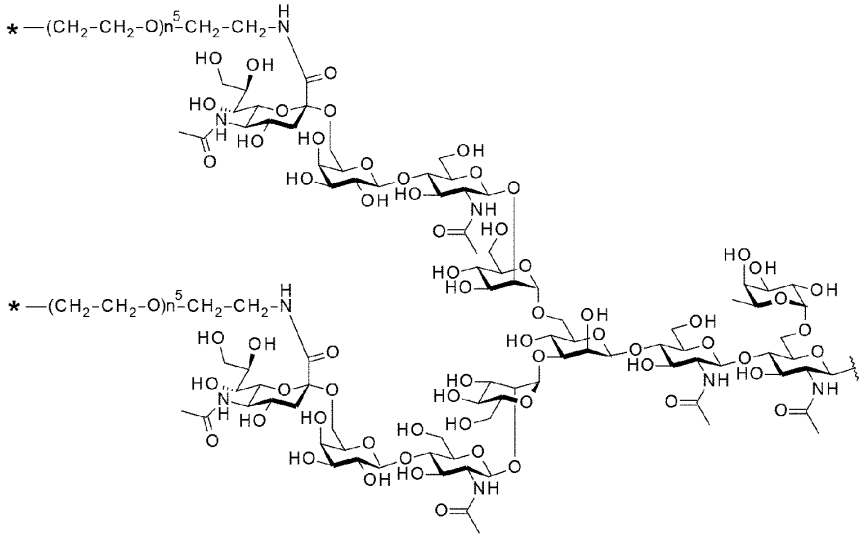
表記する。ＳＧ（１０）は、例えば、梅川らの報告（Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ ２０１０，１８００，１２０３－１２０９）を参照して、ＳＧＰの酵素的な加水分解により調製することができる。また、ＳＧ（１０）も東京化成工業及び伏見製薬所から購入することができる。

[0215] 本明細書において、ＳＧ（１０）のβ－Ｍａｎの分岐鎖のいずれか一方のみで非還元末端のシアル酸が欠失した糖鎖構造をＭＳＧ（９）と表記し、分岐鎖の１－３糖鎖のみにシアル酸を有するものをＭＳＧ１、分岐鎖の１－６糖鎖のみにシアル酸を有するものをＭＳＧ２、とそれぞれ表記する。

[0216] 本発明のリモデリングされた糖鎖は、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＳＧ、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ２、又はＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１とＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ２の混合物であり、好ましくは、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＳＧ、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１又は、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ２であり、より好ましくはＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＳＧ又はＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１である。

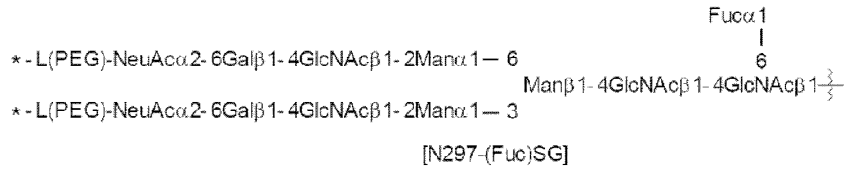
[0217] Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＳＧは以下の構造式又は配列式で示される。

[0218] [化81]



[0219]

[化82]



[N297-(Fuc)SG]

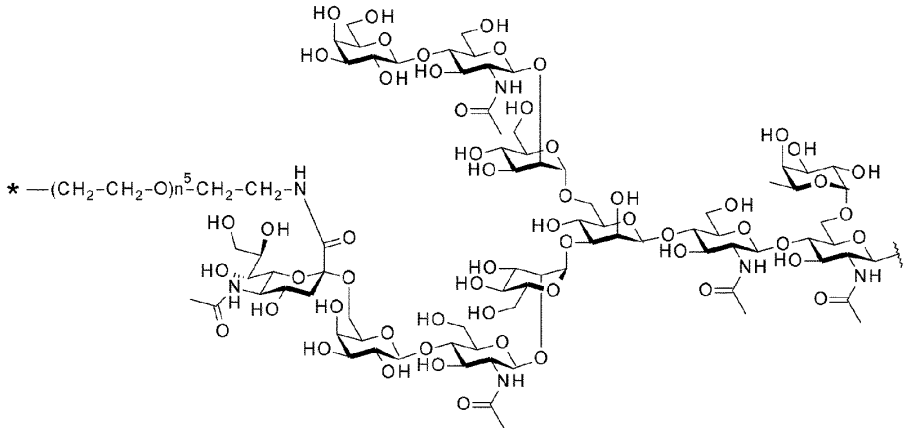
[0220] 上記式中、波線は抗体のＡｓｎ２９７に結合していることを示し、

Ｌ（ＰＥＧ）は、－（CH_2－CH_2－Ｏ）n^5－CH_2－CH_2－ＮＨ－を示し、右端のアミノ基がＮ２９７糖鎖のβ－Ｍａｎの分岐鎖の１－３鎖側及び１－６鎖側の両方の非還元末端のシアル酸の２位のカルボキシル基とアミド結合していることを示し、アステリスクは、前記リンカーＬ、特にリンカーＬにおけるＬｂの１，２，３－トリアゾール環上の１位又は３位の窒素原子と結合していることを示し、

ここで、n^5は２～１０の整数であり、好ましくは、２～５の整数である。

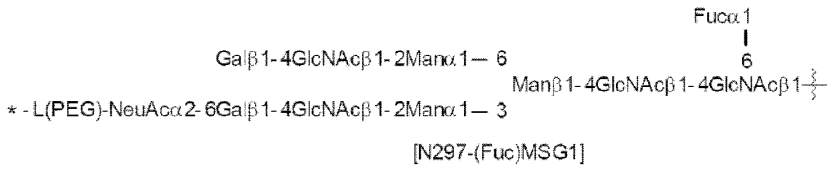
[0221] Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１は以下の構造式又は配列式で示される。

[0222] [化83]



[0223]

[化84]



[N297-(Fuc)MSG1]

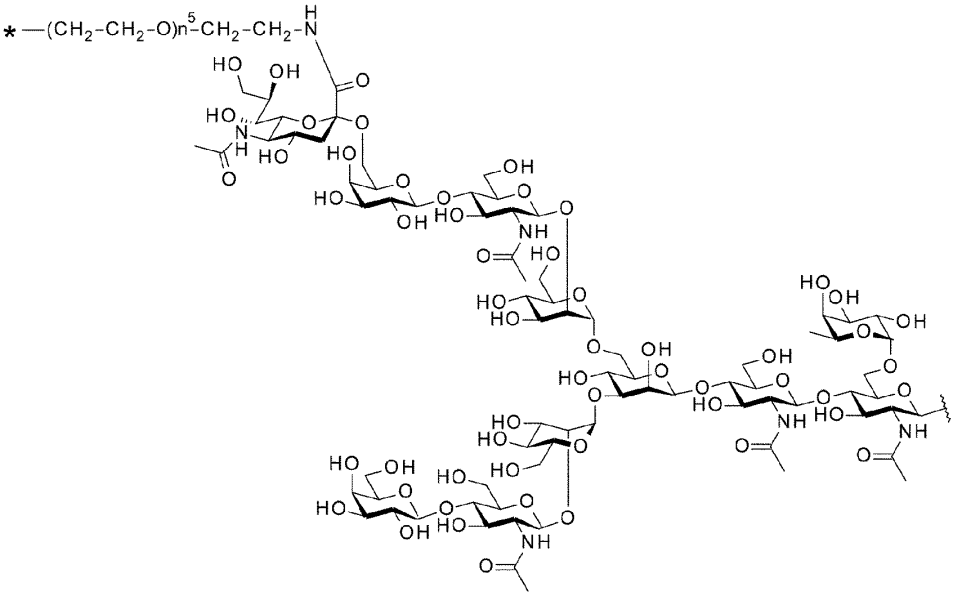
[0224] 上記式中、波線は抗体のＡｓｎ２９７に結合していることを示し、Ｌ（ＰＥＧ）は、－（CH_2－CH_2－Ｏ）n^5－CH_2－CH_2－ＮＨ－を示し、右端のアミノ基がＮ２９７糖鎖のβ－Ｍａｎの分岐鎖の１－３鎖側の非還元末端のシアル酸の２位のカルボキシル基とアミド結合していることを示し、

アステリスクは、前記リンカーＬ、特にリンカーＬにおけるＬｂの１，２，３－トリアゾール環上の１位又は３位の窒素原子と結合していることを示し、

ここで、n^5は２～１０の整数であり、好ましくは、２～５の整数である。

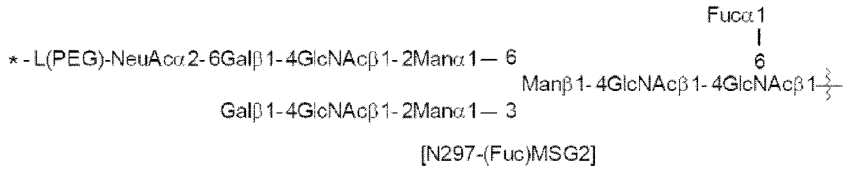
[0225] Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ２は以下の構造式又は配列式で示される。

[0226] [化85]



[0227]

[化86]



[N297-(Fuc)MSG2]

[0228] 上記式中、波線は抗体のＡｓｎ２９７に結合していることを示し、Ｌ（ＰＥＧ）は、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）ｎ^5－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＨ－を示し、右端のアミノ基がＮ２９７糖鎖のβ－Ｍａｎの分岐鎖の１－６鎖側の非還元末端のシアル酸の２位のカルボキシル基とアミド結合していることを示し、アステリスクは、前記リンカーＬ、特にリンカーＬにおけるＬｂの１，２，３－トリアゾール環上の１位又は３位の窒素原子と結合していることを示し、

ここで、ｎ^{5}は２～１０の整数であり、好ましくは、２～５の整数である。

[0229] 本発明の抗体薬物コンジュゲートにおける抗体のＮ２９７糖鎖が、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＳＧである場合、抗体は二量体であるため、抗体薬物コンジュゲートは４つのリンカーＬ及び４つの薬物Ｄが結合された分子（上記ｍ^2＝２）となる。

本発明の抗体薬物コンジュゲートにおける抗体のＮ２９７糖鎖が、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１もしくはＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ２又はそれらの混合物である場合、抗体は二量体であるため、抗体薬物コンジュゲートは２つのリンカーＬ及び２つの薬物Ｄが結合された分子（上記ｍ^2＝１）となる（図１参照）。

[0230] Ｎ２９７糖鎖は、好ましくは、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＳＧもしくはＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１又はＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ２であり、より好ましくは、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＳＧである。

[0231] 本発明の抗体薬物コンジュゲートにおける抗体のＮ２９７糖鎖がＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＳＧもしくはＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１又はＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ２である場合、均一性の高いＡＤＣを取得することができる

。

[0232] ＜３．　製造方法＞

本発明の新規ＣＤＮ誘導体及びその抗体薬物コンジュゲート又はそれらの製造中間体の代表的な製造方法を説明する。なお、以下において、化合物を示すために、各反応式中に示される化合物の番号を用いる。すなわち、「式（１）の化合物」、「化合物（１）」等と称する。また、これ以外の番号の化合物についても同様に記載する。

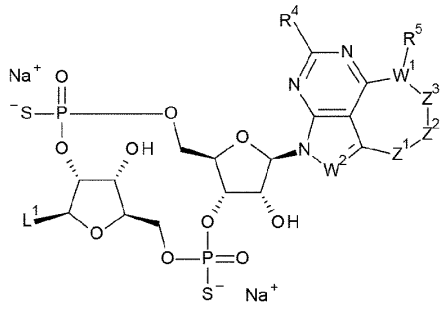
[0233] 下記のＡ法～Ｅ法において、置換基R^1～R^5、L^1、L^2、W^1、W^2、Z^1～Z^3は、前記と同義である。置換基R^a、R^c、R^e及びR^gは、天然型α－アミノ酸の側鎖を示す。例えば、メチル基、イソプロピル基、ｓｅｃ－ブチル基、イソブチル基、ベンジル基等である。PRO^1は、第一級アルコールの保護基を示す。好適には、４，４’－ジメトキシトリチル基、４－メトキシトリチル基等である。PRO^2、PRO^3、PRO^7、PRO^8は、第二級アルコールの保護基を示す。好適にはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリルオキシメチル基、ベンゾイル基、２－ニトロベンジル基、４－メトキシテトラヒドロピラン－４－イル基等である。PRO^6はカルボン酸の保護基を示す。好適には、ｔｅｒｔ－ブチル基、ベンジル基等である。PRO^5、PRO^9は、アミンの保護基を示す。PRO^5は、好適には、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等であり、PRO^9は、好適には、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基又は２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル基である。PRO^4は、アルコール又はアミンの保護基を示す。アルコールの場合、好適にはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、ベンゾイル基等であり、アミンの場合、好適には２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基等である。Q^aは酸素原子又は硫黄原子を示し、Q^bはヒドロキシ基又はチオール基を示す。$Q^{a'}$及び$Q^{b'}$は、それぞれ独立して、負に荷電した酸

素原子（Ｏ⁻）又は硫黄原子（Ｓ⁻）を示す。Ｒˣ及びＲʸは、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は－Ｏ－ＰＲＯ²を示す。ｎは１から３の整数を示す。

[0234] Ａ法

本発明の（１）で表されるＣＤＮ誘導体は、以下に記載するＡ法に従って製造することができる。

[0235] [化87]

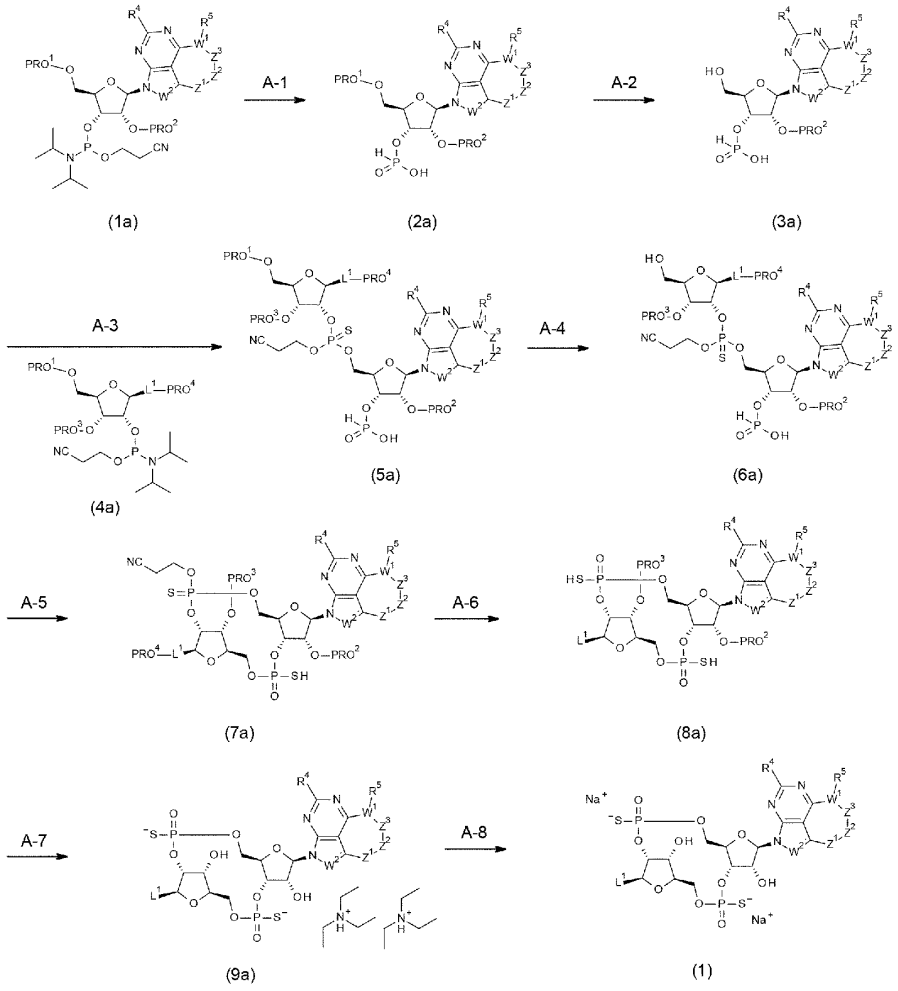


(1)

[0236] 本製造法は一般式（１）で表される化合物を製造するための方法である。本製造法のＡ－１工程からＡ－５工程まではワンポット合成が可能であるが、これは、Ｇａｆｆｎｅｙらの報告（Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２０１０，１２，３２６９－３２７１）を参照して実施することができる。

[0237]

[化88]



[0238] （Ａ－１工程）

本工程は、式（１ａ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて加水分解反応とシアノエチル基の除去を連続して行うことにより、式（２ａ）の化合物を製造する工程である。

[0239] 化合物（１ａ）を溶媒（アセトニトリル、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド又はそれらの混合溶媒）中で、－１０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは１５℃から３５℃までに於いて、水及び酸（ピリジントリフルオロ酢酸塩、４，５－ジシアノイミダゾール、１Ｈ－テトラゾール等）で処理することにより加水分解反応を実施した。化合物（１

ａ）１モルに対して、水は２モルから過剰モル、好ましくは２モルから１０モル用い、酸は１モルから過剰モル、好ましくは１モルから５モル用いた。反応時間は１分間から３時間、好ましくは５分間から３０分間である。次いで、この反応液に塩基（ｔｅｒｔ－ブチルアミン等）を添加してシアノエチル基を除去した。塩基は、化合物（１ａ）１モルに対して過剰モル、好ましくは３０モルから５０モル用いた。反応時間は、５分間から６時間、好ましくは１５分間から１時間である。反応液を減圧下で濃縮して、化合物（２ａ）の粗体を得た。化合物（２ａ）の粗体は、精製せずに次の工程へと進めることができる。

[0240] （Ａ－２工程）

本工程は、式（２ａ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いてヒドロキシ基の保護基を除去し、式（３ａ）の化合物を製造する工程である。本工程の反応を開始する前に、必要に応じて、アセトニトリルを用いて１回から３回共沸し、式（２ａ）の粗体を乾燥させた。

[0241] PRO^1が４，４’－ジメトキシトリチル基の場合、化合物（２ａ）を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等）中で、－１０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは１５℃から３５℃までに於いて、水と酸（ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等）で処理することにより４，４’－ジメトキシトリチル基を除去した。化合物（２ａ）１モルに対して、水は過剰モル、好ましくは１０モルから２０モル用い、酸は、反応に用いる溶媒で１％から５０％（ｖ／ｖ）、好ましくは５％から１０％（ｖ／ｖ）まで希釈し、その希釈溶液を過剰モル、好ましくは５モルから１５モル用いた。反応時間は１分間から３時間、好ましくは５分間から３０分間である。反応液にピリジンを加えて反応停止処理をした。ピリジンは用いた酸を十分中和できる量、好ましくは酸１モルに対して２モルから１０モル用いた。反応液を減圧下で濃縮して、化合物（３ａ）の粗体を得た。化合物（３ａ）の粗体を、脱水アセトニトリルを用いて３回から５回共沸した。最後の共沸時にアセトニトリルを残し、化合物（３ａ）の０．０１Ｍから１Ｍのアセトニトリ

ル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液を、そのまま次の工程へと進めた。

[0242] （Ａ－３工程）

本工程は、式（３ａ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて式（４ａ）の化合物とのカップリング反応及び得られたカップリング体の硫化反応を連続して行うことにより、式（５ａ）の化合物を製造する工程である。

本工程の反応を開始する前に、化合物（４ａ）を、脱水アセトニトリルを用いて３回から５回共沸した。最後の共沸時にアセトニトリルを残し、化合物（４ａ）の０．０１Ｍから１Ｍのアセトニトリル溶液を調製した。この溶液に乾燥剤（粉末状又はペレット状のモレキュラーシーブス３Ａ若しくはモレキュラーシーブス４Ａ）を添加し、溶液を使用するまで窒素又はアルゴン雰囲気下で保存した。

[0243] 化合物（３ａ）のアセトニトリル溶液に、５℃から３５℃までに於いて、共沸により乾燥させた化合物（４ａ）のアセトニトリル溶液を添加することによりカップリング反応を実施した。反応時間は、１分間から２４時間、好ましくは５分間から６時間である。次いで、この反応液に硫化剤（Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（３－スルファニリデン－３Ｈ－１，２，４－ジチアゾール－５－イル）メタンイミドアミド、３Ｈ－１，２－ベンゾジチオール－３－オン等）添加して硫化反応を実施した。硫化剤は化合物（３ａ）１モルに対して１モルから５モル、好ましくは１モルから２モル用いた。反応時間は５分間から２４時間、好ましくは３０分間から６時間である。反応液を減圧下で濃縮して、化合物（５ａ）の粗体を得た。得られた化合物（５ａ）の粗体は、そのまま次の工程へと進めた。

[0244] （Ａ－４工程）

本工程は、式（５ａ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いてヒドロキシ基の保護基を除去し、式（６ａ）の化合物を製造する工程である。

[0245] ＰＲＯ[1]が４，４’－ジメトキシトリチル基の場合、化合物（５ａ）の化合

物を溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等）中で、－１０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは１５℃から３５℃までに於いて、水と酸（ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等）で処理することにより４，４’－ジメトキシトリチル基を除去した。化合物（５ａ）１モルに対して、水は過剰モル、好ましくは１０から２０モルを用い、酸は、反応に用いる溶媒で１％から５０％（ｖ／ｖ）、好ましくは５％から１０％（ｖ／ｖ）まで希釈し、その希釈溶液を過剰モル、好ましくは５モルから１５モル用いた。反応時間は１分間から３時間、好ましくは５分間から３０分間である。反応液にピリジンを加えて反応停止処理をした。ピリジンは用いた酸を十分中和できる量、好ましくは酸１モルに対して１０モルから２００モル用いた。反応液を減圧下で濃縮して、化合物（６ａ）の粗体を得た。得られた化合物（６ａ）の粗体を、そのまま次の工程へと進めた。

[0246] （Ａ－５工程）

本工程は、式（６ａ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて環化反応と硫化反応を連続して行い、式（７ａ）の化合物を製造する工程である。

化合物（６ａ）をピリジンに溶解後、減圧下で濃縮して０．０１Ｍから０．５Ｍのピリジン溶液を調製した。このピリジン溶液に、５℃から３５℃までに於いて、脱水縮合剤（２－クロロ－５，５－ジメチル－１，３，２λ^5－ジオキサホスフィナン－２－オン等）を添加することにより環化反応を実施した。脱水縮合剤は、化合物（６ａ）１モルに対して、１モルから過剰モル、好ましくは３モルから５モル用いた。反応時間は１分間から６時間、好ましくは５分間から１時間である。次いで、この反応液に水と硫化剤（３Ｈ－１，２－ベンゾジチオール－３－オン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（３－スルファニリデン－３Ｈ－１，２，４－ジチアゾール－５－イル）メタンイミドアミド等）を添加して硫化反応を実施した。化合物（６ａ）１モルに対して、水は過剰モル、好ましくは３０モルから５０モル用い、硫化剤は１モルから５モル、好ましくは１モルから２モル用いた。反応時間は５分間から１２

時間、好ましくは３０分間から３時間である。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液（０．１Ｍから１Ｍまで）に加えた後、１５分間から２４時間攪拌して反応停止処理をした。反応液を有機溶媒（酢酸エチル、ジエチルエーテル、トルエン又はそれらの混合溶媒）で１回から５回抽出した後、抽出液を併せて無水塩（無水硫酸ナトリウム又は無水硫酸マグネシウム）で乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール、酢酸エチル／メタノール、ヘキサン／酢酸エチル等］、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［緩衝液／アセトニトリル］又はそれらを組み合わせることにより精製し、化合物（７ａ）を２種類以上のジアステレオマー混合物又は２種類以上の純粋なジアステレオマーとして得た。本工程では多くの場合、２種類のジアステレオマーが得られるが、原料（１ａ）及び（４ａ）に依存して、更に１種類又は２種類のジアステレオマーが得られることもある。得られた化合物（７ａ）が複数のジアステレオマー混合物であっても、それ以上の精製をせずに次の工程へと進めることができる。

[0247] （Ａ－６工程）

本工程は、式（７ａ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いてシアノエチル基及び全てのアシル系保護基を同時に除去し、式（８ａ）の化合物を製造する工程である。本工程は、必要に応じてオートクレーブ中、又はシールドチューブ中で実施した。

[0248] ＰＲＯ^{4}がベンゾイル基の場合、化合物（７ａ）の化合物を溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又はそれらの混合溶媒）中で、５℃から反応に用いる溶媒の沸点までに於いて、２８％（ｖ／ｖ）アンモニア水で処理することによりシアノエチル基とベンゾイル基を除去した。アンモニアは、化合物（７ａ）１モルに対して過剰モル、好ましくは３００モルから３０００モル用いた。反応時間は３０分間から９６時間、好ましくは２時間から４８時間である。必要に応じて反応液を濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ［緩衝液／アセトニトリル、緩衝液／メタノール等］、Ｃ１８シリカゲルカラム

クロマトグラフィー［緩衝液／アセトニトリル、緩衝液／メタノール等］又はそれらを組み合わせることにより精製し、化合物（８ａ）を得た。得られた化合物（８ａ）がジアステレオマー混合物であっても、それ以上の精製をせずに次の工程へと進めることができる。また、本工程では精製をせずにそのまま次の工程へと進めることもできる。

[0249] （Ａ－７工程）

本工程は、式（８ａ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて全てのシリル系保護基を同時に除去し、式（９ａ）の化合物を製造する工程である。

PRO^2及びPRO^3がｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基の場合、化合物（８ａ）を、５℃から１００℃まで、好ましくは３５℃から６０℃までに於いて、直接トリエチルアミン三フッ化水素酸塩で処理することによりｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基を除去した。トリエチルアミン三フッ化水素酸塩は、化合物（８ａ）１モルに対して過剰モル、好ましくは１００から２００モル用いた。反応時間は３０分間から２４時間、好ましくは２時間から１２時間である。反応液を室温まで冷却後、反応液に氷冷した１Ｍ炭酸水素トリエチルアンモニウム水溶液とトリエチルアミンの３：１から１０：１（ｖ／ｖ）の混合溶液を少しずつ注いで反応停止処理をした。必要に応じて、反応液を氷冷した１Ｍ炭酸水素トリエチルアンモニウム水溶液とトリエチルアミンの混合溶液に注いでもよい。この場合は、反応容器をアセトニトリルと水で洗浄した。トリエチルアミンは反応液の液性を弱塩基性へと変化させられる十分量、好ましくはトリエチルアミン三フッ化水素酸塩１モルに対して、トリエチルアミンを約２モル用いる。反応液の有機溶媒成分を減圧下で留去した後、残留した水溶液を分取ＨＰＬＣ［緩衝液／アセトニトリル、緩衝液／メタノール等］、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［緩衝液／アセトニトリル、緩衝液／メタノール等］又はそれらを組み合わせることにより精製し、化合物（９ａ）を単一のジアステレオマーとして得た。

[0250] （Ａ－８工程）

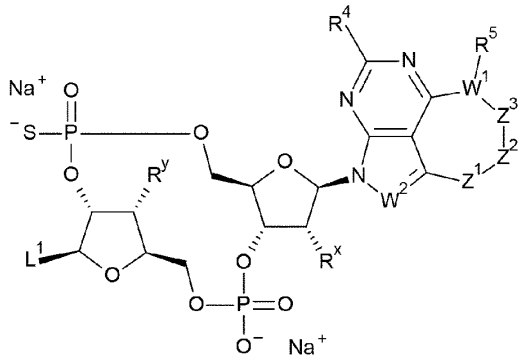
本工程は、式（９ａ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いてイオン交換し、式（１）の化合物を製造する工程である。

陽イオン交換樹脂（ＢＴ　ＡＧ（登録商標）　５０Ｗ－Ｘ２レジン，１００－２００メッシュ，水素型）を純水に懸濁させ、空のカラムカートリッジに充填した。陽イオン交換樹脂は、重量比で化合物（９ａ）の１０倍から５０倍量用いた。過剰の純水を自然流下させた後、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を３カラム体積自然流下させ、次いで、６カラム体積の純水を自然流下させた。化合物（９ａ）を約３カラム体積の純水に溶解して、カラムにチャージした。化合物が純水に溶解しにくい場合は、少量の有機溶媒（アセトニトリル、メタノール等）との混合液を用いてもよい。自然流下した溶液を分取後、更に６カラム体積の純水等で溶出し、画分を分取した。目的物を含む画分を併せて凍結乾燥し、化合物（１）を単一のジアステレオマーとして得た。

[0251] Ａ’法

本発明の（１’）で表されるＣＤＮ誘導体は、以下に記載するＡ’法に従って製造することができる。

[0252] [化89]

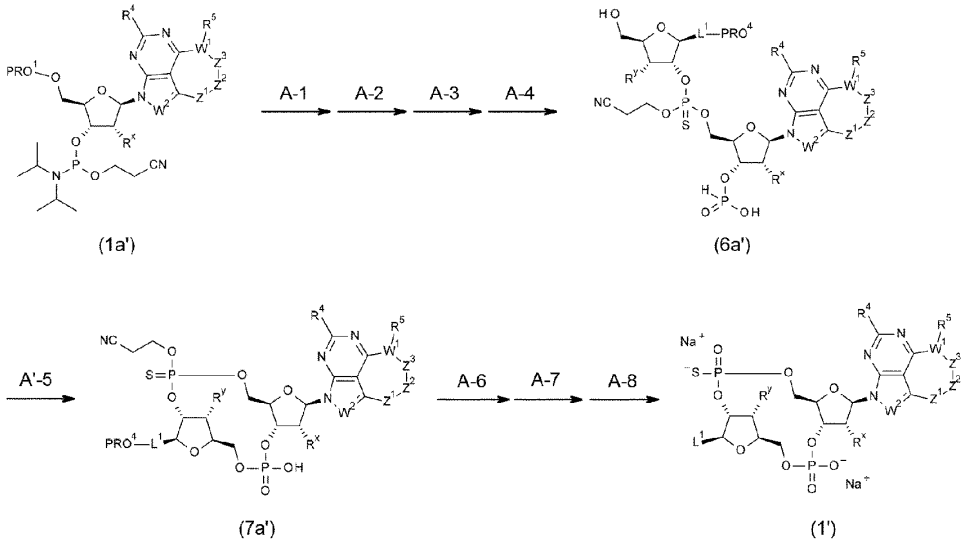


(1')

[0253] 本製造法は、Ａ法の一部を変更して一般式（１’）で表される化合物を製造するための方法である。具体的には、一般式（１’）の化合物はＡ法Ａ－５工程を以下に示すＡ’－５工程に変更して製造することができる。また、置換基Ｒ^{x}とＲ^{y}が両方ハロゲン原子の場合は、Ａ－７工程を省略することがで

きる。

[0254] [化90]



[0255] （A’－５工程）

本工程は、式（６ａ’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて環化反応と酸化反応を連続して行い、式（７ａ’）の化合物を製造する工程である。

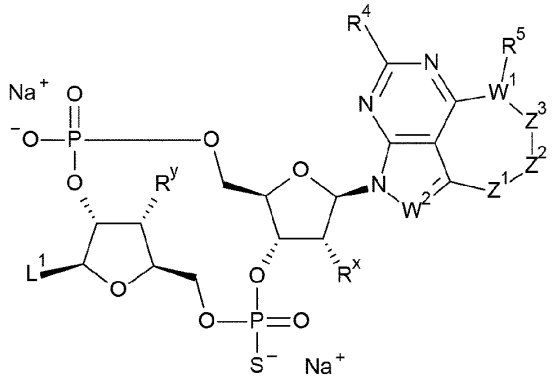
化合物（６ａ’）をピリジンに溶解後、減圧下で濃縮して０．０１Ｍから０．５Ｍのピリジン溶液を調製した。このピリジン溶液に、５℃から３５℃までに於いて、脱水縮合剤（２－クロロ－５，５－ジメチル－１，３，２λ^5－ジオキサホスフィナン－２－オン等）を添加して環化反応を実施した。脱水縮合剤は、化合物（６ａ’）１モルに対して、１モルから過剰モル、好ましくは３モルから５モル用いた。反応時間は１分間から６時間、好ましくは５分間から１時間である。次いで、この反応液に水と酸化剤（ヨウ素等）を添加して酸化反応を実施した。化合物（６ａ’）１モルに対して、水は０モルから過剰モル、好ましくは３０モルから５０モル用い、酸化剤は２モルから１０モル、好ましくは３モルから５モル用いた。反応時間は５分間から１２時間、好ましくは３０分間から３時間である。反応液を炭酸水素ナトリウム

水溶液（０．１Ｍから１Ｍまで）に加え、１５分間から２４時間攪拌して反応停止処理をした。反応液を有機溶媒（酢酸エチル、ジエチルエーテル、トルエン又はそれらの混合溶媒）で１回から５回抽出した後、抽出液を併せて無水塩（無水硫酸ナトリウム又は無水硫酸マグネシウム）で乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール、酢酸エチル／メタノール、ヘキサン／酢酸エチル等］、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［緩衝液／アセトニトリル］又はそれらを組み合わせることにより精製し、化合物（７ａ’）を得た。

[0256] Ａ’’法

本発明の（１’’）で表されるＣＤＮ誘導体は、以下に記載するＡ’’法に従って製造することができる。

[0257] [化91]

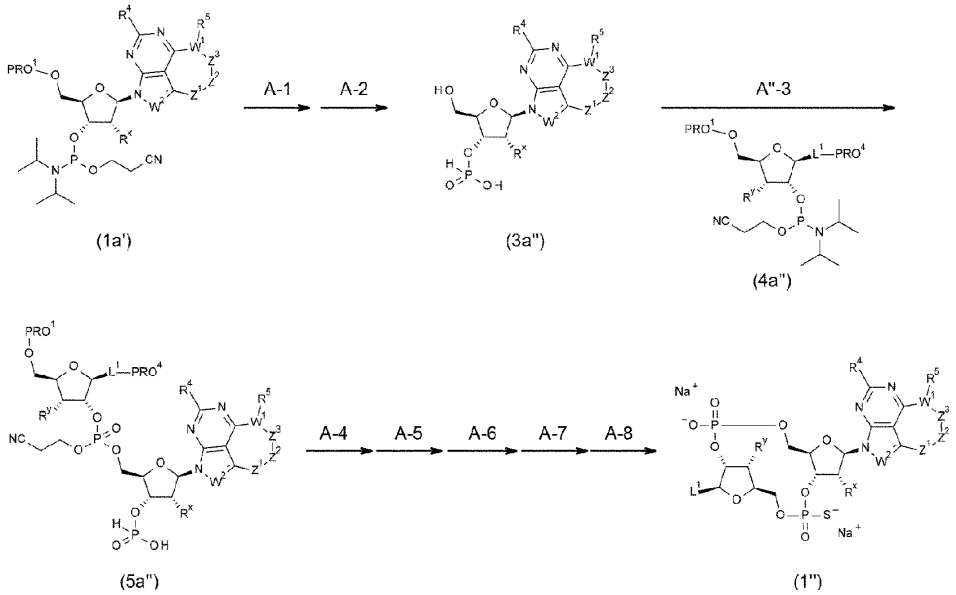


(1")

[0258] 本製造法は、Ａ法の一部を変更して一般式（１’’）で表される化合物を製造するための方法である。具体的には、一般式（１’’）の化合物は、Ａ法のＡ－３工程を以下に示すＡ’’－３工程に変更して製造することができる。また、置換基Ｒ^{x}とＲ^{y}が両方ハロゲン原子の場合は、Ａ－７工程を省略することができる。

[0259]

[化92]



[0260] （A’’－３工程）

本工程は、式（３ａ’’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて式（４ａ’’）の化合物とのカップリング反応及び得られたカップリング体の酸化反応を連続して行うことにより、式（５ａ’’）の化合物を製造する工程である。

本工程の反応を開始する前に、化合物（４ａ’’）を、脱水アセトニトリルを用いて３回から５回共沸した。最後の共沸時にアセトニトリルを残し、化合物（４ａ’’）の０．０１Ｍから１Ｍのアセトニトリル溶液を調製した。この溶液に乾燥剤（粉末状又はペレット状のモレキュラーシーブス３Ａ若しくはモレキュラーシーブス４Ａ）を添加し、溶液を使用するまで窒素又はアルゴン雰囲気下で保存した。

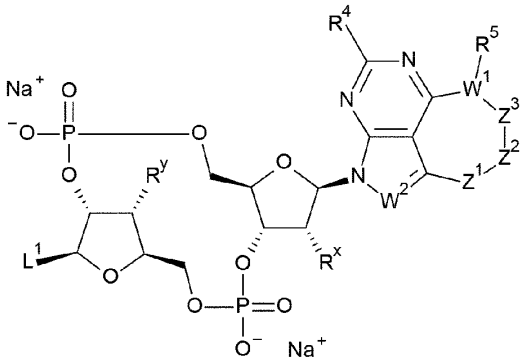
[0261] 化合物（３ａ’’）のアセトニトリル溶液に、５℃から３５℃までに於いて、共沸により乾燥させた化合物（４ａ’’）のアセトニトリル溶液を添加することによりカップリング反応を実施した。反応時間は、１分間から２４時間、好ましくは５分間から６時間である。次いで、この反応液に酸化剤（ｔ

ｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド等）を添加して酸化反応を実施した。酸化剤は化合物（３ａ’’）１モルに対して１モルから５モル、好ましくは２モルから３モル用いた。反応時間は５分間から２４時間、好ましくは３０分間から６時間である。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、１０分間から１２時間攪拌して反応停止処理をした。反応液を有機溶媒（ジクロロメタンとメタノールの混合溶媒等）で１回から５回抽出した後、抽出液を併せて無水塩（無水硫酸ナトリウム又は無水硫酸マグネシウム）で乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧下で濃縮し、化合物（５ａ’’）の粗体を得た。得られた化合物（５ａ’’）の粗体をそのまま次の工程へと進めた。

[0262] A’’’法

本発明の（1’’’）で表されるＣＤＮ誘導体は、以下に記載するA’’’法に従って製造することができる。

[0263] [化93]

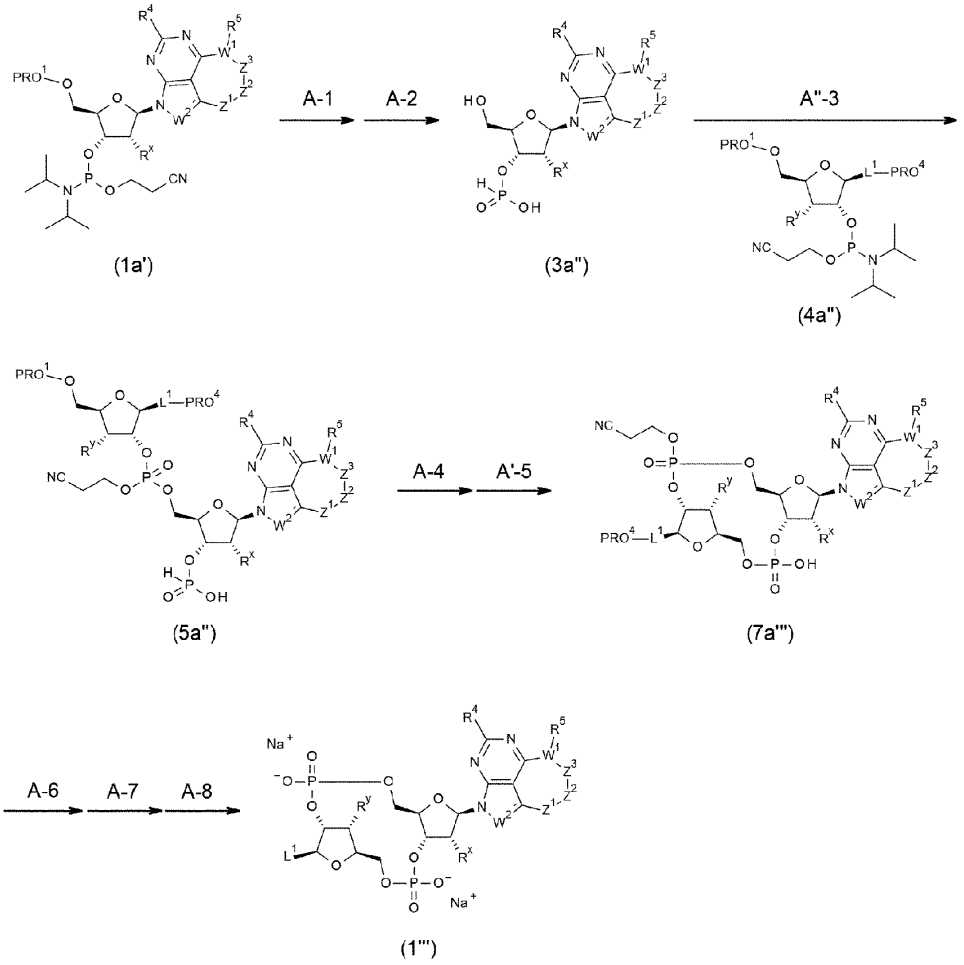


(1’’’)

[0264] 本製造法は、Ａ法の一部を変更して一般式（1’’’）で表される化合物を製造するための方法である。具体的には、一般式（1’’’）の化合物は、Ａ法のＡ－３工程をA’’－３工程に、Ａ－５工程をA’－５工程に変更して製造することができる。また、置換基Ｒˣ とＲʸが両方ハロゲン原子の場合は、Ａ－７工程を省略することができる。

[0265]

[化94]

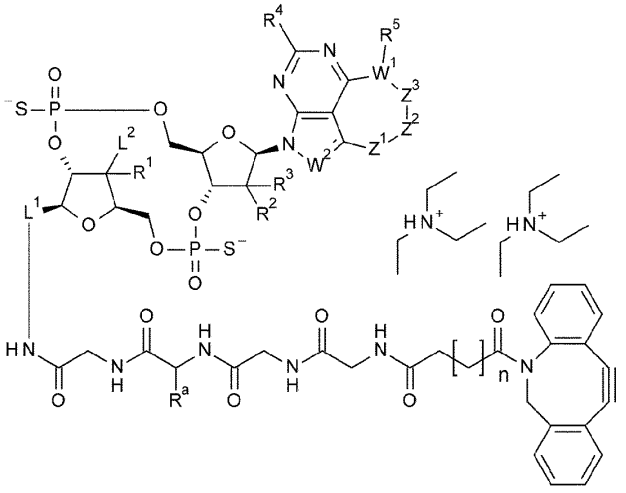


[0266] B法：コンジュゲーション前駆体（糖鎖コンジュゲーション）

本発明の（２）で表されるコンジュゲーション前駆体は、以下に記載するB法に従って製造することができる。

[0267]

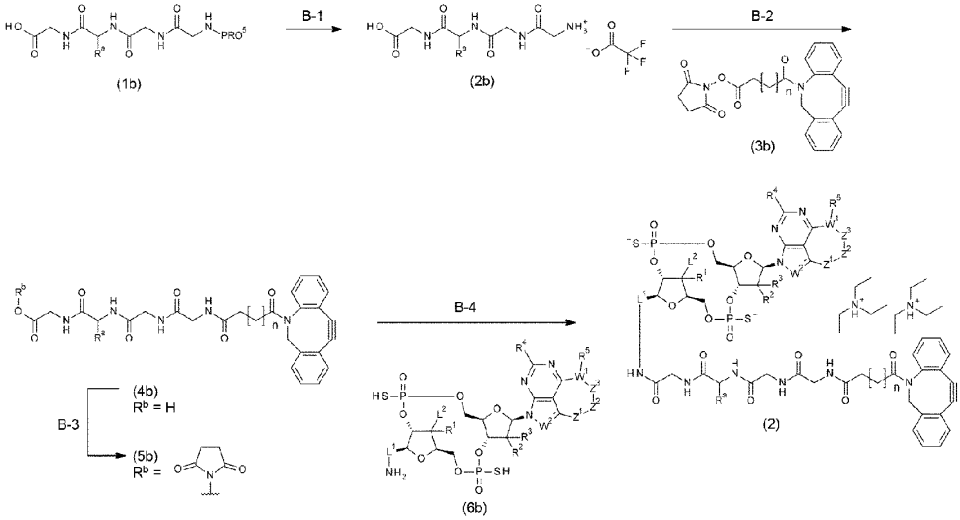
[化95]



(2)

[0268] 本製造法は、Ｌ^{1}の任意の位置に－ＮＨ$_{2}$が置換されている場合のコンジュゲーション前駆体（２）を製造するための方法である。

[0269] [化96]



[0270] （Ｂ－１工程）

本工程は、式（１ｂ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて保護基を除去することにより、式（２ｂ）の化合物を製造する工程である。

[0271] ＰＲＯ^{5}がｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基の場合、化合物（１ｂ）を

溶媒（ジクロロメタン、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、又はそれらの混合溶媒）中で、－１０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは１５℃から３５℃までに於いて、トリフルオロ酢酸で処理することにより保護基を除去した。トリフルオロ酢酸は、化合物（１ｂ）１モルに対して過剰モル、好ましくは２０モルから５０モル用いた。反応時間は５分間から２４時間、好ましくは３０分間から６時間である。反応液を減圧下で濃縮した後、トルエンに懸濁させて再度減圧下で濃縮した。この操作を２回から５回繰り返した。溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル又はそれらの混合溶媒）を加えてスラリー状にした後、固体を濾取し、化合物（２ｂ）の粗体を得た。化合物（２ｂ）の粗体は、これ以上の精製をせずに次の工程へと進めた。

[0272] （Ｂ－２工程）

本工程は、式（２ｂ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて式（３ｂ）の化合物とのアミド化を行うことにより、式（４ｂ）の化合物を製造する工程である。

[0273] 化合物（２ｂ）を溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等）中で、５℃から３５℃までに於いて、塩基（トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等）及び化合物（３ｂ）と反応させることによりアミド化を実施した。化合物（２ｂ）１モルに対して、塩基は１モルから５モル用い、化合物（３ｂ）は０．５モルから１．５モル用いた。反応時間は１０分間から７２時間、好ましくは１時間から２４時間である。反応液を有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、メタノール又はその混合溶媒）と水又は酸性水溶液（０．１から１Ｍの塩酸、クエン酸水溶液等）の二層に注ぎ、有機溶媒で１回から５回抽出した。抽出液を併せて飽和食塩水で洗浄後、無水塩（無水硫酸ナトリウム又は無水硫酸マグネシウム）で乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧下で濃縮した。なお、上記分液操作を省略し、反応

液をそのまま減圧下で濃縮して次のシリカゲルカラム精製へと進めることもできる。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール、酢酸エチル／メタノール等］で精製し、化合物（４ｂ）を得た。必要に応じて、得られた化合物（４ｂ）を良溶媒（酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、メタノール又はそれらの混合溶媒）に溶解した後、貧溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ヘキサン等）を加えて再沈殿し、固体を濾取することで純度を上げることができる。

[0274] （Ｂ－３工程）

本工程は、式（４ｂ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いてエステル化を行うことによって、式（５ｂ）の化合物を製造する工程である。

化合物（４ｂ）を、溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトニトリル等）中で、５℃から３５℃までに於いて、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド及び縮合剤（１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩等）と反応させることによりエステル化を実施した。Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド及び縮合剤は、化合物（４ｂ）１モルに対して、それぞれ１モルから３モル用いた。反応時間は３０分間から７２時間、好ましくは２時間から２４時間である。反応液を有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル又はその混合溶媒）で薄めた後、氷水で３回から５回洗浄した。有機層を無水塩（無水硫酸ナトリウム又は無水硫酸マグネシウム）を用いて乾燥した。乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮して化合物（５ｂ）の粗体を得た。必要に応じて、得られた化合物（５ｂ）をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［アセトニトリルのみ］で精製してもよい。また、得られた化合物（５ｂ）を良溶媒（酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン又はそれらの混合溶媒）に溶解した後、貧溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ヘキサン等）を加えて再沈殿し、固体を濾取することで純度を上げることができる。

[0275] （Ｂ－４工程）

本工程は、式（５ｂ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて、式（６ｂ）の化合物との縮合反応を行うことにより、式（２）の化合物を製造する工程である。

[0276] 化合物（６ｂ）を溶媒中（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトニトリル等）で、－１０℃から１００℃まで、好ましくは１５℃から３５℃までに於いて、塩基（トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等）及び化合物（５ｂ）と反応させることにより縮合反応を実施した。化合物（６ｂ）１モルに対して、塩基は２モルから５モル用い、化合物（５ｂ）は１モルから２モル用いた。反応時間は５分間から２４時間、好ましくは１時間から６時間である。反応液にベンジルアミンを加えて反応停止処理をした。ベンジルアミンは化合物（６ｂ）１モルに対して４モルから１０モル用いた。必要に応じて反応液を減圧下で部分的に濃縮し、残留した溶液を分取ＨＰＬＣ［緩衝液／アセトニトリル、緩衝液／メタノール等］、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［緩衝液／アセトニトリル、緩衝液／メタノール等］又はそれらを組み合わせることにより精製し、化合物（２）を得た。

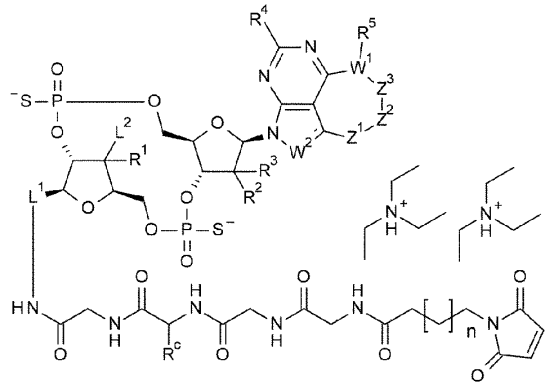
[0277] Ｂ’法：コンジュゲーション前駆体（システインコンジュゲーション）

Ｂ’法

本発明の（２’）で表されるコンジュゲーション前駆体は、以下に記載するＢ’法に従って製造することができる。

[0278]

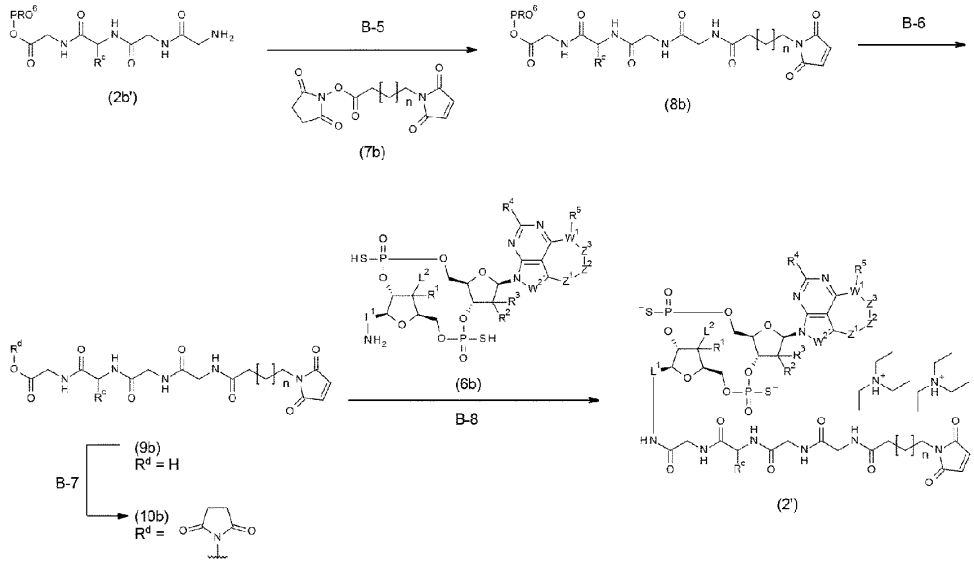
[化97]



(2')

[0279] 本製造法は、Ｌ^{1}の任意の位置に－ＮＨ$_{2}$が置換されている場合のコンジュゲーション前駆体（２’）を製造するための方法である。

[0280] [化98]



[0281] （Ｂ－５工程）

本工程は、式（２ｂ’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて式（７ｂ）の化合物とのアミド化を行うことにより、式（８ｂ）の化合物を製造する工程である。塩基を使用しないこと以外は、Ｂ法Ｂ－２工程に記載さ

れた手法に従って化合物（８ｂ）を得た。

[0282] （Ｂ－６工程）

本工程は、式（８ｂ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて保護基を除去することにより式（９ｂ）の化合物を製造する工程である。PRO^6がｔｅｒｔ－ブチル基の場合、精製操作にシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］を用いること以外は、Ｂ法Ｂ－１工程に記載された手法にしたがって化合物（９ｂ）を得た

[0283] （Ｂ－７工程）

本工程は、式（９ｂ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いてエステル化を行うことにより、式（１０ｂ）の化合物を製造する工程である。Ｂ法Ｂ－３工程に記載された手法に従って化合物（１０ｂ）を得た。

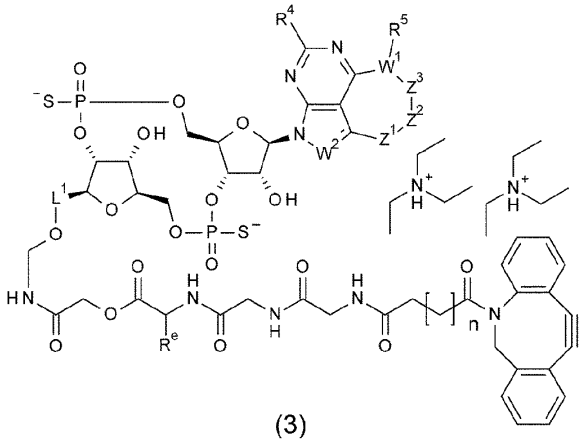
[0284] （Ｂ－８工程）

本工程は、式（６ｂ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて、式（１０ｂ）の化合物との縮合反応を行うことによって、式（２’）の化合物を製造する工程である。Ｂ法Ｂ－４工程に記載された手法に従って化合物（２’）を得た。

[0285] Ｃ法

本発明の（３）で表されるコンジュゲーション前駆体は、以下に記載するＣ法に従って製造することができる。

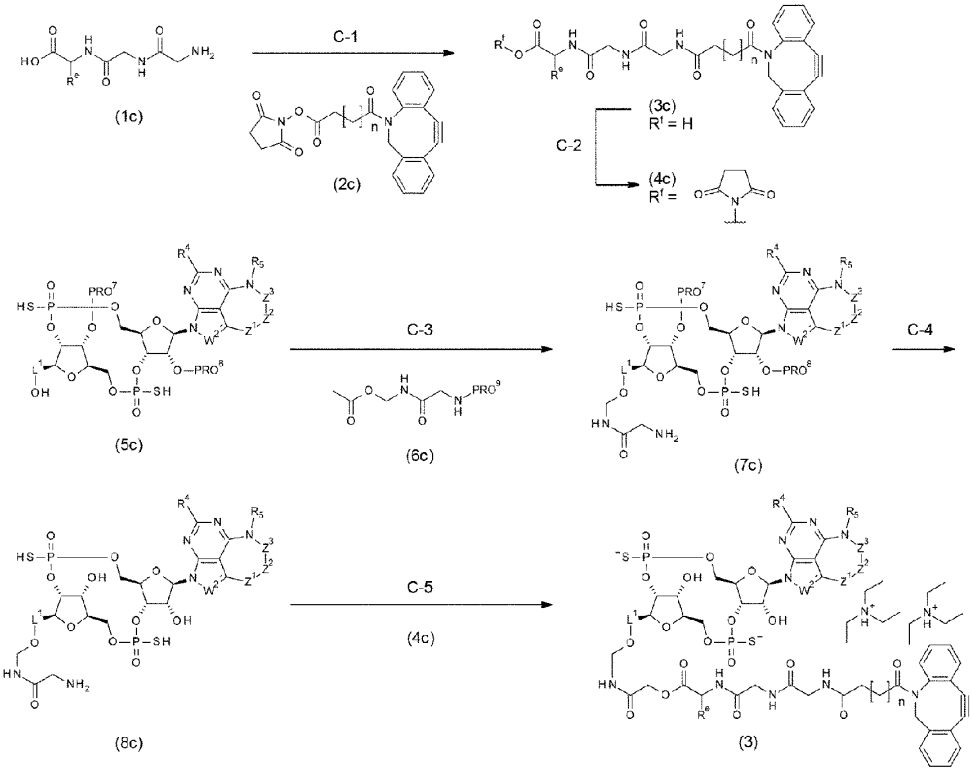
[0286] [化99]



(3)

[0287] 本製造法は、Ｌ[1]の任意の位置にヒドロキシ基が置換されている場合のコンジュゲーション前駆体（３）を製造するための方法である。

[0288] [化100]



[0289] （Ｃ－１工程）

本工程は、式（１ｃ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて式（２ｃ）の化合物とのアミド化を行うことにより、式（３ｃ）の化合物を製造する工程である。Ｂ法Ｂ－２工程に記載された手法に従って化合物（３ｃ）を得た。

[0290] （Ｃ－２工程）

本工程は、式（３ｃ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いてエステル化を行うことにより、式（４ｃ）の化合物を製造する工程である。Ｂ法Ｂ－３工程に記載された手法に従って化合物（４ｃ）を得た。

[0291] （Ｃ－３工程）

本工程は、式（５ｃ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて式（

６ｃ）の化合物とのカップリング反応（アミノメチレン化）と得られたカップリング体の脱保護を連続して行うことによって、式（７ｃ）の化合物を製造する工程である。

[0292] PRO^9が９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基の場合、化合物（５ｃ）を、テトラヒドロフラン中で、５℃から３５℃までに於いて、化合物（６ｃ）及び酸（ｐ－トルエンスルホン酸等）と反応させることによりアミノメチレン化を実施した。化合物（５ｃ）１モルに対して、化合物（６ｃ）は１モルから２０モル、好ましくは２モルから１０モル用い、酸は０．０５モルから過剰モル、好ましくは０．１モルから３モル用いた。反応時間は３０分間から７２時間、好ましくは２時間から２４時間である。次いで、反応液に塩基（１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン等）を加え、脱保護を実施した。反応液が懸濁している場合には、必要に応じて溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等）を追加して溶解させた後に反応させることができる。塩基は化合物（５ｃ）１モルに対して過剰モル、好ましくは５モルから２０モル用いた。反応時間は１０分間から２４時間、好ましくは２時間から１２時間である。反応液に水を加え、そのままＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［緩衝液／アセトニトリル等］で精製し、化合物（７ｃ）を得た。

[0293] （Ｃ－４工程）

本工程は、式（７ｃ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて保護基を除去し、式（８ｃ）の化合物を製造する工程である。PRO^7及びPRO^8がｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基の場合、Ａ法Ａ－７工程に記載された手法に従って化合物（８ｃ）を得た。

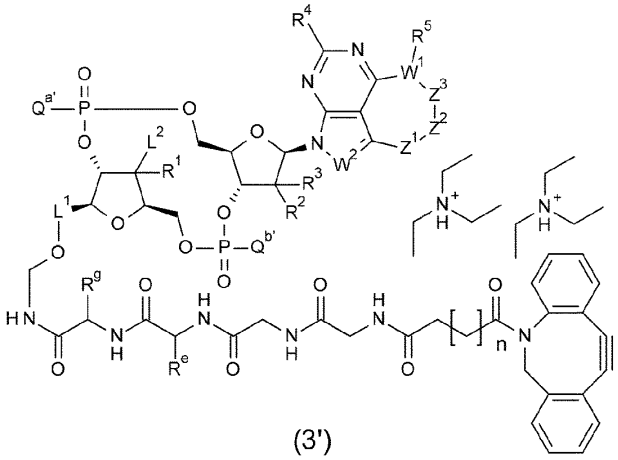
[0294] （Ｃ－５工程）

本工程は、式（８ｃ）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて、式（４ｃ）の化合物との縮合反応を行うことによって、式（３）の化合物を製造する工程である。Ｂ法Ｂ－４工程に記載された手法に従って化合物（３）を得た。

[0295] C’法

本発明の（３’）で表されるコンジュゲーション前駆体は、以下に記載するC’法に従って製造することができる。

[0296] [化101]

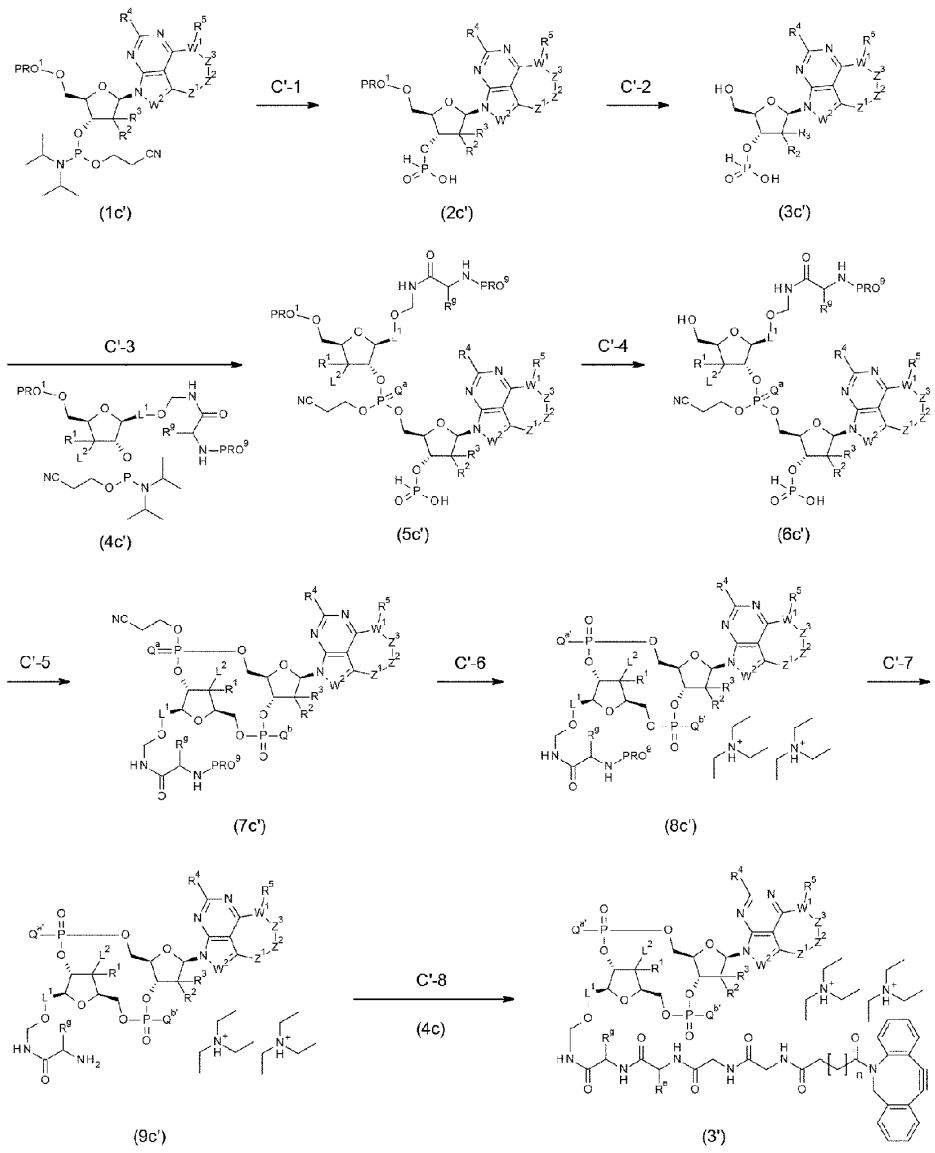


(3')

[0297] 本製造法は、Ｌ[1]の任意の位置にヒドロキシ基が置換されている場合のコンジュゲーション前駆体（３’）を製造するための方法である。

[0298]

[化102]



[0299] （C’－１工程）

本工程は、式（１ｃ’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて加水分解反応とシアノエチル基の除去を連続して行うことにより、式（２ｃ’）の化合物を製造する工程である。Ａ法Ａ－１工程に記載された手法に従って化合物（２ｃ’）を得た。

[0300] （C’－２工程）

本工程は、式（２ｃ’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いてヒドロキシ基の保護基を除去し、式（３ｃ’）の化合物を製造する工程である。Ａ法Ａ－２工程に記載された手法に従って化合物（３ｃ’）を得た。

[0301] （Ｃ’－３工程）

本工程は、式（３ｃ’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて式（４ｃ’）の化合物とのカップリング反応及び得られたカップリング体の硫化反応又は酸化反応を連続して行うことにより、式（５ｃ’）の化合物を製造する工程である。Ａ法Ａ－３工程又はＡ’’法Ａ’’－３工程に記載された手法に従って化合物（５ｃ’）を得た。

[0302] （Ｃ’－４工程）

本工程は、式（５ｃ’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いてヒドロキシ基の保護基を除去し、式（６ｃ’）の化合物を製造する工程である。Ａ法Ａ－４工程に記載された手法に従って化合物（６ｃ’）を得た。

[0303] （Ｃ’－５工程）

本工程は、式（６ｃ’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて環化反応と硫化反応又は酸化反応を連続して行い、式（７ｃ’）の化合物を製造する工程である。Ａ法Ａ－５工程又はＡ’法Ａ’－５工程に記載された手法に従って化合物（７ｃ’）を得た。

[0304] （Ｃ’－６工程）

本工程は、式（７ｃ’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いてシアノエチル基及び全てのアシル系保護基を同時に除去し、式（８ｃ’）の化合物を製造する工程である。Ａ法Ａ－６工程に記載された手法に従って化合物（８ｃ’）を得た。

[0305] （Ｃ’－７工程）

本工程は、式（８ｃ’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて全てのシリル系保護基を同時に除去し、式（９ｃ’）の化合物を製造する工程である。PRO^9が２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル基の場合、化合物（８ｃ’）を、５℃から１００℃まで、好ましくは３５℃から６０℃

までに於いて、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液で処理することにより、２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル基を除去した。フッ化テトラブチルアンモニウムは、化合物（８ｃ’）１モルに対して過剰モル、好ましくは１０から３０モル用いた。反応時間は１時間から４８時間、好ましくは４時間から２４時間である。反応液に緩衝液を加えて希釈後、必要に応じて有機溶媒成分を減圧下で留去した。残留物を分取ＨＰＬＣ［緩衝液／アセトニトリル、緩衝液／メタノール等］、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［緩衝液／アセトニトリル、緩衝液／メタノール等］又はそれらを組み合わせることにより精製し、化合物（９ｃ’）を得た。

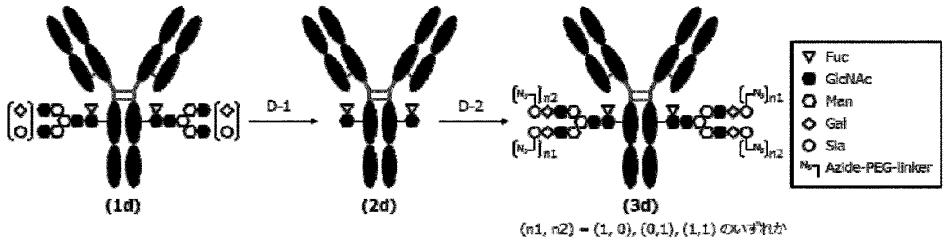
[0306] （Ｃ’－８工程）

本工程は、式（９ｃ’）の化合物に対して公知の有機化学的手法を用いて、式（４ｃ）の化合物との縮合反応を行うことによって、式（３’）の化合物を製造する工程である。Ｂ法Ｂ－４工程に記載された手法に従って化合物（３’）を得た。

[0307] Ｄ法：糖鎖リモデリング抗体の製造

糖鎖リモデリング抗体は、例えばＷＯ２０１８／００３９８３などに記載の方法に準じて、次式に示す方法で製造することができる。

[0308] [化103]



[0309] （Ｄ－１工程）

本工程は、目的の抗体に対して、公知の酵素反応を用いて抗体のアミノ酸配列２９７番目のアスパラギンに結合するＮ結合型糖鎖（Ｎ２９７結合糖鎖）の還元末端キトビオース構造のＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃ間のグリ

コシド結合を加水分解により切断し、糖鎖切断抗体を製造する工程である。目的の抗体（１ｄ）（１０ｍｇ／ｍＬ）を緩衝液（リン酸緩衝液等）中、０℃から４０℃までにおいて、野生型ＥｎｄｏＳ酵素等の加水分解酵素を用いて還元末端のキトビオース構造のＧｌｃＮＡｃβ１と４ＧｌｃＮＡｃ間のグリコシド結合の加水分解反応を実施した。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは１時間から６時間である。野生型ＥｎｄｏＳ酵素は抗体（１ｄ）１００ｍｇに対して、０．１ｍｇから１０ｍｇ、好ましくは０．１ｍｇから３ｍｇを用いた。反応終了後、アフィニティークロマトグラフィー（ＨｉＴｒａｐ　ｒＰｒｏｔｅｉｎ　Ａ　ＦＦ（５ｍｌ）（ＧＥヘルスケア製））及び／又はハイロドキシアパタイトカラム（Ｂｉｏ－Ｓｃａｌｅ　Ｍｉｎｉ　ＣＨＴ　Ｔｙｐｅ　Ⅰカートリッジ（５ｍｌ）（ＢＩＯ－ＲＡＤ製））で精製し、（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ抗体（２ｄ）を得た。

[0310] （Ｄ－２工程）

本工程は、Ｄ－１工程で得られた（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ抗体（２ｄ）に対し、公知の酵素反応を用いてアジド基を含むＰＥＧリンカーを有するＳＧ型又はＭＳＧ（ＭＳＧ１、ＭＳＧ２）型糖鎖オキサゾリン体（以下、「アジド糖鎖オキサゾリン体」）を結合させ、糖鎖リモデリング抗体（３ｄ）を製造する工程である。

[0311] 抗体（２ｄ）を緩衝液（リン酸緩衝液等）中、０℃から４０℃までにおいて、ＥｎｄｏＳ（Ｄ２３３Ｑ／Ｑ３０３Ｌ）等の糖転移酵素存在下、アジド糖鎖オキサゾリン体と反応させることで、糖鎖転移反応を実施した。反応時間は１０分から７２時間、好ましくは１時間から６時間である。ＥｎｄｏＳ酵素（Ｄ２３３Ｑ／Ｑ３０３Ｌ）は抗体１００ｍｇに対して、１ｍｇから１０ｍｇ、好ましくは１ｍｇから３ｍｇを用い、アジド糖鎖オキサゾリン体は２当量から過剰当量、好ましくは４当量から２０当量用いた。反応終了後、アフィニティークロマトグラフィー（ＨｉＴｒａｐ　ｒＰｒｏｔｅｉｎ　Ａ　ＦＦ（５ｍｌ）（ＧＥヘルスケア製））及びハイロドキシアパタイトカラム（Ｂｉｏ－Ｓｃａｌｅ　Ｍｉｎｉ　ＣＨＴ　Ｔｙｐｅ　Ⅰカートリッジ（

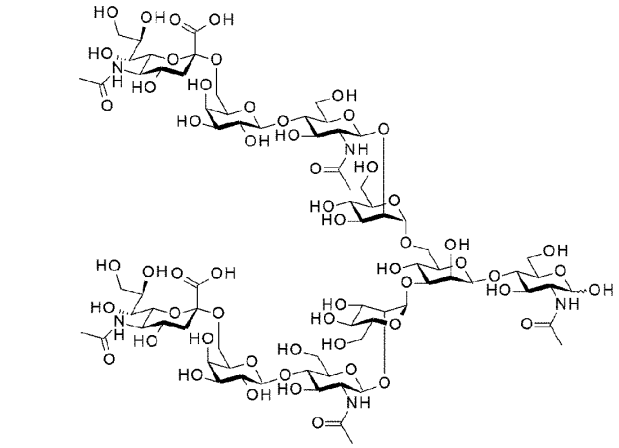
５ｍｌ）（ＢＩＯ－ＲＡＤ製））で精製し、糖鎖リモデリング抗体（３ｄ）を得た。

[0312] 上記の糖鎖リモデリング抗体の調製において、抗体水溶液の濃縮、濃度測定、並びにバッファー交換は、後述の共通操作ＡからＣに従って行うことができる。

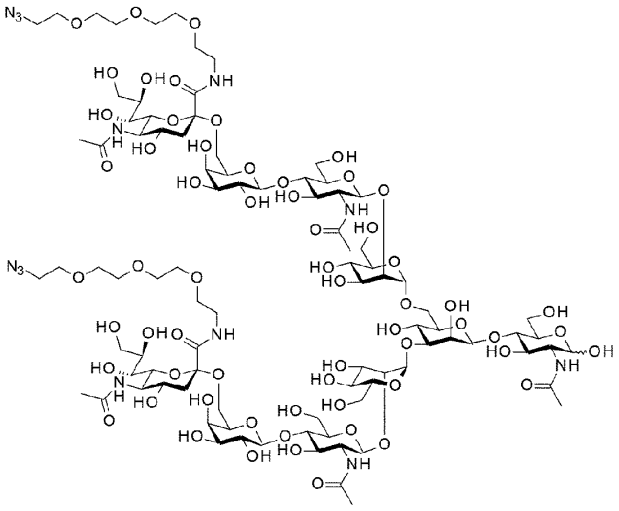
なお、ＳＧ型のアジド糖鎖オキサゾリン体はＷＯ２０１８／００３９８３に記載の方法に準じて合成した。一例として［N_3－ＰＥＧ（３）］$_2$－ＳＧ（１０）－Ｏｘ（ＷＯ２０１８／００３９８３に記載の化合物１－１０）の合成方法を次式に示す。

[0313]

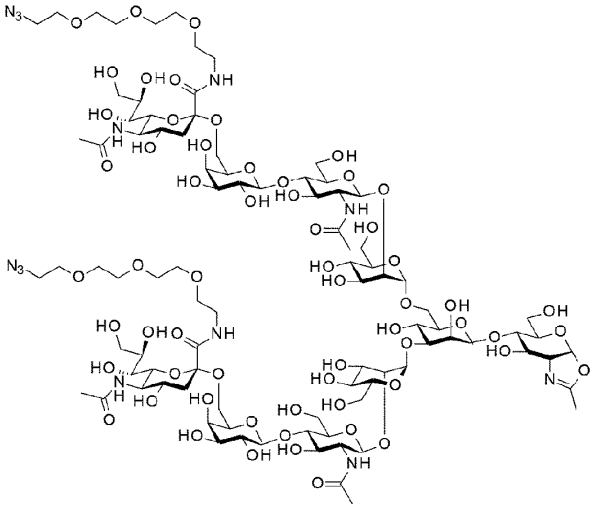
[化104]



SG(10)



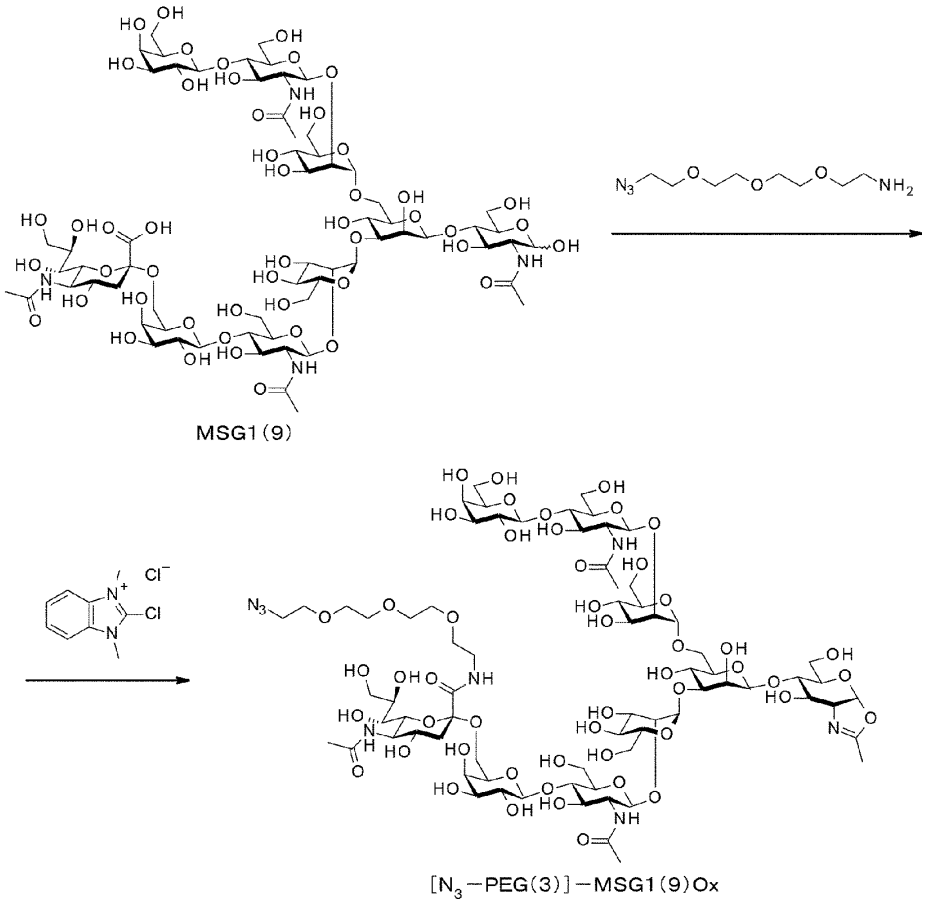
$[N_3-PEG(3)]_2-SG(10)$



$[N_3-PEG(3)]_2-SG(10)Ox$

[0314] ＭＳＧ型のアジド糖鎖オキサゾリン体もＷＯ２０１８／００３９８３に記載の方法に準じて合成した。一例として［N_3－ＰＥＧ（３）］－ＭＳＧ１（９）－Ｏｘ（ＷＯ２０１８／００３９８３に記載の化合物１－１１）の合成方法を次式に示す。

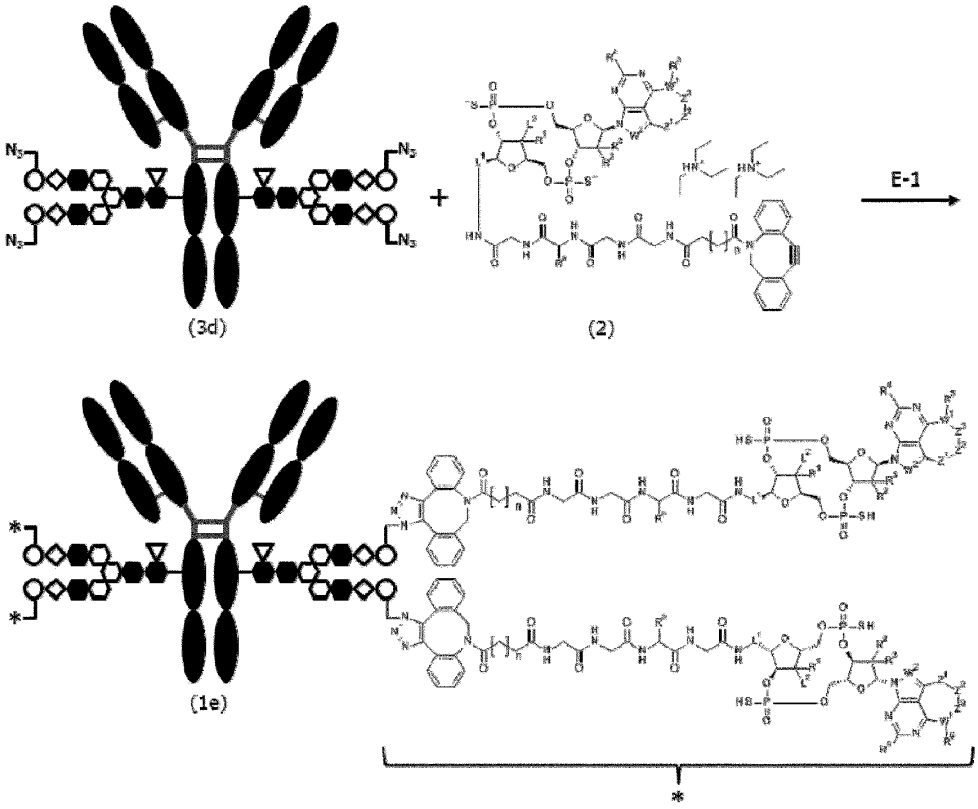
[0315] [化105]



[0316] Ｅ法：抗体と薬物のコンジュゲーション（糖鎖コンジュゲーション１）

[0317]

[化106]



[0318] （ここで、抗体薬物コンジュゲート（１ｅ）の左側の２つのアステリスク（＊）は右側のアステリスクで示される薬物リンカー部分を示す。）

本製造法は、Ｄ法Ｄ－２工程で得られた糖鎖リモデリング抗体（３ｄ）とＢ法Ｂ－４工程で得られたコンジュゲーション前駆体（２）をＳＰＡＡＣ（ｓｔｒａｉｎ－ｐｒｏｍｏｔｅｄ ａｚｉｄｅ－ａｌｋｙｎｅ ｃｙｃｌｏａｄｄｉｔｉｏｎ：Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００４，１２６，１５０４６－１５０４７）反応により結合させ、抗体薬物コンジュゲート（１ｅ）を製造する方法である。

[0319] （Ｅ－１工程）

糖鎖リモデリング抗体（３ｄ）の緩衝溶液（リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液等）と、コンジュゲーション前駆体（２）を適当な溶媒（ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセ

トアミド、Ｎ－メチルピロリドン、プロピレングリコール又はそれらの混合溶媒）に溶解させた溶液を混合することで、ＳＰＡＡＣ反応を実施した。コンジュゲーション前駆体（２）は、糖鎖リモデリング抗体（３ｄ）１モルに対して、２モルから過剰モル、好ましくは４モルから３０モルであり、有機溶媒の比率は、抗体の緩衝溶液に対し１％から２００％（ｖ／ｖ）が好ましい。反応温度は０℃から３７℃、好ましくは１５℃から２５℃であり、反応時間は１時間から１５０時間、好ましくは６時間から７２時間である。反応溶液のｐＨは５から９が好ましい。反応溶液を後述の共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、抗体薬物コンジュゲート（１ｅ）を得た。

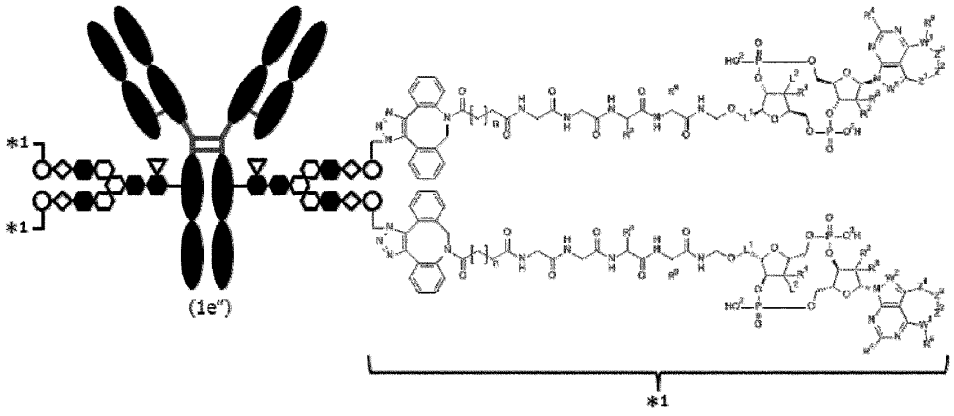
[0320] Ｅ’法：抗体と薬物のコンジュゲーション（システインコンジュゲーション）

システインコンジュゲーションを有する本発明の抗体薬物コンジュゲートは、参考例１等に従って調製した目的の抗体とＢ’法Ｂ－８工程で得られたマレイミド基を有するコンジュゲーション前駆体（２’）を用いて、ＷＯ２０１４／０５７６８７などに記載の方法に準じて製造することができる。

[0321] Ｅ’’法：抗体と薬物のコンジュゲーション（糖鎖コンジュゲーション２）

Ｅ法において、コンジュゲーション前駆体（２）をＣ’法Ｃ’－８工程で得られたコンジュゲーション前駆体（３’）に変えることによって、次式に示す抗体薬物コンジュゲート（１ｅ’’）を得た。

[0322] [化107]



[0323] （ここで、抗体薬物コンジュゲート（１ｅ’’）の左側の２つのアステリスク（＊[1]）は右側のアステリスクで示される薬物リンカー部分を示す。）

[0324] 抗体薬物コンジュゲートは、後述の共通操作ＤからＧによってバッファー交換、精製、抗体濃度の測定及び抗体一分子あたりの薬物平均結合数の測定を行い、抗体薬物コンジュゲートの同定を行うことができる。

[0325] 共通操作Ａ：抗体水溶液の濃縮

Ａｍｉｃｏｎ（登録商標） Ｕｌｔｒａ遠心式フィルターデバイス（５０，０００ ＮＭＷＬ，Ｍｅｒｃｋ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｌｔｄ．）に抗体又は抗体薬物コンジュゲート溶液を入れ、遠心機（Ａｌｌｅｇｒａ Ｘ－１５Ｒ，Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ，Ｉｎｃ．）を用いた遠心操作（２０００Ｇから４０００Ｇで５分間から２０分間遠心）により、抗体及び抗体薬物コンジュゲート溶液を濃縮した。

[0326] 共通操作Ｂ：抗体の濃度測定

ＵＶ測定器（Ｎａｎｏｄｒｏｐ １０００，Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｉｎｃ．）を用いて、メーカー規定の方法に従い、抗体濃度の測定を行った。その際に、抗体ごとに異なる２８０ｎｍ吸光係数（１．３ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$から１．８ｍＬｍｇ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$）を用いた。

[0327] 共通操作Ｃ：抗体のバッファー交換

抗体水溶液に緩衝液（リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）、リン酸緩衝液（ｐＨ６．０）等）を加え、共通操作Ａに記載の方法に従って濃縮した。この操作を数回行った後、共通操作Ｂに記載の方法に従って抗体濃度を測定した。この抗体緩衝溶液に、適宜緩衝液（リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）、リン酸緩衝液（ｐＨ６．０）等）を加えて、目的の濃度（例えば、約１０ｍｇ／ｍＬ）の抗体緩衝溶液を調製した。

[0328] 共通操作Ｄ：抗体薬物コンジュゲートの精製（ゲル濾過クロマトグラフィー）

酢酸緩衝液（１０ｍＭ Ａｃｅｔａｔｅ Ｂｕｆｆｅｒ，５％ Ｓｏｒｂｉｔｏｌ，ｐＨ５．５；本明細書ではＡＢＳと称する）又はそれ以外の適当な

緩衝液でＮＡＰカラム（ＮＡＰ－５，ＮＡＰ－１０，ＮＡＰ－２５（ＧＥヘルスケア製））を平衡化させた。このＮＡＰカラムに、抗体薬物コンジュゲート反応溶液をチャージし、メーカー規定量の緩衝液を自然流下させ、抗体画分を分取した。この画分を再度ＮＡＰカラムにチャージし、メーカー規定量の緩衝液を自然流下させ、抗体画分を分取した。この操作を合計２回から３回繰り返すことで、未結合の薬物リンカーやジメチルスルホキシド、プロピレングリコールを除いた抗体薬物コンジュゲートを得た。必要に応じて、共通操作Ａ及びＣにより抗体薬物コンジュゲート溶液の濃度を調節した。

[0329] 共通操作Ｅ：抗体薬物コンジュゲートにおける抗体濃度及び抗体一分子あたりの薬物平均結合数の測定（ＵＶ法）

抗体薬物コンジュゲートにおける結合薬物濃度は、吸光光度計（ＵＶ／ＶＩＳ Ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｅｒ Ｌａｍｂｄａ ２５，ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，Ｉｎｃ．）を用いて、抗体薬物コンジュゲート水溶液の２８０ｎｍ及び２６０ｎｍ（２６０ｎｍ以外の波長を用いることもある）の二波長における吸光度を測定した後に、下記の計算を行うことで算出することができる。ある波長における全吸光度は系内に存在する全ての吸収化学種の吸光度の和に等しい（吸光度の加成性）ことから、抗体と薬物のコンジュゲーション前後において、抗体及び薬物のモル吸光係数に変化がないと仮定すると、抗体薬物コンジュゲートにおける抗体濃度及び薬物濃度は、下記の関係式で示される。

$$A_{280}=A_{D,280}+A_{A,280}=\varepsilon_{D,280}C_D+\varepsilon_{A,280}C_A \quad \text{式（Ｉ）}$$

$$A_{260}=A_{D,260}+A_{A,260}=\varepsilon_{D,260}C_D+\varepsilon_{A,260}C_A \quad \text{式（ＩＩ）}$$

ここで、A_{280}は２８０ｎｍにおける抗体薬物コンジュゲート水溶液の吸光度を示し、A_{260}は２６０ｎｍにおける抗体薬物コンジュゲート水溶液の吸光度を示し、$A_{A,280}$は２８０ｎｍにおける抗体の吸光度を示し、$A_{A,260}$は２６０ｎｍにおける抗体の吸光度を示し、$A_{D,280}$は２８０ｎｍにおけるコンジュゲート前駆体の吸光度を示し、$A_{D,260}$は２６０ｎｍにおけるコンジュゲート前駆体の吸光度を示し、$\varepsilon_{A,280}$は２８０ｎｍにおける抗体のモル吸

光係数を示し、$\varepsilon_{A,260}$は２６０ｎｍにおける抗体のモル吸光係数を示し、$\varepsilon_{D,280}$は２８０ｎｍにおけるコンジュゲート前駆体のモル吸光係数を示し、$\varepsilon_{D,260}$は２６０ｎｍにおけるコンジュゲート前駆体のモル吸光係数を示し、C_Aは抗体薬物コンジュゲートにおける抗体濃度を示し、C_Dは抗体薬物コンジュゲートにおける薬物濃度を示す。ここで、$\varepsilon_{A,280}$、$\varepsilon_{A,260}$、$\varepsilon_{D,280}$、$\varepsilon_{D,260}$は、事前に用意した値（計算推定値又は実測値）が用いられる。例えば、$\varepsilon_{A,280}$は、抗体のアミノ酸配列から、既知の計算方法（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９５，ｖｏｌ．４，２４１１－２４２３）によって推定することができる。$\varepsilon_{A,260}$は、抗体のＵＶ測定から得られた実測値と$\varepsilon_{A,280}$の推定値から計算した値を用いた。実施例において、改変抗ＨＥＲ２抗体のモル吸光係数は、$\varepsilon_{A,280}$＝２１５３８０及び$\varepsilon_{A,260}$＝１１０１１７を用いた。改変抗ＬＰＳ抗体のモル吸光係数は、$\varepsilon_{A,280}$＝２２７３００及び$\varepsilon_{A,260}$＝１１０７１０を用いた。$\varepsilon_{D,280}$及び$\varepsilon_{D,260}$は、用いるコンジュゲート前駆体をあるモル濃度に溶解させた溶液の吸光度を測定することで、ランベルト・ベールの法則（吸光度＝モル濃度×モル吸光係数×セル光路長）によって、得ることができる。実施例におけるコンジュゲート前駆体のモル吸光係数は、都度ＵＶ測定で得た。抗体薬物コンジュゲート水溶液のA_{280}及びA_{260}を測定し、これらの値を式（Ｉ）及び（ＩＩ）に代入して連立方程式を解くことによって、C_A及びC_Dを求めることができる。さらにC_DをC_Aで除することによって、抗体一分子あたりの薬物平均結合数を求めることができる。

[0330] 共通操作Ｆ：抗体薬物コンジュゲートにおける抗体濃度及び抗体一分子あたりの薬物平均結合数の測定（逆相高速液体クロマトグラフィー法：ＲＰ－ＨＰＬＣ）

抗体薬物コンジュゲートにおける抗体濃度及び抗体一分子あたりの薬物平均結合数は、前述の共通操作Ｅに加え、以下の方法を用いる高速液体クロマトグラフィー分析によって求めることができる。

[0331] ［Ｆ－１．ＨＰＬＣ分析用サンプルの調製（抗体薬物コンジュゲートの還

元）］

抗体薬物コンジュゲート溶液（約１ｍｇ／ｍＬ、６０μＬ）をジチオトレイトール（ＤＴＴ）水溶液（１００ｍＭ、１５μＬ）と混合した。混合物を３７℃で３０分間インキュベートして、抗体薬物コンジュゲートのＬ鎖及びＨ鎖間のジスルフィド結合を切断した。この反応溶液をそのままＨＰＬＣ分析に用いた。

[0332] ［Ｆ－２．ＨＰＬＣ分析］

代表的な分析条件は下記の通り。

ＨＰＬＣシステム：Ａｇｉｌｅｎｔ １２９０ ＨＰＬＣシステム（Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）

検出器：紫外吸光度計（測定波長：２８０ｎｍ）

カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ ＢＥＨ Ｐｈｅｎｙｌ（２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ、Ｗａｔｅｒｓ製）

カラム温度：７５℃

流速：０．８ｍＬ／ｍｉｎ

サンプル注入量：１０μＬ

移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ），１５％イソプロピルアルコール水溶液

移動相Ｂ：０．０７５％ＴＦＡ，１５％イソプロピルアルコールアセトニトリル溶液

グラジエントプログラム（移動相Ｂ）：１４％－３６％（０分－１５分），３６％－８０％（１５－１７分），８０％－１４％（１７分―１７．１分），１４％－１４％（１７．１分―２３分）

［Ｆ－３．データ解析］

〔Ｆ－３－１〕薬物の結合していない抗体のＬ鎖（Ｌ０）及びＨ鎖（Ｈ０）に対して、薬物の結合したＨ鎖（薬物が一つ結合したＨ鎖：Ｈ１、薬物が二つ結合したＨ鎖：Ｈ２）は、結合した薬物の数に比例して疎水性が増して保持時間が大きくなることから、原則的にＬ０、Ｈ０、Ｈ１、Ｈ２の順に溶

出される。Ｌ０及びＨ０との保持時間を比較することにより検出ピークをＬ０Ｈ０、Ｈ１、Ｈ２のいずれかに割り当てることができる。

[0333] 〔Ｆ－３－２〕薬物リンカーにＵＶ吸収があるため、薬物リンカーの結合数に応じて、Ｈ鎖及び薬物リンカーのモル吸光係数を用いて下式に従ってピーク面積の補正を行った。

[0334] [数1]

$$\text{H鎖ピーク面積補正値（}HPA_I\text{）} = \text{ピーク面積} \times \frac{\text{H鎖のモル吸光係数}}{\text{H鎖のモル吸光係数} + \text{結合薬物数} \times \text{薬物リンカーのモル吸光係数}}$$

[0335] ここで、各抗体におけるＬ鎖及びＨ鎖のモル吸光係数（２８０ｎｍ）は、共通操作Ｅに記載した既知の計算方法で算出した推定値を用いた。改変抗ＨＥＲ２抗体の場合、Ｌ鎖のモル吸光係数として２６２１３を、Ｈ鎖のモル吸光係数として８１４７８を用いた。同様に改変抗ＬＰＳ抗体の場合、Ｌ鎖のモル吸光係数として２７７０３を、Ｈ鎖のモル吸光係数として８５９４８を用いた。薬物リンカーのモル吸光係数（２８０ｎｍ）は、ＳＰＡＡＣ反応でのコンジュゲーションの場合は、コンジュゲーション前駆体の実測値を用い、システインコンジュゲーションの場合は、各コンジュゲーション前駆体をメルカプトエタノール又はＮ－アセチルシステインで反応させ、マレイミド基をスクシンイミドチオエーテルに変換した化合物の実測値を用いた。

[0336] 〔Ｆ－３－３〕ピーク面積補正値合計に対する各鎖ピーク面積比（％）を下式に従って計算した。

[0337] [数2]

$$\text{H鎖ピーク面積比（\%}HPA_I\text{）} = \frac{HPA_I}{HPA_0 + HPA_1 + HPA_2} \times 100$$

[0338] 〔Ｆ－３－４〕抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体一分子あたりの薬物平均結合数（ＤＡＲ）を、下式に従って計算した。

[0339] [数3]

$$\text{薬物平均結合数 (DAR)} = \frac{0 \times \%HPA_0 + 1 \times \%HPA_1 + 2 \times \%HPA_2}{100} \times 2$$

[0340] 〔Ｆ－３－５〕抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体濃度を、下式に従

って計算した。

[0341] [数4]

$$\text{抗体濃度（}C_A\text{）［mg／mL］} = \frac{\text{抗体薬物複合体の吸光度} \times \text{希釈倍数} \times \text{抗体の分子量}}{\text{抗体のモル吸光係数} + \text{薬物平均結合数} \times \text{薬物リンカーのモル吸光係数}}$$

[0342] ここで抗体薬物複合体の吸光度（２８０ｎｍ）は、抗体薬物コンジュゲート水溶液の実測値を用いた。希釈倍数は、吸光度を測定する際に抗体薬物コンジュゲート水溶液を何倍に希釈したかを示し、通常４倍希釈である。抗体のモル吸光係数（２８０ｎｍ）は、共通操作Ｅに記載した既知の計算方法で算出した推定値を用いた。薬物平均結合数は〔Ｆ－３－４〕で得られた値を用いた。薬物リンカーのモル吸光係数（２８０ｎｍ）は、ＳＰＡＡＣ反応でのコンジュゲーションの場合は、コンジュゲーション前駆体の実測値を用い、システインコンジュゲーションの場合は、各薬物リンカーをメルカプトエタノール又はＮ－アセチルシステインで反応させ、マレイミド基をスクシンイミドチオエーテルに変換した化合物の実測値を用いた。

[0343] 共通操作Ｇ：抗体薬物コンジュゲートにおける抗体濃度及び抗体一分子あたりの薬物平均結合数の測定（疎水性相互作用－高速液体クロマトグラフィー法：ＨＩ－ＨＰＬＣ）

抗体薬物コンジュゲートにおける抗体濃度及び抗体一分子あたりの薬物平均結合数は、前述の共通操作Ｅ及びＦに加え、以下の方法を用いる高速液体クロマトグラフィー分析によって求めることができる。

[0344] ［Ｇ－１．ＨＰＬＣ分析用サンプルの調製］

抗体薬物コンジュゲート溶液（約１ｍｇ／ｍＬ、６０μＬ）をそのままＨＰＬＣ分析に用いた。

[0345] ［Ｇ－２．ＨＰＬＣ分析］

代表的な分析条件は下記の二通り。

ＨＰＬＣシステム：ＳＨＩＭＡＤＺＵ　ＣＢＭ－２０Ａ（島津製作所）

検出器：紫外吸光度計（測定波長：２８０ｎｍ）

カラム：ＴＳＫ－ｇｅｌ　Ｂｕｔｙｌ－ＮＰＲ（４．６×１００ｍｍ，２．

５μｍ，ＴＯＳＯＨ製）

カラム温度：２５℃付近の一定温度

移動相Ａ：１．５Ｍ硫酸アンモニウム含有２５ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ＝７．０）

移動相Ｂ：２５ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ＝７．０）／イソプロピルアルコール混合液（３：１）

流速：０．８ｍＬ／ｍｉｎ

サンプル注入量：１５μＬ

グラジエントプログラム（移動相Ｂ）：１０％－１５％（０分－５分），１５％－６５％（５分－２０分）

又は

ＨＰＬＣシステム：ＳＨＩＭＡＤＺＵ　ＣＢＭ－２０Ａ（島津製作所）

検出器：紫外吸光度計（測定波長：２８０ｎｍ）

カラム：ＰｏｌｙＰＲＯＰＹＬ　Ａ（４．６×１００ｍｍ，３μｍ，１５００Å，ＰｏｌｙＬＣ製）

カラム温度：４０℃付近の一定温度

移動相Ａ：１．５Ｍ硫酸アンモニウム含有２０ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ＝７．４）

移動相Ｂ：２０ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ＝７．４）

流速：０．８ｍＬ／ｍｉｎ

サンプル注入量：１５μＬ

グラジエントプログラム（移動相Ｂ）：４０％－８０％（０分－２０分）

[0346] ［Ｇ－３．データ解析］

〔Ｇ－３－１〕抗体に結合した薬物の数に比例して疎水性が増して保持時間が大きくなることから、ＳＰＡＡＣ反応でのコンジュゲーションの場合は、原則的にＤＡＲ＝０、ＤＡＲ＝２、ＤＡＲ＝４の順に溶出される。ＤＡＲ＝０との保持時間を比較することにより、検出ピークをＤＡＲ＝２及びＤＡＲ＝４のいずれかに割り当てることができる。抗体や薬物リンカーの種類に依

存してＤＡＲ＝１及びＤＡＲ＝３のピークが検出されることもある。検出ピークのＤＡＲは、ＨＩ－ＨＰＬＣで当該ピークを分画後、マススペクトルを測定して推定することもある。

〔Ｇ－３－２〕薬物リンカーにＵＶ吸収があるため、薬物リンカーの結合数に応じて、抗体及び薬物リンカーのモル吸光係数を用いて下式に従ってピーク面積値の補正を行った。

[0347] [数5]

$$\text{抗体ピーク面積補正値}\ (WPA_i) = \text{ピーク面積} \times \frac{\text{抗体のモル吸光係数}}{\text{抗体のモル吸光係数} + \text{結合薬物数} \times \text{薬物リンカーのモル吸光係数}}$$

[0348] ここで、抗体のモル吸光係数（２８０ｎｍ）は、共通操作Ｅに記載した既知の計算方法で算出した推定値を用いた。薬物リンカーのモル吸光係数（２８０ｎｍ）は、コンジュゲーション前駆体の実測値を用いた。

[0349] 〔Ｇ－３－３〕ピーク面積補正値合計に対する抗体ピーク面積比（％）を下式に従って計算した。

[0350] [数6]

$$\text{抗体ピーク面積比}\ (\%WPA_i) = \frac{WPA_i}{WPA_0+WPA_1+WPA_2+WPA_3+WPA_4} \times 100$$

[0351] 〔Ｇ－３－４〕　抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体一分子あたりの薬物平均結合数を、下式に従って計算した。

[0352] [数7]

$$\text{薬物平均結合数}\ (DAR) = \frac{0 \times \%WPA_0 + 1 \times \%WPA_1 + 2 \times \%WPA_2 + 3 \times \%WPA_3 + 4 \times \%WPA_4}{100}$$

[0353] 〔Ｇ－３－５〕抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体濃度は、〔Ｆ－３－５〕に記載の式に従って計算した。その際、薬物平均結合数は〔Ｇ－３－４〕で得られた値を用いた。

[0354] 本発明の新規ＣＤＮ誘導体、抗体薬物コンジュゲート又はそれら製造中間体には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体、幾何異性体、互変異性体又はｄ体、Ｌ体、アトロプ異性体等の光学異性体が存在することもあるが、これらの異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも

本発明に含まれる。

[0355] 本発明の抗体薬物コンジュゲートにおいて、抗体１分子への薬物の結合数は、その有効性、安全性に影響する重要因子である。抗体薬物コンジュゲートの製造は、薬物の結合数が一定の数となるよう、反応させる原料・試薬の使用量等の反応条件を規定して実施されるが、低分子化合物の化学反応とは異なり、異なる数の薬物が結合した混合物として得られるのが通常である。抗体１分子への薬物の結合数は平均値、すなわち、平均薬物結合数（ＤＡＲ）として特定することができる。抗体分子への環状ジヌクレオチド誘導体の結合数はコントロール可能であり、１抗体あたりの薬物平均結合数として、１から１０の範囲の環状ジヌクレオチド誘導体を結合させることができるが、好ましくは１から８個であり、より好ましくは１から５個である。

[0356] 本発明の抗体薬物コンジュゲートにおいて、抗体Ａｂが、抗体Ａｂのリモデリングされた糖鎖からＬに結合している場合、抗体薬物コンジュゲートにおける抗体１分子あたりの薬物結合数m^2は１または２の整数である。当該糖鎖がＮ２９７糖鎖であり、糖鎖がＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＳＧの場合、m^2は２であり、ＤＡＲは３～５の範囲（好ましくは、３．２～４．８の範囲であり、より好ましくは、３．５～４．２の範囲）である。Ｎ２９７糖鎖がＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ２又はＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１とＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ２の混合物の場合、m^2は１であり、ＤＡＲは１～３の範囲（好ましくは、１．０～２．５の範囲、より好ましくは、１．２～２．２の範囲）である。

[0357] なお、当業者であれば本願の実施例の記載から抗体に必要な数の薬物を結合させる反応を設計することができ、環状ジヌクレオチド誘導体の結合数をコントロールした抗体を取得することができる。

[0358] なお、本発明のＣＤＮ誘導体、抗体薬物コンジュゲート、それらの製造中間体は、大気中に放置したり、又は再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物になる場合が有り、そのような水を含む化合物及び塩も本発明に包含される。

[0359] 本発明のＣＤＮ誘導体、抗体薬物コンジュゲート、それらの製造中間体が、アミノ基等の塩基性基を有する場合、所望により医薬的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては、例えば塩酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；ギ酸、酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

[0360] 本発明のＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートは、リン酸基及び／又はチオリン酸基をその構造に含むため、一般的に塩基付加塩を形成することが可能である。また、それらの製造中間体が、カルボキシ基等の酸性基を有する場合も、一般的に塩基付加塩を形成することが可能である。医薬的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－Ｎ－（２－フェニルエトキシ）アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等の有機アミン塩、等を挙げることができる。

[0361] 本発明のＣＤＮ誘導体、抗体薬物コンジュゲート、それらの製造中間体は、空気中の水分を吸収すること等により水和物として存在することもある。本発明の溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物、２－プロパノール和物等が好ましい。また、本発明のＣＤＮ誘導体、抗体薬物コンジュゲート、それら

の製造中間体中に窒素原子が存在する場合にはＮ－オキシド体となっていてもよく、これら溶媒和物及びＮ－オキシド体も本発明の範囲に含まれる。また、本発明のＣＤＮ誘導体、抗体薬物コンジュゲート、それらの製造中間体中に硫黄原子が存在する場合にはスルホキシド体となっていてもよく、これら溶媒和物及びスルホキシド体も本発明の範囲に含まれる。

[0362] また、本発明には、種々の放射性または非放射性同位体でラベルされた化合物も包含される。本発明のＣＤＮ誘導体、抗体薬物コンジュゲート、それらの製造中間体を構成する原子の１以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（２Ｈ）、トリチウム（３Ｈ）、ヨウ素－１２５（１２５Ｉ）または炭素－１４（１４Ｃ）等を挙げることができる。また、本発明化合物は、例えば、トリチウム（３Ｈ）、ヨウ素－１２５（１２５Ｉ）または炭素－１４（１４Ｃ）のような放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の抗体薬物コンジュゲートの全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含される。

[0363] ＜４．　医薬＞

本発明のＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートは、がん細胞に対して抗腫瘍免疫活性又は細胞傷害活性を示すことから、医薬として、特にがんに対する治療剤及び／又は予防剤、又は抗腫瘍剤として使用することができる。

[0364] 本発明のＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートが適用されるがんの種類としては、肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん等）、腎がん、尿路上皮がん、大腸がん、前立腺がん、多形神経膠芽腫、卵巣がん（表層上皮性腫瘍、間質性腫瘍、胚細胞腫瘍等）、膵がん、乳がん、メラノーマ、肝がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、子宮体がん、精巣がん（セミノーマ、非セミノーマ）、子宮頸がん、胎盤絨毛がん、多形神経膠芽腫、脳腫瘍、頭頸部がん、甲状腺がん、中皮腫、消化管間質腫瘍（Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎ

ａｌ　Ｓｔｒｏｍａｌ　Ｔｕｍｏｒ、ＧＩＳＴ）、胆のうがん、胆管がん、副腎がん、有棘細胞がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫、肉腫等を挙げることができるが、抗体薬物コンジュゲートについては、治療対象となるがん細胞において抗体薬物コンジュゲート中の抗体が認識できる蛋白質を発現しているがん細胞であればこれらには限定されることはない。

[0365] 本発明のＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートは、哺乳動物に対して好適に投与することができるが、より好ましくはヒトである。

[0366] 本発明のＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートが含まれる医薬組成物において使用される物質としては、投与量や投与濃度において、この分野において通常使用される製剤添加物その他から適宜選択して適用することができる。

[0367] 本発明のＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートは、１種以上の薬学的に適合性の成分を含む医薬組成物として投与され得る。例えば、上記医薬組成物は、代表的には、１種以上の薬学的キャリア（例えば、滅菌した液体（例えば、水および油（石油、動物、植物、または合成起源の油（例えば、ラッカセイ油、大豆油、鉱油、ごま油など））を含む））を含む。水は、上記医薬組成物が静脈内投与される場合に、より代表的なキャリアである。食塩水溶液、ならびにデキストロース水溶液およびグリセロール水溶液もまた、液体キャリアとして、特に、注射用溶液のために使用され得る。適切な薬学的賦形剤は、当該分野で公知である。上記組成物はまた、所望であれば、微量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはｐＨ緩衝化剤を含み得る。適切な薬学的キャリアの例は、Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎによる「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」に記載される。その処方は、投与の態様に対応する。

[0368] 種々の送達システムが公知であり、本発明のＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートを投与するために使用され得る。導入方法としては、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、および皮下の経路が挙げられるが、これらに限定されない。投与は、例えば、注入またはボーラス注射によるものであり得る。

特定の好ましい実施形態において、上記ＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートの投与は、注入によるものである。非経口的投与は、好ましい投与経路である。

[0369] 代表的実施形態において、上記抗体薬物コンジュゲートを含む医薬組成物は、ヒトへの静脈内投与に適合した医薬組成物として、常習的手順に従って処方される。代表的には、静脈内投与のための組成物は、滅菌の等張性の水性緩衝液中の溶液である。必要である場合、上記医薬はまた、可溶化剤および注射部位での疼痛を和らげるための局所麻酔剤（例えば、リグノカイン）を含み得る。一般に、上記成分は、例えば、活性剤の量を示すアンプルまたはサシェなどの密封してシールされた容器中の乾燥凍結乾燥粉末または無水の濃縮物として、別個に、または単位剤形中で一緒に混合して、のいずれかで供給される。上記医薬組成物が注入によって投与される予定である場合、それは、例えば、滅菌の製薬グレードの水または食塩水を含む注入ボトルで投薬され得る。上記医薬が注射によって投与される場合、注射用滅菌水または食塩水のアンプルは、例えば、上記成分が投与前に混合され得るように、提供され得る。上記医薬組成物は、溶液として提供される場合もある。

[0370] 本発明の医薬組成物には本願のＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートのみを含む医薬組成物であってもよいし、ＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲート及び少なくとも一つのこれ以外の癌治療剤を含む医薬組成物であってもよい。本発明のＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートは、他の癌治療剤と共に投与することもでき、これによって抗癌効果を増強させることができる。このような目的で使用される他の抗癌剤は、ＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートと同時に、別々に、あるいは連続して個体に投与されてもよいし、それぞれの投与間隔を変えて投与してもよい。このような癌治療剤として、ａｂｒａｘａｎｅ、ｃａｒｂｏｐｌａｔｉｎ、ｃｉｓｐｌａｔｉｎ、ｇｅｍｃｉｔａｂｉｎｅ、ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ（ＣＰＴ－１１）、ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ、ｐｅｍｅｔｒｅｘｅｄ、ｓｏｒａｆｅｎｉｂ、ｖｉｎｂｌａｓｔｉｎ又は国際公開第ＷＯ２００３／０３８０４３号パンフレット

に記載の薬剤、更にＬＨ－ＲＨアナログ（リュープロレリン、ゴセレリン等）、エストラムスチン・フォスフェイト、エストロジェン拮抗薬（タモキシフェン、ラロキシフェン等）、アロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン等）、免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ、イピリムマブ等）等を挙げることができるが、抗腫瘍活性を有する薬剤であれば限定されることはない。

[0371] このような医薬組成物は、選択された組成と必要な純度を持つ製剤として、凍結乾燥製剤あるいは液状製剤として製剤化すればよい。凍結乾燥製剤として製剤化する際には、この分野において使用される適当な製剤添加物が含まれる製剤であってもよい。また液剤においても同様にして、この分野において使用される各種の製剤添加物を含む液状製剤として製剤化することができる。

[0372] 医薬組成物の組成及び濃度は投与方法によっても変化するが、本発明の医薬組成物に含まれる抗体薬物コンジュゲートは、抗体薬物コンジュゲートの抗原に対する親和性、すなわち、抗原に対する解離定数（Ｋｄ値）の点において、親和性が高い（Ｋｄ値が低い）ほど、少量の投与量であっても薬効を発揮させることができる。したがって、抗体薬物コンジュゲートの投与量の決定に当たっては、抗体薬物コンジュゲートと抗原との親和性の状況に基づいて投与量を設定することもできる。本発明のＣＤＮ誘導体又は抗体薬物コンジュゲートをヒトに対して投与する際には、例えば、約０．００１～１００ｍｇ／ｋｇを１回あるいは１～１８０日間に１回の間隔で複数回投与すればよい。

[0373] 以下本発明を実施例にて説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0374] 以下の実施例において、室温は１５℃乃至３５℃を示す。脱水アセトニトリルは、関東化学から販売されているアセトニトリル（脱水）－Ｓｕｐｅｒ－又は和光純薬工業から販売されているアセトニトリル（超脱水）を用いた

。ピリジンは、関東化学から販売されているピリジン（脱水）－Ｓｕｐｅｒーを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーは、Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＮＡＰ　Ｕｌｔｒａ（Ｂｉｏｔａｇｅ製）、Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｑ－Ｐａｃｋ　ＳＩ（富士シリシア製）又はＰｕｒｉｆ－Ｐａｃｋ－Ｅｘ　ＳＩ（昭光サイエンス製）を用いて実施した。ＤＩＯＬシリカゲルカラムクロマトグラフィーは、Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｑ－ｐａｃｋ　ＤＩＯＬ（富士シリシア製）を用いて実施した。Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＮＡＰ　Ｕｌｔｒａ　Ｃ１８（Ｂｉｏｔａｇｅ製）を用いて実施した。アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーは、Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＮＡＰ　Ｉｓｏｌｕｔｅ　NH_2（Ｂｉｏｔａｇｅ製）を用いて実施した。分取ＨＰＬＣは、ＳＨＩＭＡＤＺＵ　ＳＰＤ－Ｍ１０Ａ　ＨＰＬＣシステム（島津製作所）等を用いて実施した。分取カラムは、Ｋｉｎｅｔｅｘ（５μｍ，Ｃ１８，１００Å，２５０×３０．０ｍｍ，Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ製）又はＫｉｎｅｔｅｘ（５μｍ，Ｃ１８，１００Å，２５０×２１．２ｍｍ，Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ製）を用いた。

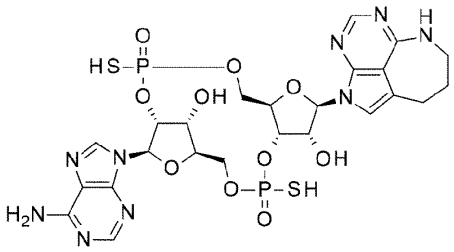
[0375] 各種スペクトルデータの測定には以下の機器を用いた。^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルは、ＪＥＯＬ　ＥＣＳ－４００（４００ＭＨｚ）、Ｖａｒｉａｎ　４００－ＭＲ（４００ＭＨｚ）又はＶａｒｉａｎ　Ｕｎｉｔｙ　Ｉｎｏｖａ　５００（５００ＭＨｚ）を用いて測定した。^{31}Ｐ－ＮＭＲスペクトルは、ＪＥＯＬ　ＥＣＳ－４００（１６０ＭＨｚ）を用いて測定した。マススペクトルは、Ａｇｉｌｅｎｔ　６１３０　Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ　ＬＣ／ＭＳシステム（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を用いて測定した。ＬＣ／ＭＳの測定は、以下の条件で実施した［カラム：Ｄｅｖｅｌｏｓｉｌ　Ｃｏｍｂｉ－ＲＰ，５μｍ，５０×２．０ｍｍ（野村化学製），移動相：０．１％ギ酸アセトニトリル溶液／０．１％ギ酸水溶液、０．１％ギ酸アセトニトリル溶液：２％－１００％（０分－５分又は０分－１０分）］。

[0376] 実施例１：ＣＤＮ１の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７

－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0377] [化108]



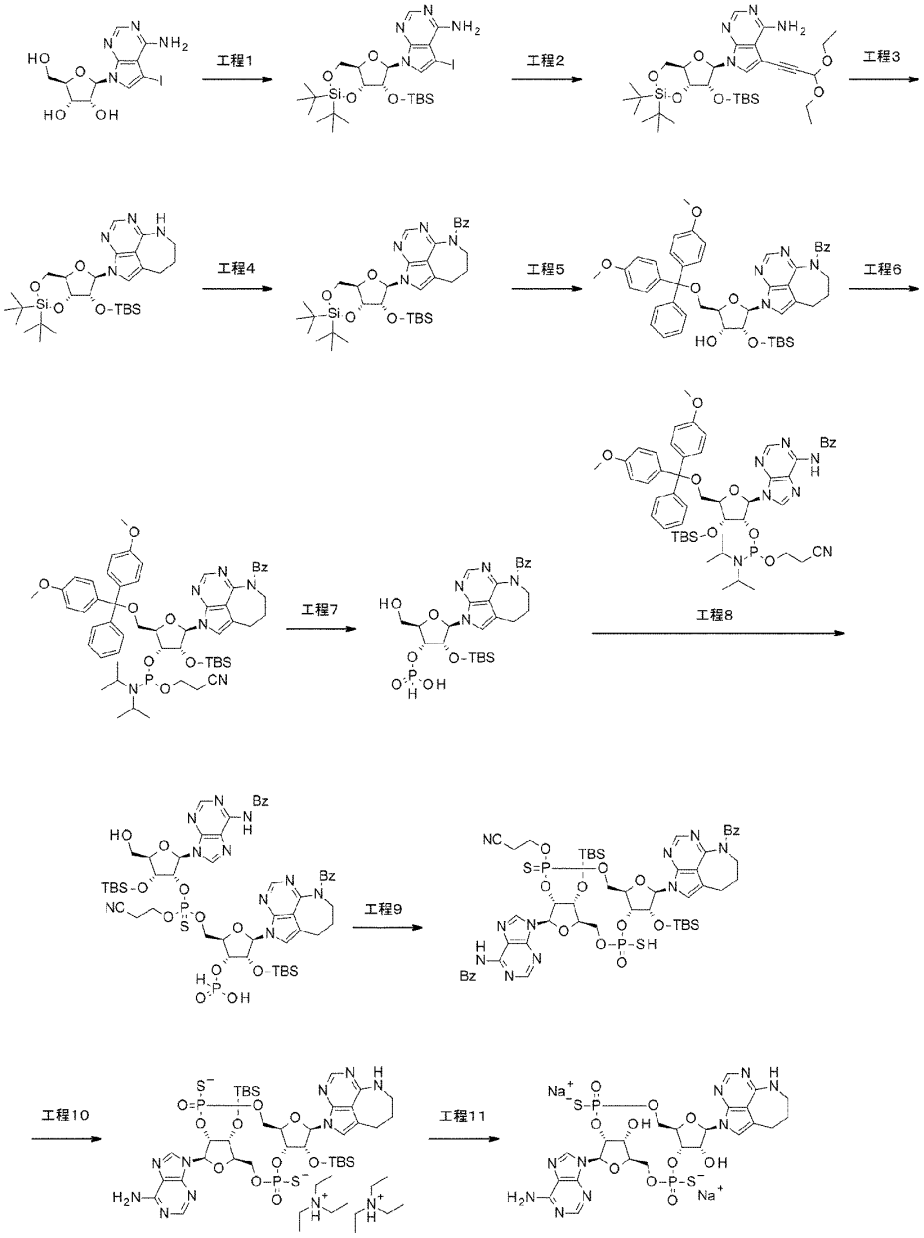
1

1a（ジアステレオマー1）
1b（ジアステレオマー2）
1c（ジアステレオマー3）

[0378] ［合成スキーム］

[0379]

[化109]



[0380] （工程１）

７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

[0381] 文献既知（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ２００７，６３，９８５０－９８６

１）の５－ヨードツベルシジン（１．０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（１０ｍＬ）溶液に、０℃でジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリルビス（トリフルオロメタンスルホナート）（１．２４ｍＬ）をゆっくり滴下した後、同温度で３０分間攪拌した。イミダゾール（８６８ｍｇ）を０℃で加えた後、室温まで昇温して３０分間攪拌した。室温でｔｅｒｔ-ブチルジメチルクロロシランを加え、同温度で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（９１０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．２５（１Ｈ，ｓ），７．０３（１Ｈ，ｓ），６．１０（１Ｈ，ｓ），５．６３（２Ｈ，ｂｒｓ），４．４９－４．４４（２Ｈ，ｍ），４．２６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．７，４．８Ｈｚ），４．１７（１Ｈ，ｍ），４．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），１．０９（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１３（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ）．

[0382] （工程２）

７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－（３，３－ジエトキシプロパ－１－イン－１－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程１で得られた化合物（９１０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（９．０ｍＬ）混合溶液にプロパルギルアルデヒドジメチルアセタール（１．０１ｍＬ）、トリエチルアミン（０．３９２ｍＬ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１６３ｍｇ）、及びヨウ化銅（Ｉ）（５３．６ｍｇ）を順に加え、４０℃で１８時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エ

チルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（８７８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．２７（１Ｈ，ｓ），７．１７（１Ｈ，ｓ），６．０９（１Ｈ，ｓ），５．５６（２Ｈ，ｂｒｓ），５．５０（１Ｈ，ｓ），４．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．９Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），４．２５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．６Ｈｚ），４．１７（１Ｈ，ｍ），４．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），３．８５－３．７７（２Ｈ，ｍ），３．６６（２Ｈ，ｍ），１．２８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０８（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１３（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ）．

[0383] （工程３）

２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程２で得られた化合物（８７８ｍｇ）のエタノール（８．８ｍＬ）溶液に１０％パラジウム炭素（Ｍ）ｗｅｔ（５００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で９時間攪拌した。触媒を濾去した後、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。残留物の酢酸（８．８ｍＬ）溶液に１０％パラジウム炭素（Ｍ）ｗｅｔ（５００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、４０℃で２日間攪拌した。触媒を濾去した後、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（６０３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．４７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０７（１Ｈ，ｓ），６．７０（１Ｈ，ｓ），６．１４（１Ｈ，ｓ），４．４７－４．４３（２Ｈ，ｍ），４．２９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．８Ｈｚ），４．１５（１Ｈ，ｍ），３．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），３．５５（２Ｈ，ｍ），２．８９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．０４（２Ｈ，ｍ），１．０９（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ）．

[0384] （工程４）

６－ベンゾイル－２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程３で得られた化合物（２．１７ｇ）のジクロロメタン（２１．７ｍＬ）溶液に室温で、ピリジン（１．５６ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（９４．５ｍｇ）、及び塩化ベンゾイル（０．８９８ｍＬ）を順に加え、５０℃で１５時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。ジクロロメタンで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１．９１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０８（１Ｈ，ｓ），７．３７－７．３３（３Ｈ，ｍ），７．２３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），６．９７（１Ｈ，ｓ），６．２１（１Ｈ，ｓ），４．５０－４．４６（２Ｈ，ｍ），４．３７－４．３０（２Ｈ，ｍ），４．２８－４．０９（２Ｈ，ｍ），４．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），３．０３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．２９－２．１７（２Ｈ，ｍ），１．１０（９Ｈ，ｓ），１．０５（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．１０（６Ｈ，ｓ）．

[0385] （工程５）

６－ベンゾイル－２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程４で得られた化合物（１．９１ｇ）のジクロロメタン（１５mL）溶液に、０℃で調製したフッ化水素－ピリジン（０．３０mL）とピリジン（１．８８mL）の混合液を加え、０℃で２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。反応液をジクロロメタンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をピリジン（１５mL）に溶解し、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（１．１７ｇ）を加え、０℃で１２時間撹拌した。メタノールを加え３０分間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。反応液をジクロロメタンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１．９８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０７（１Ｈ，ｓ），７．４７（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．１９（１３Ｈ，ｍ），６．８４（４Ｈ，ｍ），６．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），４．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），４．３８－４．２０（４Ｈ，ｍ），３．８０（６Ｈ，ｓ），３．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．８Ｈｚ），３．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，３．１Ｈｚ），２．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），２．７８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），２．１７（２Ｈ，ｍ），０．８１（９Ｈ，ｓ），－０．０３（３Ｈ，ｓ），－０．２１（３Ｈ，ｓ）．

[0386] （工程６）

６－ベンゾイル－２－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニ

ル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－β－Ｄ－リボフラノシル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程５で得られた化合物（１．９８ｇ）のジクロロメタン（２３．９mL）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．０２mL）と２－シアノエチルＮ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト（１．０７mL）を加え、室温で１５時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。反応液をジクロロメタンで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（２．０６ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝７：３）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０６（０．３Ｈ，ｓ），８．０４（０．７Ｈ，ｓ），７．５０－７．１６（１５Ｈ，ｍ），６．８５－６．７９（４Ｈ，ｍ），６．３５（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．３１（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），４．８４（０．７Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．０，４．６Ｈｚ），４．７８（０．３Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），４．４３－４．１７（４Ｈ，ｍ），４．０４－３．８５（１．３Ｈ，ｍ），３．８０－３．７６（６Ｈ，ｍ），３．６９－３．４３（３Ｈ，ｍ），３．５０（０．７Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．３Ｈｚ），３．３３－３．２６（１Ｈ，ｍ），２．８７－２．７６（２Ｈ，ｍ），２．７４－２．６０（１．４Ｈ，ｍ），２．３１（０．６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），２．２３－２．１１（２Ｈ，ｍ），１．２１－１．１３（７．８Ｈ，ｍ），１．０４（４．２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．７３（２．７Ｈ，ｓ），０．７２（６．３Ｈ，ｓ），－０．０３（０．９Ｈ，ｓ），－０．０６（２．１Ｈ，ｓ），－０．２４（３Ｈ，ｓ）．

[0387] （工程７）

６－ベンゾイル－２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^5－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程６で得られた化合物（１．３７ｇ）のアセトニトリル（６．６７ｍＬ）溶液に水（４８μＬ）とトリフルオロ酢酸ピリジン塩（３３５ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。反応液にｔｅｒｔ－ブチルアミン（６．６７ｍＬ）を加え、室温で１５分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物をアセトニトリル（５ｍＬ）で２回共沸した。残留物のジクロロメタン（１６．７ｍＬ）溶液に水（０．２４０ｍＬ）を加えた後、ジクロロ酢酸（０．９５３ｍＬ）のジクロロメタン（１６．７ｍＬ）溶液を加え、室温で１５分間攪拌した。ピリジン（１．８２ｍＬ）を加えて反応を停止した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を脱水アセトニトリル（１０ｍＬ）で３回共沸し、最後の１回は５ｍＬ程度のアセトニトリルを残した。得られた標題化合物のアセトニトリル溶液をそのまま次の反応に用いた。

[0388] （工程８）

市販（ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ）のＮ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン（１．３１ｇ）を脱水アセトニトリル（１０ｍＬ）で３回共沸し、最後の１回は５ｍＬ程度のアセトニトリルを残し、モレキュラーシーブス３Ａ，１／１６（ペレット状のもの５粒）を加えた。上記工程７で合成した溶液に、上述のアセトニトリル溶液を加え、窒素雰囲気下、室温で２０分間攪拌した。反応液にＮ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（３－スルファニリデン－３Ｈ－１，２，４－ジチアゾール－５－イル）メタンイミドアミド（３００ｍｇ）を加え、室温で３０分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物のジクロロメタン（１９．０ｍＬ）溶

液に水（０．２４０ｍＬ）を加えた後、ジクロロ酢酸（１．２０ｍＬ）のジクロロメタン（１９．０ｍＬ）溶液を加え、室温で１５分間攪拌した。反応液にピリジン（１３．２ｍＬ）を加えて反応を停止した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0389] （工程９）

Ｎ－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－６－イル｝ベンズアミド

上記工程８で得られた粗生成物のピリジン（３９．６ｍＬ）溶液を２５ｍＬ程度まで濃縮した後、２－クロロ－５，５－ジメチル－１，３，２λ^{5}－ジオキサホスフィナン－２－オン（９０８ｍｇ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液に水（０．８４ｍＬ）と３Ｈ－１，２－ベンゾジチオール－３－オン（３３６ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム（５．２５ｇ）の水溶液（１８０ｍＬ）に注ぎ、室温で３０分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（５０７ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0390] （工程１０）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリ

ン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程９で得られた化合物（５０７ｍｇ）のメタノール（５ｍＬ）溶液に２８％アンモニア水（５ｍＬ）を加え、室温で１４時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（３０１ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0391] （工程１１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１０で得られた化合物（３０１ｍｇ）にトリエチルアミン三フッ化水素酸塩（３．８４ｍＬ）を加え、４５℃で３時間攪拌した。室温下、反応液に氷冷した１Ｍ炭酸水素トリエチルアンモニウム水溶液（２０ｍＬ）とトリエチルアミン（４ｍＬ）の混合液を加えた。反応液を減圧濃縮後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル、アセトニトリル：０％－２５％（０分－４０分）］で精製し、リン原子上のジアステレオマーを分離した。得られ

た化合物（トリエチルアミン塩）を以下の手法でナトリウム塩に変換した。

[0392] ［ナトリウム塩への変換］

ＢＴ ＡＧ（登録商標） ５０Ｗ－Ｘ２ Ｒｅｓｉｎ（ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｇｒａｄｅ，１００－２００ｍｅｓｈ，ｈｙｄｒｏｇｅｎ ｆｏｒｍ）（５００ｍｇ）を純水に懸濁し、空のカラムに充填した。過剰の純水を自然流下させた後、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）と純水（１０ｍＬ）を順に自然流下させた。上記で得られた化合物を純水（５ｍＬ）に溶解してカラムにチャージした。自然流下した溶液を分取後、更に純水（１０ｍＬ）で溶出した。目的物を含む画分を併せて凍結乾燥し、標題化合物のジアステレオマー１（８３．４ｍｇ）、ジアステレオマー２（４４．８ｍｇ）、及びジアステレオマー３（１３．１ｍｇ）を得た（ＨＰＬＣの保持時間：ジアステレオマー１＞２，３）。

ジアステレオマー１

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７４（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．４１－５．３４（１Ｈ，ｍ），５．１９－５．１３（１Ｈ，ｍ），４．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．７９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．５２－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．４０－４．３１（２Ｈ，ｍ），４．０７－３．９７（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９０－２．７６（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．９５（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．９（ｓ），５４．５（ｓ）．

ジアステレオマー２

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．８２（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），６．３３（１Ｈ，ｓ），５．５０－５．４３（２Ｈ，ｍ

），４．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．２Ｈｚ），４．５２－４．２８（５Ｈ，ｍ），４．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ），３．９３－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９５－２．８８（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．０（ｓ），６０．２（ｓ）．

ジアステレオマー３

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：９．１６（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１２（１Ｈ，ｓ），６．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．６３－５．５６（１Ｈ，ｍ），５．５４－５．４６（１Ｈ，ｍ），４．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．８Ｈｚ），４．５３－４．４３（２Ｈ，ｍ），４．３６－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．２６－４．１９（１Ｈ，ｍ），４．１６－４．０９（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．５２－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９２－２．８７（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９５（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．８（ｓ），５８．７（ｓ）．

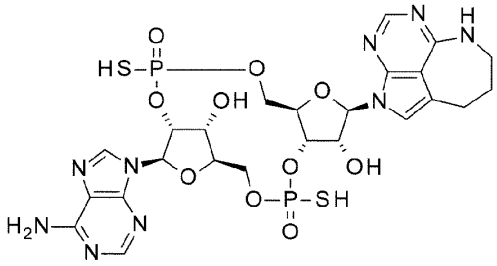
[0393] 実施例２：ＣＤＮ２の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

（実施例１に記載した化合物１のジアステレオマー４）

[0394]

[化110]

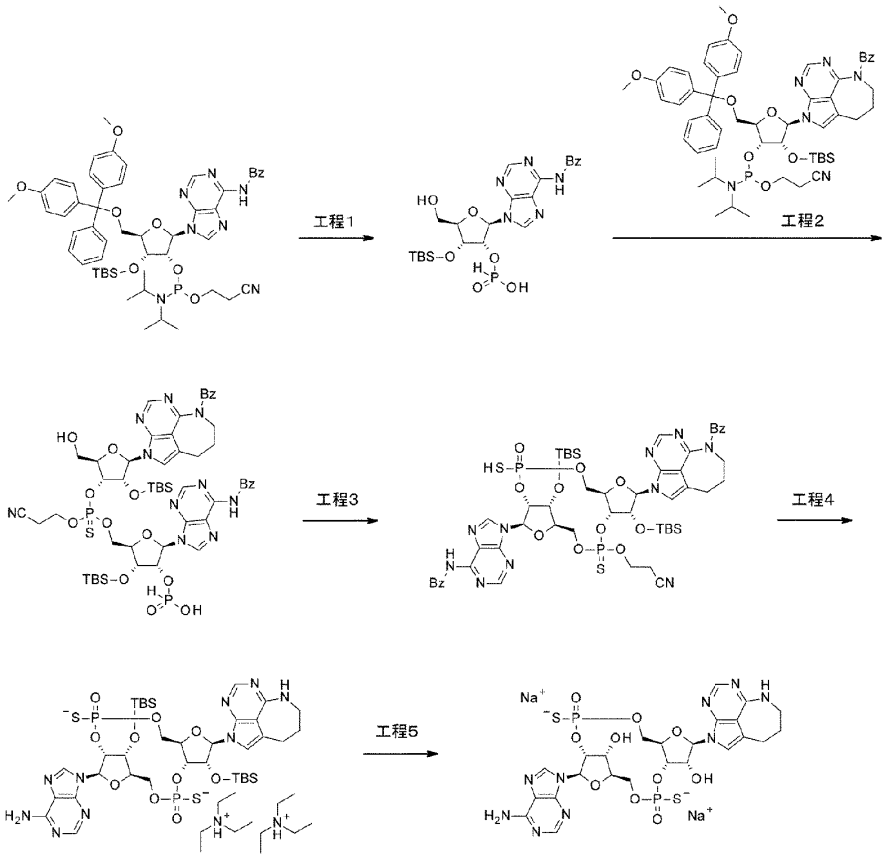


2

2a （1のジアステレオマー4）

[0395] ［合成スキーム］

[0396] [化111]



[0397] （工程１）

Ｎ－ベンゾイル－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ５－ホスファニル］アデノシン

市販（ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ）のＮ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン（９６２ｍｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、標題化合物のアセトニトリル溶液を得た。このアセトニトリル溶液をそのまま次の反応に用いた。

[0398] （工程２）

上記工程１で得られた化合物と実施例１工程６で得られた化合物（１．００ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行った。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0399] （工程３）

Ｎ－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－（２－シアノエトキシ）－１０－オキソ－１０－スルファニル－２－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－６－イル｝ベンズアミド

上記工程２で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３６７ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0400] （工程４）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリ

ル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程３で得られた化合物（３６７ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１１５ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー４（１０１ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー４（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0401] （工程５）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（化合物１のジアステレオマー４）

上記工程４で得られた化合物（ジアステレオマー４）（１０１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル、アセトニトリル：５

％－２５％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール、メタノール：５％－１００％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２８．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：９．１１（１Ｈ，ｓ），８．１９（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．０８（１Ｈ，ｓ），６．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．４３－５．３６（１Ｈ，ｍ），５．２９－５．２１（１Ｈ，ｍ），４．９５－４．８８（１Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．５，２．３Ｈｚ），４．５０－４．４３（１Ｈ，ｍ），４．４２－４．３３（２Ｈ，ｍ），４．３０－４．２２（１Ｈ，ｍ），４．２０－４．０３（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４６（２Ｈ，ｍ），２．８５－２．６６（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．９０（２Ｈ，ｍ）．

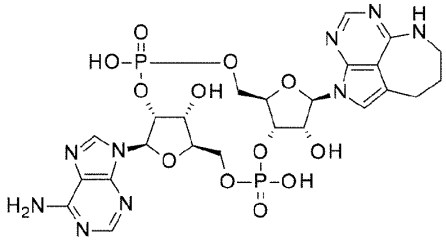
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．１（ｓ），５４．１（ｓ）．

[0402] 実施例３：ＣＤＮ３の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２，１０，１５，１６－テトラヒドロキシ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0403]

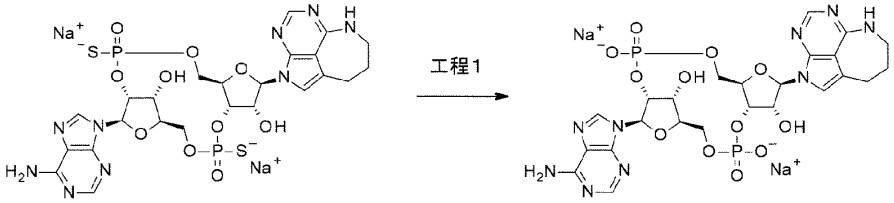
[化112]



3

[0404] ［合成スキーム］

[0405] [化113]



[0406] （工程１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（オラート）

実施例１工程１１で得られた化合物（ジアステレオマー１）（３０．０ｍｇ）のアセトン（０．５ｍＬ）－水（０．２ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．２７ｍＬ）とヨードメタン（６０μＬ）を加えて１日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル、アセトニトリル：０％－２０％（０分－４０分）］で精製した。得られた化合物を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２１．２ｍｇ）を得た

。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

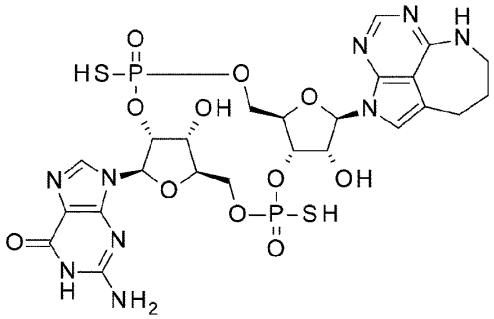
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５５（１Ｈ，ｓ），８．１８（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．３２（１Ｈ，ｓ），６．２６（１Ｈ，ｓ），６．１３（１Ｈ，ｓ），５．００－４．８５（２Ｈ，ｍ），４．６８－４．６４（１Ｈ，ｍ），４．４８－４．２３（５Ｈ，　ｍ），４．１５－４．０４（２Ｈ，ｍ），３．４９－３．３９（２Ｈ，ｍ），２．９０－２．６６（２Ｈ，ｍ），１．９８－１．８３（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：－０．２２（ｓ）．

[0407]　実施例４：ＣＤＮ４の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0408] [化114]



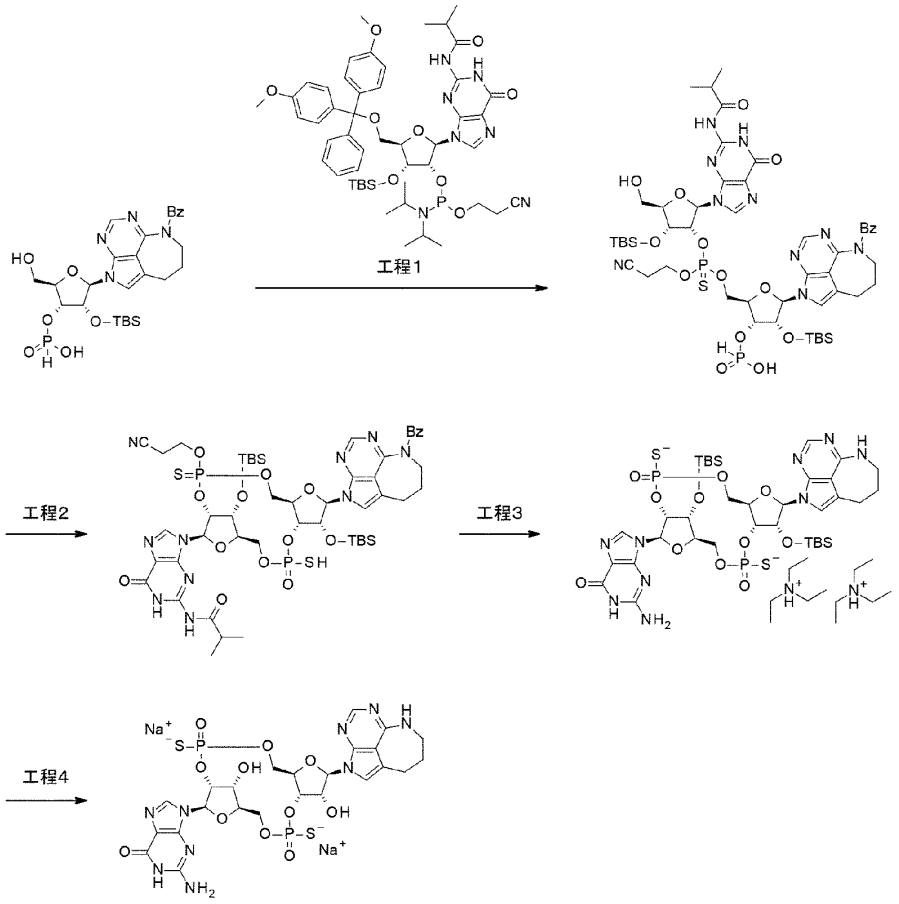
4

4a（ジアステレオマー1）

4b（ジアステレオマー2）

[0409] ［合成スキーム］

[0410] [化115]



[0411] （工程１）

実施例１工程７の反応を以下のスケールで実施した（原料：１．０１ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と市販（Ｗｕｈｕ　Ｎｕｏｗｅｉ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）の５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－Ｎ－（２－メチルプロパノイル）グアノシン（９５４ｍｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行った。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0412] （工程２）

Ｎ－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル｝－２－メチルプロパンアミド

上記工程１で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３５７ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0413] （工程３）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程３で得られた化合物（３５７ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２４１ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0414] （工程４）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程３で得られた化合物（２４１ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］でリン原子上のジアステレオマーを分離し、標題化合物の２種類のジアステレオマーをそれぞれトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル、アセトニトリル：５％－２０％（０分－４０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物のジアステレオマー１（５６．７ｍｇ）とジアステレオマー２（２５．９ｍｇ）を得た（ＨＰＬＣの保持時間：ジアステレオマー１＞２）。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０３（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），５．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６７－５．６１（１Ｈ，ｍ），５．２７－５．２１（１Ｈ，ｍ），４．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．９，２．０Ｈｚ），４．４８－４．３９（２Ｈ，ｍ），４．３８－４．３０（２Ｈ，ｍ），４．１８－４．０８（２Ｈ

，ｍ），３．５１－３．４５（２Ｈ，ｍ），２．８０－２．７１（１Ｈ，ｍ），２．６３－２．５３（１Ｈ，ｍ），２．０２－１．８４（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．６（ｓ），５３．５（ｓ）．

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２０（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．１９（１Ｈ，ｓ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６７－５．５３（１Ｈ，ｍ），５．４７－５．４０（１Ｈ，ｍ），４．７７－４．７１（１Ｈ，ｍ），４．５１－４．４６（１Ｈ，ｍ），４．４５－４．３０（３Ｈ，ｍ），４．２８－４．２５（１Ｈ，ｍ），４．１９－４．０８（１Ｈ，ｍ），３．９６－３．８９（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．４６（２Ｈ，ｍ），２．９２－２．７９（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．９３（２Ｈ，ｍ）．

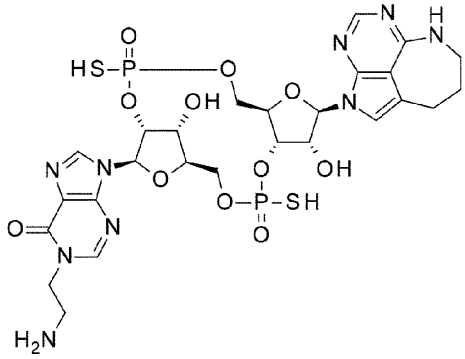
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６１．７（ｓ），５９．５（ｓ）．

[0415] 実施例５：ＣＤＮ５の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0416]

[化116]



5

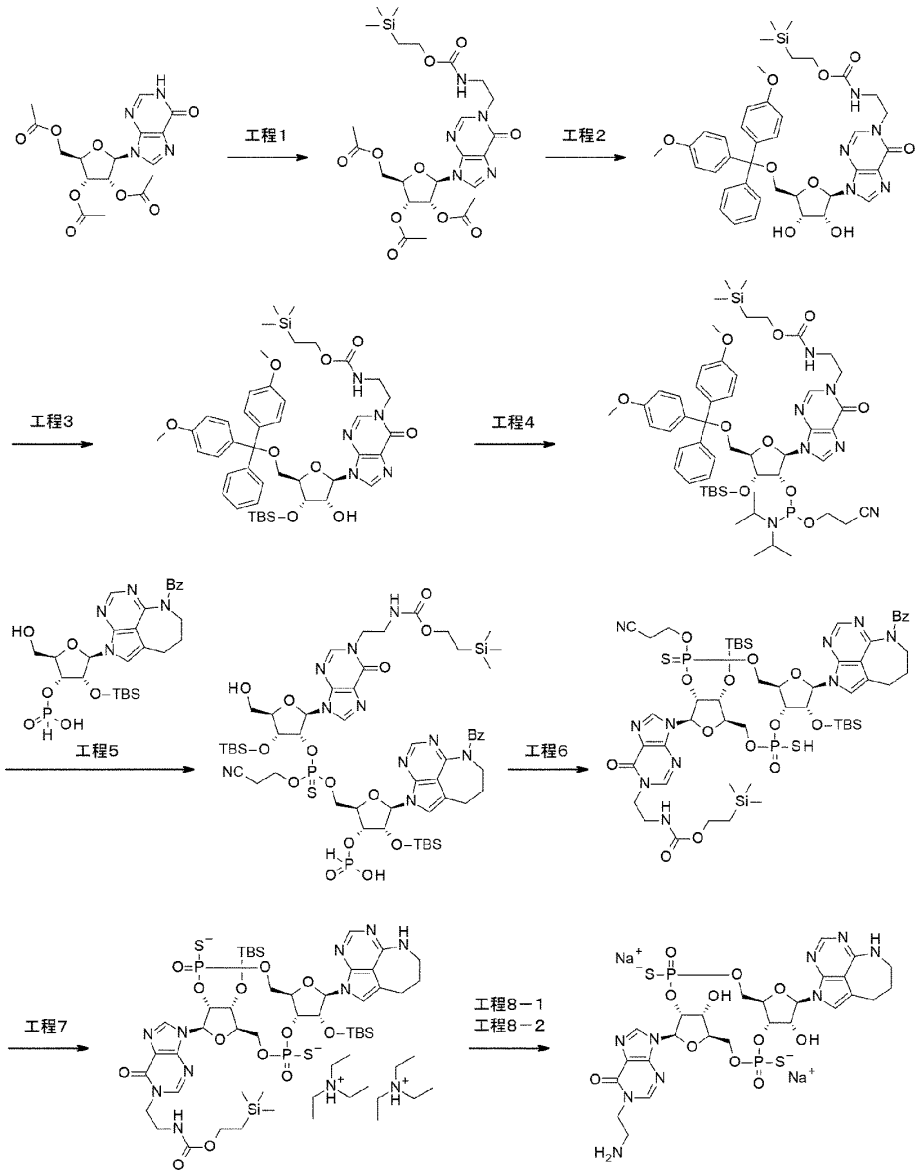
5a （ジアステレオマー1）

5b （ジアステレオマー2）

[0417] ［合成スキーム］

[0418]

[化117]



[0419] （工程１）

２’，３’，５’－トリ－Ｏ－アセチル－１－［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］イノシン

２’，３’，５’－トリ－Ｏ－アセチルイノシン（５．００ｇ）のテトラヒドロフラン（９０ｍＬ）懸濁液に、２－（トリメチルシリル）エチル （

２－ヒドロキシエチル）カルバメート（３．１２ｇ）とトリフェニルホスフィン（３．９９ｇ）を加えた後、ジプロパン－２－イル　（Ｅ）－ジアゼン－１，２－ジカルボキシラート（３．０５ｍＬ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を加え、室温で１５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（３．０１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９６（１Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｓ），６．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．８６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．５８　（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．９６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．４７－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．３６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．０，５．１Ｈｚ），４．２４　（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．１５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），３．５５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．１５（３Ｈ，ｓ），２．１３（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），０．９７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），０．０３（９Ｈ，ｓ）．

[0420]　（工程２）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－１－［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］イノシン

上記工程１で得られた化合物（３．０１ｇ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）－メタノール（１５ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（１００ｍｇ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に酢酸（８３μＬ）を加え、減圧濃縮し、残留物をピリジンで共沸した。再度ピリジン（３０ｍＬ）に溶解後、０℃で４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（２．１０ｇ）を加え、３０分間攪拌した後、冷蔵庫で終夜保管した。反応液にメタノール（１ｍＬ）を加え、３０分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール／０．１％トリエチルアミン

］で精製し、標題化合物（３．６１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９２（１Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｓ），７．３７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．２９－７．１４（７Ｈ，ｍ），６．７８（４Ｈ，　ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．６３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．８１－４．７４（１Ｈ，ｍ），４．４６－４．４１（１Ｈ，ｍ），４．３６－４．３１（１Ｈ，ｍ），４．１９－４．０５（４Ｈ，ｍ），３．７６（６Ｈ，ｓ），３．５２－３．４４（２Ｈ，ｍ），３．４４－３．３１（２Ｈ，ｍ），０．９９－０．９１　（２Ｈ，ｍ），０．０２（９Ｈ，ｓ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0421]　（工程３）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］イノシン

上記工程２で得られた化合物（３．６１ｇ）のジクロロメタン（１８ｍＬ）溶液に、イミダゾール（８１１ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジメチルシラン（８６１ｍｇ）を加え、室温で１７時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１．６１ｇ）と標題化合物の位置異性体である５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］イノシン（１．３１ｇ）をそれぞれ得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：　７．９８（１Ｈ，ｓ），７．８５（１Ｈ，

ｓ），７．３９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．３２－７．１５（７Ｈ，ｍ），６．７８（４Ｈ，ｄ，　Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．２２－５．１１（１Ｈ，ｍ），４．６０（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），４．４７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．２８－４．０８（５Ｈ，ｍ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．５９－３．４９（２Ｈ，ｍ），３．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．０Ｈｚ），３．２６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．９Ｈｚ），３．１５－３．０８（１Ｈ，ｍ），０．９５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），０．８８（９Ｈ，ｓ），０．０７（３Ｈ，ｓ），０．０２（９Ｈ，ｓ），０．００（３Ｈ，ｓ）．

位置異性体（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：　７．９９（１Ｈ，ｓ），７．８２（１Ｈ，ｓ），７．４６－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．１９（７Ｈ，ｍ），６．８４－６．７８（４Ｈ，　ｍ），５．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．０６－４．９６（１Ｈ，ｍ），４．８４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４　Ｈｚ），４．３４－４．０８（６Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．５４（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），３．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．７　Ｈｚ），３．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．９　Ｈｚ），２．７１（１Ｈ，ｄ，　Ｊ＝４．２Ｈｚ），０．９９－０．９１（２Ｈ，ｍ），０．８５（９Ｈ，ｓ），０．０３（９Ｈ，ｓ），０．０２（３Ｈ，ｓ），－０．１２（３Ｈ，ｓ）．

[0422]　（工程４）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－１－［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］イノシン

上記工程３で得られた化合物（１．６１ｇ）のジクロロメタン（１８．５

ｍＬ）溶液に、４，５－ジシアノイミダゾール（２４０ｍｇ）と２－シアノエチルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトライソプロピルホスホロジアミダイト（０．７０３ｍＬ）を加え、室温で１５時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。反応液をジクロロメタンで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をＤＩＯＬシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．９５ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６１：３９）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０４（０．３９Ｈ，ｓ），７．９９（０．６１Ｈ，ｓ），７．８３（０．３９Ｈ，ｓ），７．８２（０．６１Ｈ，ｓ），７．４２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．３５－７．１５（７Ｈ，ｍ），６．８５－６．７７（４Ｈ，ｍ），６．１５（０．６１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．０９（０．３９Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ），５．３４－５．２４（０．６１Ｈ，ｍ），５．１２－５．０３（０．３９Ｈ，ｍ），４．８６－４．７６（０．３９Ｈ，ｍ），４．７２－４．６２（０．６１Ｈ，ｍ），４．４７－４．４２（０．３９Ｈ，ｍ），４．４２－４．３６（０．６９Ｈ，ｍ），４．３１－４．０５（６Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．７８－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．６１－３．３９（７Ｈ，ｍ），３．３５　（０．６１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．９Ｈｚ），３．２８（０．３９Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），２．４９（０．７８Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．２９（１．２２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），１．３０－０．９４（１２Ｈ，ｍ），０．８５（５．４９Ｈ，ｓ），０．８４（３．５１Ｈ，ｓ），０．０９（１．１７Ｈ，ｓ），０．０８（１．８３Ｈ，ｓ），０．０３（９Ｈ，ｓ），０．０２（１．８３Ｈ，ｓ），０．００（１．１７Ｈ，ｓ）．

[0423]　（工程５）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：９１０ｍ

ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程４で得られた化合物（９５０ｍｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行った。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0424] （工程６）

２－（トリメチルシリル）エチル （２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［1，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）カルバメート

上記工程５で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（６０２ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0425] （工程７）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－７－｛６－オキソ－１－［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［1，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－

ビス（チオラート）

上記工程６で得られた化合物（６０２ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（２０５ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（２４４ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0426] （工程８－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１４５ｍｇ：不純物含有）にトリエチルアミン三フッ化水素酸塩（１．３１ｍＬ）を加え、４５℃で３時間撹拌した。室温下、反応液に氷冷した１Ｍ炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液（１０ｍＬ）とトリエチルアミン（２ｍＬ）の混合溶液を加えた。反応液を減圧濃縮後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製した。得られた化合物のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１Ｍ，２ｍＬ）を加え、室温で３９時間撹拌した。反応液に、１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液（４ｍＬ）を加え、減圧濃縮した。残留物をＣ１８シリカゲルカラムク

ロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル、アセトニトリル：５％－５０％（０分－４０分）］で精製した。得られた化合物（トリエチルアミン塩）の塩交換を行う際に、化合物を溶解する溶媒及び溶出液の一部にアセトニトリル－メタノール－純水（１：１：１）の混合液を用いる以外は、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（７２．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６０（１Ｈ，ｓ），８．１５（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），６．２４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），５．４７（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．２，４．２Ｈｚ），５．２３－５．１７（１Ｈ，ｍ），４．７７－４．７３（２Ｈ，ｍ），４．５２－４．４４（２Ｈ，ｍ），４．３６－４．１９（３Ｈ，ｍ），４．１４－４．０２（３Ｈ，ｍ），３．４８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．３１－３．２６（２Ｈ，ｍ），２．９０－２．７４（２Ｈ，ｍ），２．０１－１．９３（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．７（ｓ），５４．７（ｓ）．

[0427] （工程８－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１３３ｍｇ：不純物含有）を用いて上記工程８－１と同様の手法で反応及び塩交換を行い、標題化合物（５５．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７２（１Ｈ，ｓ），８．２５（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ），５．４７－５．３８（２Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．２Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．４６－４．３７（２Ｈ，ｍ），４．３７－４．２９（３Ｈ，ｍ），４．２７－４．１８（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．０２（１Ｈ，ｍ），３．９２－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．４６（２Ｈ，ｍ），３．２８－３．２３（２Ｈ，ｍ），２．９３－２．８６（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９６（２Ｈ，ｍ）．

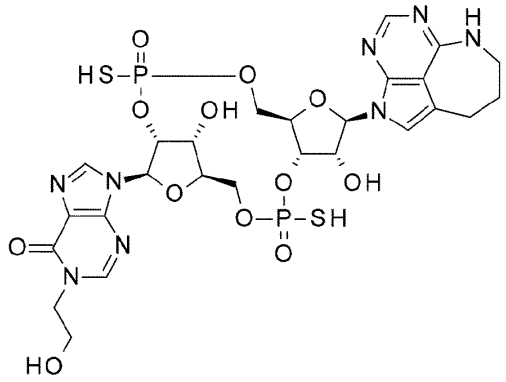
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．６（ｓ），６０．０（ｓ）．

[0428] 実施例６：ＣＤＮ６の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0429]

[化118]



6

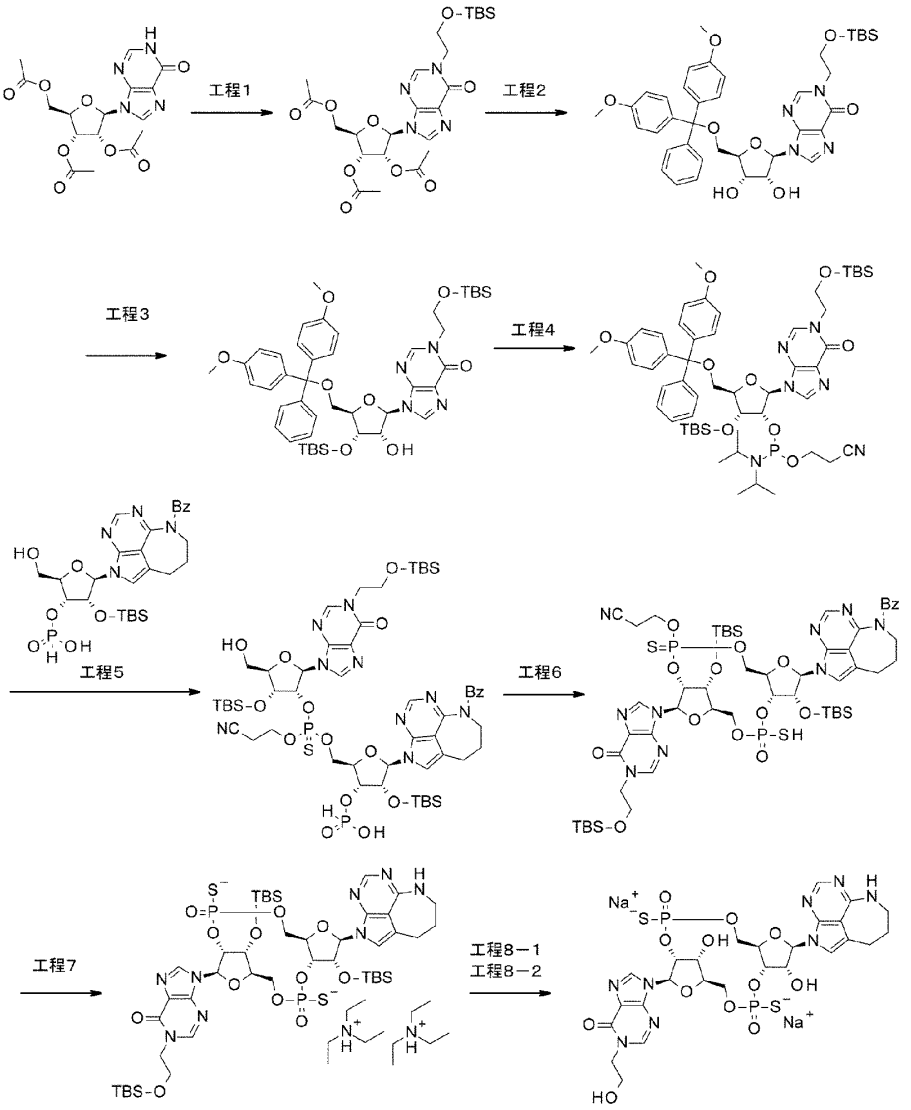
6a （ジアステレオマー1）

6b （ジアステレオマー2）

[0430] ［合成スキーム］

[0431]

[化119]



[0432] （工程１）

２’，３’，５’－トリ－Ｏ－アセチル－１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）イノシン

市販（Ａｒｋ　Ｐｈａｒｍ）の２’，３’，５’－トリ－Ｏ－アセチルイノシン（１０．０ｇ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）懸濁液に、２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エタン－１－オール（５．３７ｇ）とトリフェニルフォスフィン（７．６９ｇ）を加えた後、ジプ

ロパン－２－イル　（Ｅ）－ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（６．１０ｍＬ）を加え、室温で６時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／ジクロロメタン］で精製し、標題化合物をトリフェニルホスフィンオキシドとの混合物（１０．６ｇ）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０５（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），６．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．８６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，４．２Ｈｚ），４．４７－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．３８－４．３１（１Ｈ，ｍ），４．２２－４．１７（２Ｈ，ｍ），３．８９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），２．１５（３Ｈ，ｓ），２．１４（３Ｈ，ｓ），２．０８（３Ｈ，ｓ），０．８３（９Ｈ，ｓ），－０．０６（３Ｈ，ｓ），－０．０６（３Ｈ，ｓ）．

[0433]　（工程２）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）イノシン

上記工程１で得られた化合物（１０．６ｇ）を用いて、実施例５工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物をトリフェニルホスフィンオキシドとの混合物（７．２１ｇ）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０１（１Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．３５－７．３０（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．１７（７Ｈ，ｍ），６．８１－６．７６（４Ｈ，ｍ），５．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．１３（１Ｈ，ｂｒｓ），４．６８－４．６１（１Ｈ，ｍ），４．４３－４．３６（２Ｈ，ｍ），４．３１－４．２３（１Ｈ，ｍ），４．１５－４．０８（１Ｈ，ｍ），３．８９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．６Ｈｚ），３．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．６Ｈｚ），３．１０（１Ｈ，ｂｒｓ）

，０．８３（９Ｈ，ｓ），－０．０６（３Ｈ，ｓ），－０．０７（３Ｈ，ｓ）．

[0434] （工程３）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）イノシン

上記工程２で得られた化合物（７．２１ｇ）を用いて、実施例５工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．１７ｇ）と標題化合物の位置異性体である５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）イノシン（２．５５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９９（１Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．４３－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．３３－７．１９（７Ｈ，ｍ），６．８３－６．７７（４Ｈ，ｍ），５．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．５６－４．５０（２Ｈ，ｍ），４．３３－４．２５（１Ｈ，ｍ），４．１９－４．０２（２Ｈ，ｍ），３．８９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），３．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），３．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），０．８８（９Ｈ，ｓ），０．８２（９Ｈ，ｓ），０．０７（３Ｈ，ｓ），－０．０１（３Ｈ，ｓ），－０．０７（３Ｈ，ｓ），－０．０７（３Ｈ，ｓ）．

位置異性体（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９４（１Ｈ，ｓ），７．４６－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．２０（７Ｈ，ｍ），６．８５－６．７９（４Ｈ，ｍ），５．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ）

，４．８３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．３３－４．２９（１Ｈ，ｍ），４．２７－４．２４（１Ｈ，ｍ），４．２４－４．１２（２Ｈ，ｍ），３．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．０Ｈｚ），３．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．０Ｈｚ），２．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），０．８６（９Ｈ，ｓ），０．８３（９Ｈ，ｓ），０．０１（３Ｈ，ｓ），－０．０７（３Ｈ，ｓ），－０．０７（３Ｈ，ｓ），－０．１１（３Ｈ，ｓ）．

[0435] （工程４）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝イノシン

上記工程３で得られた化合物（２．１７ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．６５ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０３（０．５３Ｈ，ｓ），８．０１（０．４７Ｈ，ｓ），７．９７（０．５３Ｈ，ｓ），７．９３（０．４７Ｈ，ｓ），７．４５－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．１９（７Ｈ，ｍ），６．８３－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．１７（０．５３Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），６．０５（０．４７Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．８７－４．８０（０．４７Ｈ，ｍ），４．６４－４．５８（０．５３Ｈ，ｍ），４．４６－４．４０（１Ｈ，ｍ），４．３０－４．０５（３Ｈ，ｍ），３．９２－３．８７（２Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．８６－３．４０（５Ｈ，ｍ），３．３３－３．２４（１Ｈ，ｍ），２．５４（０．９４Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．４３（１．０６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），１．１６－１．０９（９Ｈ，ｍ），１．０１－０．９７（３Ｈ，ｍ），０．８３（４．

２３Ｈ，ｓ），０．８３（４．７７Ｈ，ｓ），０．８２（９Ｈ，ｓ），０．０７（１．４１Ｈ，ｓ），０．０４（１．５９Ｈ，ｓ），－０．０２（３Ｈ，ｓ），－０．０７（１．４１Ｈ，ｓ），－０．０８（１．５９Ｈ，ｓ），－０．０８（３Ｈ，ｓ）．

[0436] （工程５）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：９３５ｍｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程４で得られた化合物（９５０ｍｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行った。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0437] （工程６）

３－（｛（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－［１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－１０－イル｝オキシ）プロパンニトリル

上記工程５で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４９４ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[0438] （工程７）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－［１－（２－｛［ｔｅｒｔ－

ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程６で得られた化合物（４９４ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（８８．５ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（７０．７ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００３（Ｍ－C_6H_{15}Ｓｉ＋２Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００３（Ｍ－C_6H_{15}Ｓｉ＋２Ｈ）$^{+}$.

[0439] （工程８－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー１）（８８．５ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得

た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２５．７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６３（１Ｈ，ｓ），８．２２（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．３０－６．２４（２Ｈ，ｍ），５．４６－５．３７（１Ｈ，ｍ），５．２３－５．１５（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．７９（１Ｈ，ｍ），４．７８－４．７４（１Ｈ，ｍ），４．５３－４．４２（２Ｈ，ｍ），４．３５－４．１６（３Ｈ，ｍ），４．１６－３．９７（３Ｈ，ｍ），３．８３－３．７８（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．８８－２．８１（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９５（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．８（ｓ），５４．４（ｓ）．

[0440] （工程８－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー２）（７０．７ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル、アセトニトリル：５％－２５％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール、メタノール：１５％－７０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１７．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７２（１Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．３０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．６，７．６Ｈｚ），５．４８－５．３９（２Ｈ，ｍ），４．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．２Ｈｚ），４．５１－４．２８（５Ｈ，ｍ），４．２６－４．１３（２Ｈ，ｍ），４．０６－４．００（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．８５－３．８０（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９４－２．８８（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

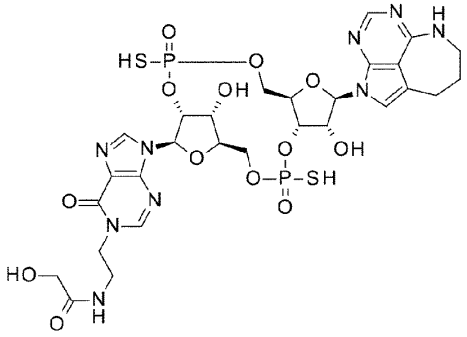
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．９（ｓ），６０．０（ｓ）．

[0441] 実施例７：ＣＤＮ７の合成

Ｎ－（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタ

ヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）－２－ヒドロキシアセトアミド

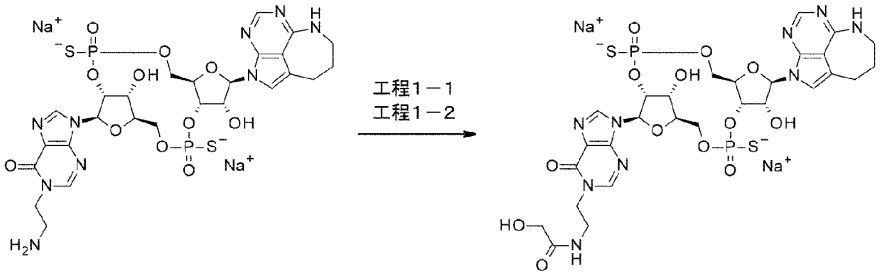
[0442] [化120]



7
7a（ジアステレオマー1）
7b（ジアステレオマー2）

[0443] ［合成スキーム］

[0444] [化121]



[0445] （工程１－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－｛１－［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジ

ホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）
（ジアステレオマー１）

実施例５工程８－１で得られた化合物（１０．０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（８μＬ）と１－［（ヒドロキシアセチル）オキシ］ピロリジン－２，５－ジオン（５．３ｍｇ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液で希釈し、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：０％－３０％（０分－４０分）］で精製した。得られた化合物（トリエチルアミン塩）を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１０．５ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５７（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），６．２４－６．１９（１Ｈ，ｍ），５．５７－５．４９（１Ｈ，ｍ），５．２６－５．１８（１Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．７６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ），４．５１－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．３５－４．１７（３Ｈ，ｍ），４．１１－３．９５（３Ｈ，ｍ），３．９１（２Ｈ，ｓ），３．６２－３．５５（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４５（２Ｈ，ｍ），２．８９－２．６５（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．９１（２Ｈ，ｍ）．
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．６（ｓ），５４．３（ｓ）．

[0446] （工程１－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－｛１－［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒド

ロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

実施例５工程８－２で得られた化合物（３０．０ｍｇ）を用いて、上記工程１－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］。

[0447] 得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２３．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６９（１Ｈ，ｓ），８．１４（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．４９－５．４０（２Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．８Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．４６－４．２８（４Ｈ，ｍ），４．２２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．０６－４．００（１Ｈ，ｍ），３．９４（２Ｈ，ｓ），３．９２－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．５５（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９２－２．８６（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９６（２Ｈ，ｍ）．

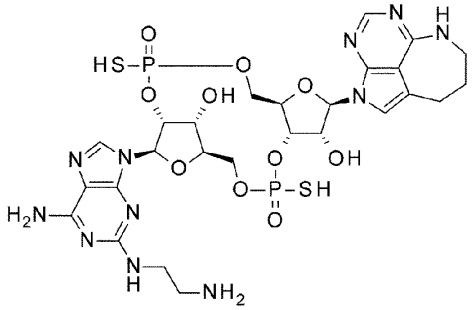
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．７（ｓ），５９．９（ｓ）．

[0448] 実施例８：ＣＤＮ８の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７

－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0449] [化122]



８

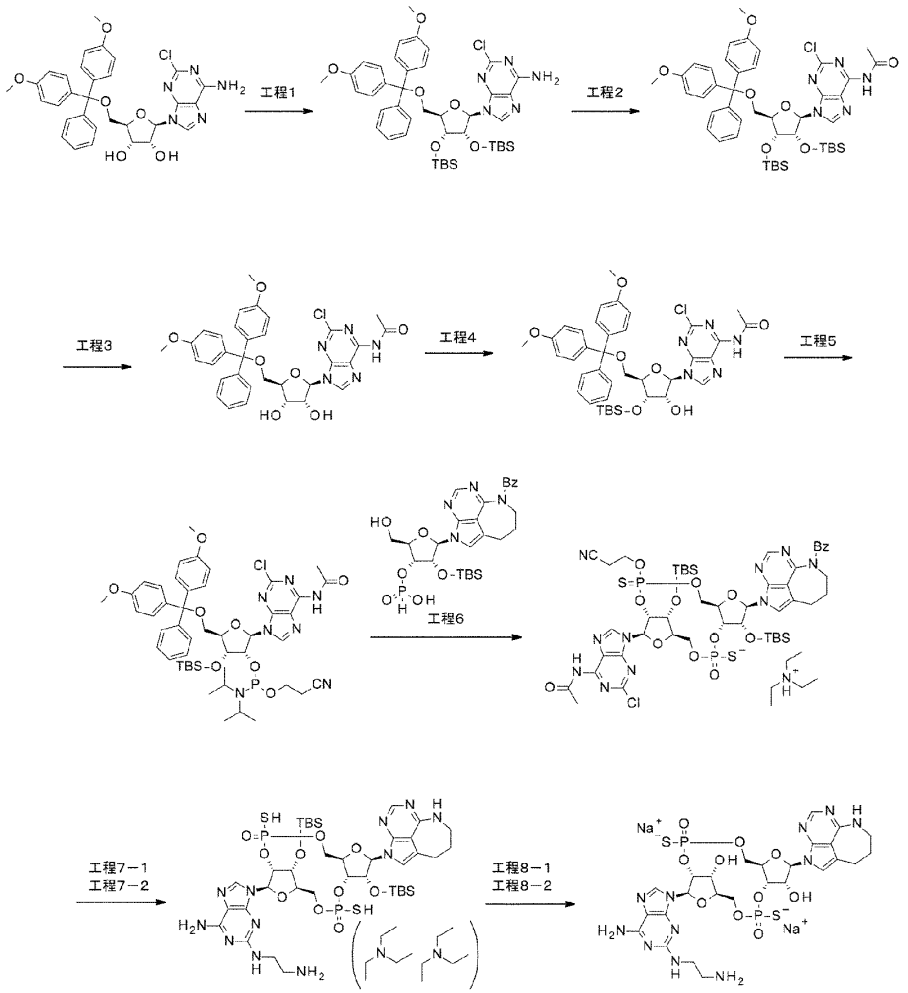
８ａ（ジアステレオマー１）

８ｂ（ジアステレオマー２）

[0450] ［合成スキーム］

[0451]

[化123]



[0452] （工程１）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’，３’－ビス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２－クロロアデノシン

文献既知（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８９，３２，１１３５－１１４０）の５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－クロロアデノシン（２９．１ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（１４５ｍＬ）溶液に、イミダゾール（１６．４ｇ）とｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（１８．２ｇ）を加え、室温で１８時間攪拌した。反応液に水

を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（３４．９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０２（１Ｈ，ｓ），７．４７－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．３２（４Ｈ，ｍ），７．３１－７．１８（３Ｈ，ｍ），６．８４－６．７９（４Ｈ，ｍ），５．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．７２（２Ｈ，ｂｒｓ），４．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．５，２．３Ｈｚ），４．２５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．３Ｈｚ），４．２１（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），３．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），０．８４（９Ｈ，ｓ），０．８２（９Ｈ，ｓ），０．０４（３Ｈ，ｓ），－０．０１（３Ｈ，ｓ），－０．０２（３Ｈ，ｓ），－０．１７（３Ｈ，ｓ）．

[0453] （工程２）

Ｎ－アセチル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’，３’－ビス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２－クロロアデノシン

上記工程１で得られた化合物（３４．９ｇ）のピリジン（２１０ｍＬ）溶液に、無水酢酸（１４０ｍＬ）と４－ジメチルアミノピリジン（５１５ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、室温で２１時間攪拌した。反応液をジクロロメタン（１００ｍＬ）で希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物にジクロロメタン（２１０ｍＬ）とモルホリン（７．３０ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫

酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（４５．４ｇ：不純物含有）を得た。得られた化合物はそれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．９５（１Ｈ，ｂｒｓ），８．２２（１Ｈ，ｓ），７．４５－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．３４－７．２０（７Ｈ，ｍ），６．８２（４Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝９．４，２．７Ｈｚ），５．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．７２－４．６９（１Ｈ，ｍ），４．２３（２Ｈ，ｂｒｓ），３．７９（６Ｈ，ｓ），３．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），３．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．６Ｈｚ），２．７３（３Ｈ，ｓ），０．８３（９Ｈ，ｓ），０．８２（９Ｈ，ｓ），０．０４（３Ｈ，ｓ），０．００（３Ｈ，ｓ），－０．０３（３Ｈ，ｓ），－０．１８（３Ｈ，ｓ）．

[0454] （工程３）

Ｎ－アセチル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－クロロアデノシン

上記工程２で得られた化合物（４５．４ｇ：不純物含有）のテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１．０Ｍ，１００ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／アセトン／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（２３．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．７１（１Ｈ，ｂｒｓ），８．１６（１Ｈ，ｓ），７．２８－７．１６（９Ｈ，ｍ），６．７８－６．７３（４Ｈ，ｍ），５．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．８６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，２．７Ｈｚ），４．３９

（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７７（３Ｈ，ｓ），３．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），３．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．３Ｈｚ），２．６６（３Ｈ，ｓ）．

[0455] （工程４）

Ｎ－アセチル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２－クロロアデノシン

上記工程３で得られた化合物（２３．０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１７８ｍＬ）溶液に、イミダゾール（５．９４ｇ）とｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（６．４４ｇ）を加え、窒素雰囲気下、室温で１８時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（９．０１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），８．１４（１Ｈ，ｓ），７．３８－７．３５（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．１８（７Ｈ，ｍ），６．８０－６．７６（４Ｈ，ｍ），５．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．７１－４．６６（２Ｈ，ｍ），４．１７－４．１４（１Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．３Ｈｚ），３．２９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），３．０２（１Ｈ，ｄ、Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．６７（３Ｈ，ｓ），０．８９（９Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ），０．０２（３Ｈ，ｓ）．

[0456] （工程５）

Ｎ－アセチル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２－クロロ－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン

上記工程４で得られた化合物（９．０１ｇ）を用いて、実施例１工程６と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１０．６ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６５：３５）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４０（１Ｈ，ｂｒｓ），８．３１（０．３５Ｈ，ｓ），８．２５（０．６５Ｈ，ｓ），７．３８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．２９－７．１９（７Ｈ，ｍ），６．８０（４Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．４Ｈｚ），６．２７（０．３５Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），６．１３（０．６５Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．８８－４．８３（０．６５Ｈ，ｍ），４．６９－４．６５（０．３５Ｈ，ｍ），４．５６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．２３－４．１７（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．７８（１Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．６４－３．５４（４Ｈ，ｍ），３．３３－３．２８（１Ｈ，ｍ），２．６７（３Ｈ，ｓ），２．５６（１．３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．５２（０．７Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．１６（２．１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．１４（３．９Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．１２（３．９Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．０２（２．１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８３（５．９Ｈ，ｓ），０．８２（３．１Ｈ，ｓ），０．１０（１．９Ｈ，ｓ），０．０７（１．１Ｈ，ｓ），０．０１Ｈ（３Ｈ，ｓ）．

[0457] （工程６）

Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アセトアミド－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－チオラート

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：２．０６ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程５で得られた化合物（１．９８ｇ）を用いて、実施例１工程８及び実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１８０ｍｇ）とジアステレオマー２（１６７ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：９．１０（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｓ），７．４０－７．３６（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．２３（４Ｈ，ｍ），６．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），５．６７－５．６０（１Ｈ，ｍ），５．０９－５．０４（１Ｈ，ｍ），４．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．５０－４．２９（８Ｈ，ｍ），４．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．５Ｈｚ），３．９１－３．８３（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．４５（１Ｈ，ｍ），３．１７（６Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．４５－２．４２（２Ｈ，ｍ），２．４２（３Ｈ，ｓ），２．２８－２．２３（２Ｈ，ｍ），１．２９（９Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０１（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．２９（３Ｈ，ｓ），０．２８（３Ｈ，ｓ），０．２５（３Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ）．

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0458] （工程７－１）

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１

０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（４９．６ｍｇ）のメタノール（１．２８ｍＬ）溶液に、エチレンジアミン（２５６μＬ）を加え、６０℃で２時間攪拌した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて１２０℃で２時間反応させた。分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：４０％－７０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物を（３７．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２７（１Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｓ），７．１６（１Ｈ，ｓ），６．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），６．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．４１－５．３５（１Ｈ，ｍ），５．１２－５．０８（１Ｈ，ｍ），４．８６－４．８０（２Ｈ，ｍ），４．６９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．５１－４．４５（１Ｈ，ｍ），４．２９－４．２３（２Ｈ，ｍ），４．１１－４．０３（２Ｈ，ｍ），３．５１－３．４４（４Ｈ，ｍ），３．１３－３．０４（２Ｈ，ｍ），２．８０－２．７６（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．９２（２Ｈ，ｍ），０．９９（９Ｈ，ｓ），０．８４（９Ｈ，ｓ），０．３２（３Ｈ，ｓ），０．２９（３Ｈ，ｓ），０．２４（３Ｈ，ｓ），０．０７（３Ｈ，ｓ）．

[0459] （工程７－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，

１０－ビス（チオラート）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（５０．０ｍｇ：不純物含有）のメタノール（１．２９ｍＬ）溶液に、エチレンジアミン（２５．８μＬ）を加え、６０℃で２時間攪拌した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて１２０℃で２時間反応させた。分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３０％－５０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物を（２３．７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．１６（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｓ），７．０８（１Ｈ，ｓ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５１－５．４８（１Ｈ，ｍ），５．３０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．１３－５．０６（１Ｈ，ｍ），４．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．６６－４．５５（２Ｈ，ｍ），４．２４（１Ｈ，ｓ），４．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．５Ｈｚ），３．８９－３．８３（１Ｈ，ｍ），３．６９－３．６１（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．３３（４Ｈ，ｍ），３．１２－３．０１（１４Ｈ，ｍ），２．８９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．０３－１．９６（２Ｈ，ｍ），１．２５（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），０．９９（９Ｈ，ｓ），０．７４（９Ｈ，ｓ），０．２７（６Ｈ，ｓ），０．１８（３Ｈ，ｓ），－０．０８（３Ｈ，ｓ）．

[0460] （工程８－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，

１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程７－１で得られた化合物（３７．２ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－２０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

[0461] 得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１６．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２１（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．０７（１Ｈ，ｓ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），６．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５１－５．４１（１Ｈ，ｍ），５．１６－５．１１（１Ｈ，ｍ），４．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．７３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．５０－４．４５（２Ｈ，ｍ），４．３５－４．２９（２Ｈ，ｍ），４．１６－４．０４（２Ｈ，ｍ），３．５０－３．４２（４Ｈ，ｍ），３．１７－３．０５（２Ｈ，ｍ），２．８２－２．６６（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９２（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．９（ｓ），５４．２（ｓ）．

[0462] （工程８－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，

１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程７－２で得られた化合物（２３．７ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－２０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

[0463] 得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１４．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１５（１Ｈ，ｓ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．４５－５．３３（２Ｈ，ｍ），４．７５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．７，４．５Ｈｚ），４．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．４７－４．３０（４Ｈ，ｍ），４．１７－４．１３（１Ｈ，ｂｒｍ），３．９４－３．８９（１Ｈ，ｍ），３．６９－３．５９（１Ｈ，ｂｒｍ），３．５１－３．４４（３Ｈ，ｍ），３．２１－３．０７（２Ｈ，ｍ），２．８８－２．８５（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

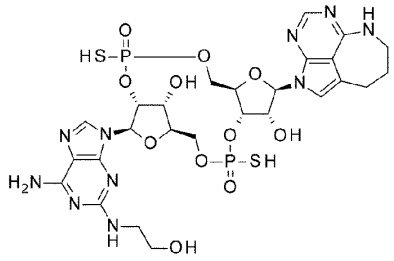
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．２（ｓ），５９．８（ｓ）．

[0464] 実施例９：ＣＤＮ９の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，

６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

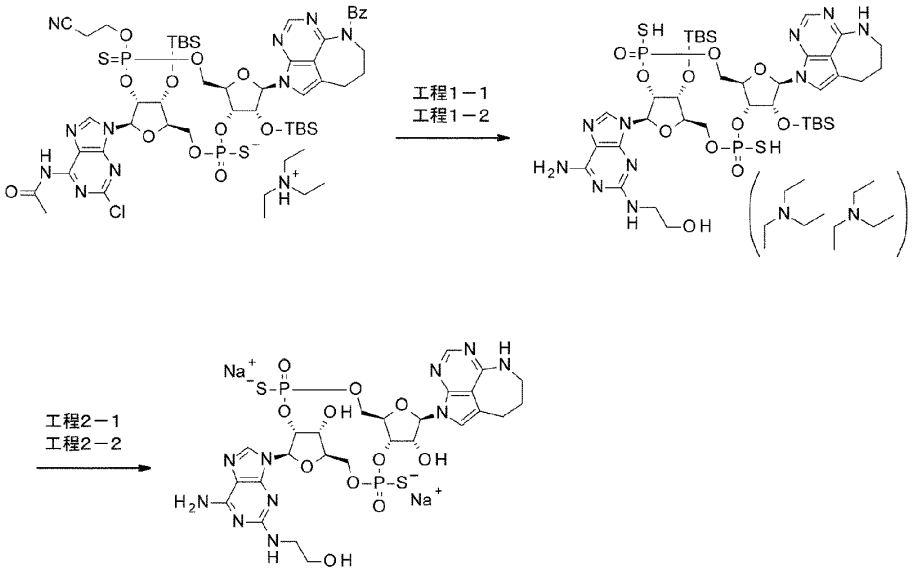
[0465] [化124]



9
9a（ジアステレオマー1）
9b（ジアステレオマー2）

[0466] ［合成スキーム］

[0467] [化125]



[0468] （工程１－１）

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－

テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

実施例８工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（５０．１ｍｇ）のメタノール（１．２９ｍＬ）溶液に、２－アミノエタノール（２５８μＬ）を加え、６０℃で２時間攪拌した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて１２０℃で２時間反応させた。分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－６０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（３９．４ｍｇ）をエタノールアミン由来の化合物を含む混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３２（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．１６（１Ｈ，ｓ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．４４－５．３８（１Ｈ，ｍ），５．１９－５．１４（１Ｈ，ｍ），４．９８－４．８３（２Ｈ，ｍ），４．７８－４．７５（１Ｈ，ｍ），４．４５－４．３９（１Ｈ，ｍ），４．２８－４．２２（１Ｈ，ｍ），４．１８（１Ｈ，ｓ），４．１３－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．０４－３．９９（１Ｈ，ｍ），３．６７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），３．５１－３．４２（４Ｈ，ｍ），２．８６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．０４－１．９８（２Ｈ，ｍ），０．９８（９Ｈ，ｓ），０．８２（９Ｈ，ｓ），０．３１（３Ｈ，ｓ），０．２７（３Ｈ，ｓ），０．２２（３Ｈ，ｓ），０．０５（３Ｈ，ｓ）.

[0469] （工程１－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオ

キソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例８工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（４９．３ｍｇ：不純物含有）のメタノール（１．２７ｍＬ）溶液に、２－アミノエタノール（２５４μＬ）を加え、６０℃で２時間攪拌した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて１２０℃で３時間反応させた。分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－６０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物を（２６．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２５（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．５９－５．５３（１Ｈ，ｍ），５．４１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），５．２１－５．１４（１Ｈ，ｍ），５．０２－４．９５（２Ｈ，ｍ），４．７０－４．６１（２Ｈ，ｍ），４．１８（１Ｈ，ｓ），４．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．８Ｈｚ），３．９１－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．７５－３．６９（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４３（４Ｈ，ｍ），３．１４（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．９３－２．９１（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９９（２Ｈ，ｍ），１．２８（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），０．９９（９Ｈ，ｓ），０．７５（９Ｈ，ｓ），０．２７（６Ｈ，ｓ），０．２１（３Ｈ，ｓ），－０．０５（３Ｈ，ｓ）．

[0470] （工程２－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］

－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１－１で得られた混合物（３９．４ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－２０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１６．８ｍｇ）を得た

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２５（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），６．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．４９－５．４２（１Ｈ，ｍ），５．２１－５．１６（１Ｈ，ｍ），４．８７－４．８５（１Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．５０－４．３５（３Ｈ，ｍ），４．３１（１Ｈ，ｓ），４．１２－４．１０（２Ｈ，ｍ），３．６４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），３．５１－３．３８（４Ｈ，ｍ），２．８５－２．７０（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．９４（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．８（ｓ），５３．９（ｓ）．

[0471] （工程２－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］

－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１－２で得られた化合物（２６．１ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－２０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１８．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３５（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１７（１Ｈ，ｓ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．４９－５．４１（２Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．５１－４．２６（５Ｈ，ｍ），４．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），３．９４－３．８９（１Ｈ，ｍ），３．６７（２Ｈ，５，Ｊ＝５．７Ｈｚ），３．５３－３．３９（４Ｈ，ｍ），２．８９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．０３－１．９９（２Ｈ，ｍ）．

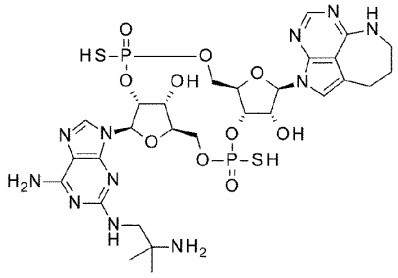
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．８（ｓ），６０．３（ｓ）．

[0472] 実施例１０：ＣＤＮ１０の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノ－２－メチルプロピル）アミノ］－９

Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

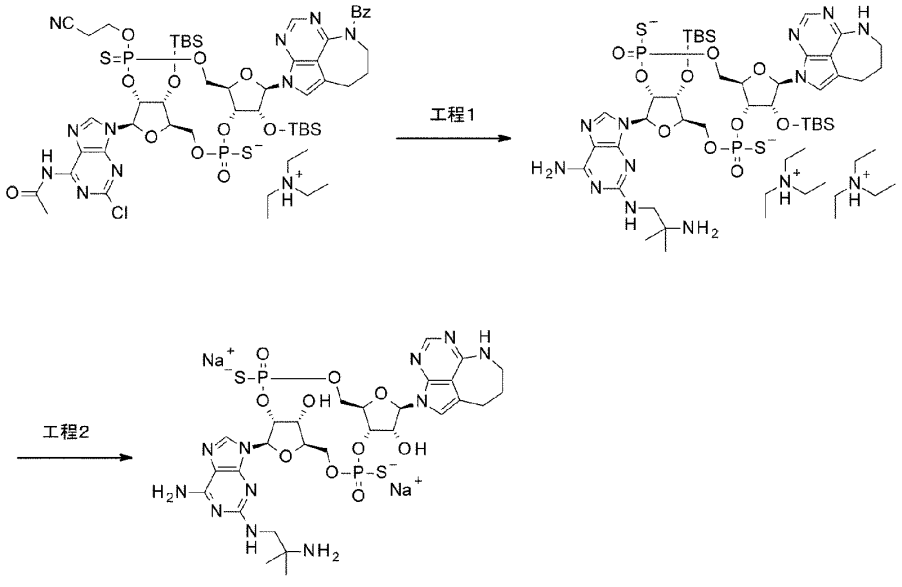
[0473] [化126]



10
10a（ジアステレオマー1）

[0474] ［合成スキーム］

[0475] [化127]



[0476] （工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノ－２－メチルプロピル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例８工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（４１．０ｍｇ）のメタノール（１．１０ｍＬ）溶液に、１，２－ジアミノ－２－メチルプロパン（２１０μＬ）を加え、６０℃で２時間攪拌した後、マイクロウェーブ反応装置を使用し１２０℃で６時間反応させた。分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－６０％（０分－３０分）］で簡易精製し、標題化合物を（１６．３ｍｇ：不純物含有）を得た。得られた化合物はそれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0477]　（工程２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノ－２－メチルプロピル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１で得られた化合物（１６．３ｍｇ：不純物含有）を用いて、実

施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍM酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－２５％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（６．４ｍｇ）を得た

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２８（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．０５（１Ｈ，ｓ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），６．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．４１－５．２７（１Ｈ，ｍ），５．１３－５．０８（１Ｈ，ｍ），４．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．７３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．５０－４．４４（２Ｈ，ｍ），４．３６－４．３１（２Ｈ，ｍ），４．１６－４．００（２Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．３，３．３Ｈｚ），３．３１－３．２５（２Ｈ，ｍ），２．８４－２．７０（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９１（２Ｈ，ｍ），１．３４（３Ｈ，ｓ），１．３０（３Ｈ，ｓ）．

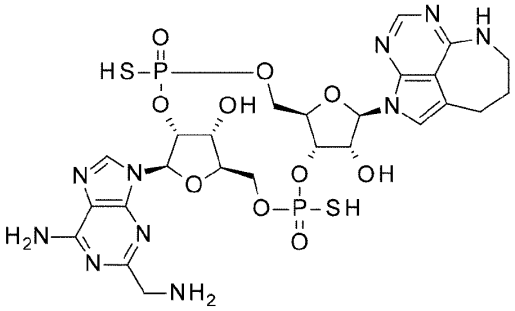
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．９（ｓ），５４．５（ｓ）．

[0478] 実施例１１：ＣＤＮ１１の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（アミノメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0479]

[化128]

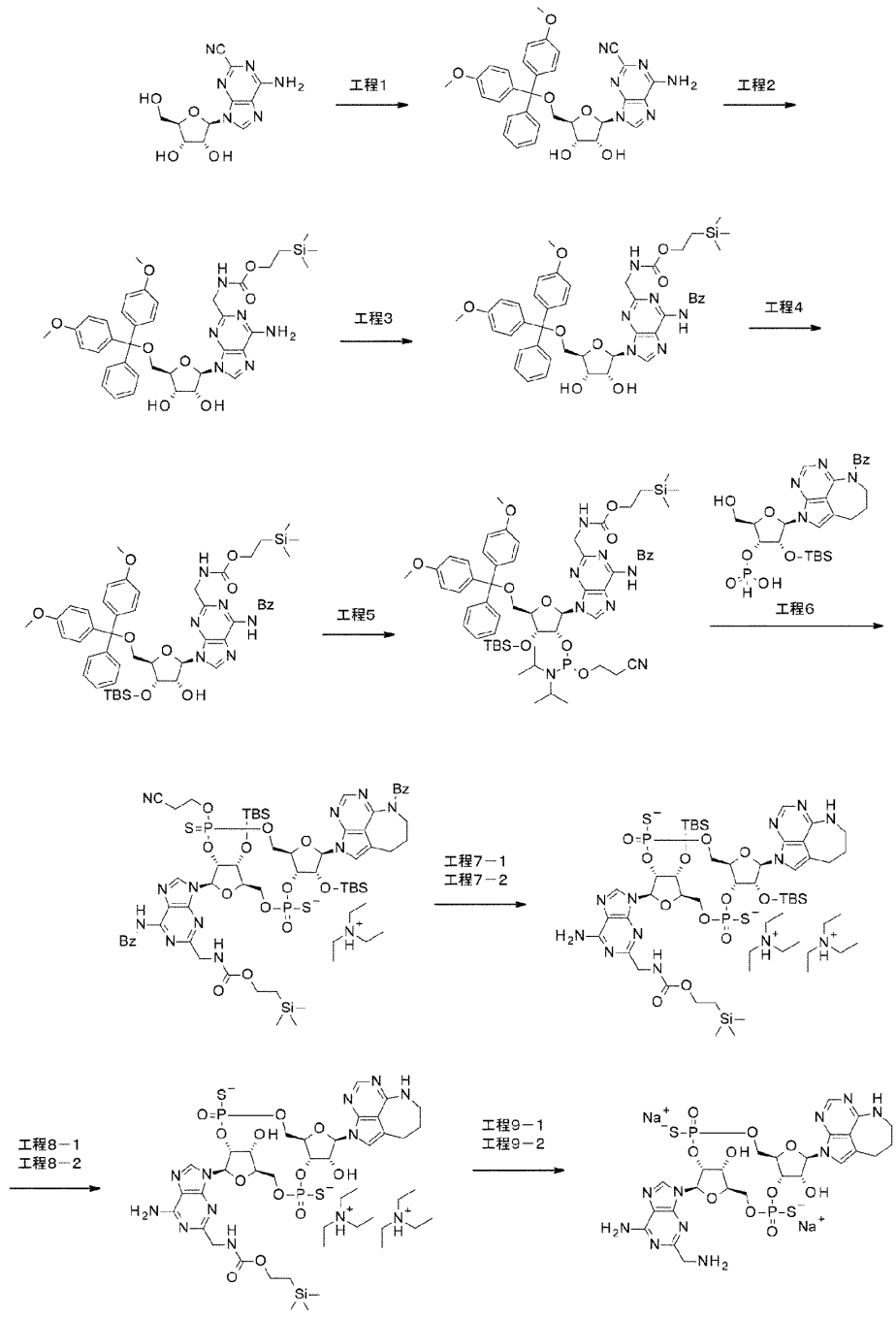


11
11a（ジアステレオマー1）
11b（ジアステレオマー2）

[0480] ［合成スキーム］

[0481]

[化129]



[0482] （工程１）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－シアノアデノシン

文献既知（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９８９，１１１，８５０２－８５０４）の２－シアノアデノシン（４４０ｍｇ）のピリジン（８．００ｍＬ）溶液に４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（６４２ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、室温で４時間攪拌した。反応液にメタノール（１０ｍＬ）を加えて反応を停止した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（５２８ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．２１（１Ｈ，ｓ），７．３１－７．１７（９Ｈ，ｍ），６．７９－６．７０（４Ｈ，ｍ），５．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．８６（２Ｈ，ｂｒｓ），４．８６（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．４８－４．４５（１Ｈ，ｍ），４．４１（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），３．７９（６Ｈ，ｓ），３．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），３．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．３Ｈｚ），２．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ）．

[0483] （工程２）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－［（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）メチル］アデノシン

上記工程１で得られた化合物（１４．３ｇ）のテトラヒドロフラン（５００ｍＬ）溶液に水素化リチウムアルミニウムのテトラヒドロフラン溶液（約２．５Ｍ，２９．０ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、４０℃で２時間攪拌した。反応液を氷冷して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４５０ｍＬ）を加え１０分間攪拌した後、１－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝オキシ）ピロリジン－２，５－ジオン（２５．０ｇ）を加え、室温で１８時間反応させた。飽和ロッシェル塩水溶液を加え、２．５時間攪拌した後、ジクロロメタン／メタノールの混合液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１０．８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０１（１Ｈ，ｓ），７．２６－７．１５（９Ｈ，ｍ），６．７５－６．７１（４Ｈ，ｍ），６．３７（１Ｈ，ｂｒｓ），５．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），５．６７（２Ｈ，ｂｒｓ），５．５９（１Ｈ，ｂｒｓ），４．７７－４．７４（１Ｈ，ｍ），４．４６－４．３７（４Ｈ，ｍ），４．２１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．３Ｈｚ），３．２５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．３Ｈｚ），３．１６（１Ｈ，ｂｒｓ），１．０３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），０．０５（９Ｈ，ｓ）．

[0484] （工程３）

Ｎ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－［（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）メチル］アデノシン

上記工程２で得られた化合物（１０．８ｇ）のピリジン（７０．０ｍＬ）溶液にクロロトリメチルシラン（１５．０ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、室温で２時間攪拌した。反応液に塩化ベンゾイル（８．４４ｍＬ）を加え、更に２時間攪拌した。反応液を０℃まで冷却し、水（２１．０ｍＬ）を加えて１０分間攪拌した後、２８％アンモニア水（３１．４ｍＬ）を加えて同温度で更に２０分間攪拌した。室温まで昇温して更に３時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに懸濁させ、固体を濾去した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（９．４７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．５４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．１７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），７．９１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６６－７．５２

（３Ｈ，ｍ），７．３５－７．１０（９Ｈ，ｍ），６．７５（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．４５（１Ｈ，ｂｒｓ），６．２３（１Ｈ，ｂｒｓ），６．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），４．７０－４．６５（２Ｈ，ｍ），４．４５－４．１９（５Ｈ，ｍ），３．７３（６Ｈ，ｓ），３．３８－３．３２（２Ｈ，ｍ），２．６５（１Ｈ，ｂｒｓ），１．０５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），０．００（９Ｈ，ｓ）．

[0485] （工程４）

Ｎ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２－［（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）メチル］アデノシン

上記工程３で得られた化合物（９．４７ｇ）を用いて、実施例８工程４と同様の手法により標題化合物（３．１３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．８７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．２４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．６４－７．５１（３Ｈ，ｍ），７．４０－７．１８（９Ｈ，ｍ），６．８１－６．７７（４Ｈ，ｍ），６．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．８５（１Ｈ，ｂｒｓ），４．７０－４．５２（４Ｈ，ｍ），４．２３－４．１７（３Ｈ，ｍ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．０Ｈｚ），３．２９（１Ｈ，ｄｄ、Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），３．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．０６－１．０２（２Ｈ，ｍ），０．８９（９Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ），０．０５（９Ｈ，ｓ），０．０１（３Ｈ，ｓ）．

[0486] （工程５）

Ｎ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファ

ニル｝－２－［（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）メチル］アデノシン

上記工程４で得られた化合物（１．４９ｇ）のジクロロメタン（１５．５ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．５８mL）と２－シアノエチルＮ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト（１．０４mL）を加え、窒素雰囲気下、室温で２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］及びＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［アセトニトリル：１００％］で精製し、標題化合物（１．３９ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６：４）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８４（１Ｈ，ｓ），８．３３（０．６Ｈ，ｓ），８．２８（０．４Ｈ，ｓ），８．０２－７．９９（２Ｈ，ｍ），７．６４－７．５９（１Ｈ，ｍ），７．５５－７．５１（２Ｈ，ｍ），７．４２－７．２０（９Ｈ，ｍ），６．８２－６．７９（４Ｈ，ｍ），６．３０（０．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），６．２５（０．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），５．９５－５．８８（１Ｈ，ｍ），４．８９－４．７７（１Ｈ，ｍ），４．６０－４．５８（２Ｈ，ｍ），４．５１－４．４５（１Ｈ，ｍ），４．２５－４．１８（３Ｈ，ｍ），３．８６－３．４６（５Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．３５－３．２９（１Ｈ，ｍ），２．５３（１．２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．３８（０．８Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．１６－０．９８（１４Ｈ，ｍ），０．８５（３．６Ｈ，ｓ），０．８４（５．４Ｈ，ｓ），０．１０（１．８Ｈ，ｓ），０．０８（１．２Ｈ，ｓ），０．０５（９Ｈ，ｓ），０．０１（１．２Ｈ，ｓ）．－０．０１（１．８Ｈ，ｓ）．

[0487] （工程６）

Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－ベンズアミド－２－［（｛［

２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）メチル］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－チオラート

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：１．９４ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程５で得られた化合物（２．１９ｇ）を用いて、実施例１工程８及び実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１３８ｍｇ）とジアステレオマー２（８２．８ｍｇ）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：９．０８（１Ｈ，ｓ），８．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．９８（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．５７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．３７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．２８－７．２２（４Ｈ，ｍ），６．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），５．６６－５．５９（１Ｈ，ｍ），５．０７－５．０２（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．８３（１Ｈ，ｍ），４．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．５８－４．０８（１２Ｈ，ｍ），３．８８－３．７８（１Ｈ，ｍ），３．４９－３．３８（１Ｈ，ｍ），３．２１（６Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０５－３．００（２Ｈ，ｍ），２．４９－２．４０（１Ｈ，ｍ），２．３４－２．２６（１Ｈ，ｍ），２．０９－２．０３（２Ｈ，ｍ），１．３１（９Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．２１－１．０９（２Ｈ，ｍ），１．０２（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．３０（３Ｈ，ｓ），０．２９（３Ｈ，ｓ），０．２６（３Ｈ，ｓ），０．１２（３Ｈ，ｓ），０．０５（９Ｈ，ｓ）

.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．９１（１Ｈ，ｓ），８．１０－８．０７（２Ｈ，ｍ），７．９４（１Ｈ，ｓ），７．６７－７．６３（１Ｈ，ｍ），７．５９－７．５４（２Ｈ，ｍ），７．４１－７．２０（６Ｈ，ｍ），６．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．３６－５．３０（１Ｈ，ｍ），３．２０（６Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０４－３．００（２Ｈ，ｍ），２．８５－２．７５（２Ｈ，ｍ），２．２３－２．１３（２Ｈ，ｍ），１．３０（９Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０３（９Ｈ，ｓ），０．７９（９Ｈ，ｓ），０．０５（９Ｈ，ｓ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0488] （工程７－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）メチル］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（４２．３ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２５．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７２（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｓ），７．２６（１Ｈ，ｓ），６．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．

２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．４２－５．３６（１Ｈ，ｍ），５．２０－５．１５（１Ｈ，ｍ），４．９１－４．８７（２Ｈ，ｍ），４．８０－４．７８（１Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），４．３６－４．２８（３Ｈ，ｍ），４．２０－４．１５（３Ｈ，ｍ），４．０９－３．９９（２Ｈ，ｍ），３．５１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），３．１３（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．８５（２Ｈ，ｂｒｓ），２．０１－１．９７（２Ｈ，ｍ），１．２５（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０７－１．００（２Ｈ，ｍ），１．００（９Ｈ，ｓ），０．８２（９Ｈ，ｓ），０．３２（３Ｈ，ｓ），０．２８（３Ｈ，ｓ），０．２５（３Ｈ，ｓ），０．０７（１２Ｈ，ｓ）．

[0489] （工程７－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）メチル］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（８２．８ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４５．２ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６１（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．０８（１Ｈ，ｓ），６．３４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，４．５Ｈｚ），５．４２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），５．２４－５．１７（１Ｈ，ｍ），５．００－４．９５（２Ｈ，ｍ），４．６９－４．５７（２Ｈ，ｍ），４．３６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝

１７．８Ｈｚ），４．２２－４．１５（３Ｈ，ｍ），４．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．１Ｈｚ），３．９０－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．５１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），３．１７（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．９２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．０４－１．９９（２Ｈ，ｍ），１．２９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０７－０．９８（２Ｈ，ｍ），１．００（９Ｈ，ｓ），０．７４（９Ｈ，ｓ），０．２８（３Ｈ，ｓ），０．２８（３Ｈ，ｓ），０．２１（３Ｈ，ｓ），０．０７（９Ｈ，ｓ），－０．０６（３Ｈ，ｓ）．

[0490] （工程８－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）メチル］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程７－１で得られた化合物（２５．９ｍｇ）にトリエチルアミン三フッ化水素酸塩（７００μＬ）を加え、５５℃で２時間攪拌した。室温下、反応液に氷冷した１Ｍ炭酸トリエチルアンモニウム水溶液（３．５ｍＬ）とトリエチルアミン（１．１０ｍＬ）の混合液を加え、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－４０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（１９．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７１（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），６．

２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），５．３８－５．３３（１Ｈ，ｍ），５．１８－５．１３（１Ｈ，ｍ），４．８４－４．８０（２Ｈ，ｍ），４．５０－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．３５－４．４０（４Ｈ，ｍ），４．２１－４．１６（２Ｈ，ｍ），４．０７－４．００（２Ｈ，ｍ），３．５１－３．４９（２Ｈ，ｍ），３．０７（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．８５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．０２－１．９７（２Ｈ，ｍ），１．２３（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．０７（９Ｈ，ｓ）．

[0491] （工程８－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）メチル］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程７－２で得られた化合物（４５．２ｍｇ）を用いて、上記工程８－１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３７．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７５（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．５１－５．４２（２Ｈ，ｍ），４．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．８Ｈｚ），４．５１－４．２８（７Ｈ，ｍ），４．１８（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．３，２．６Ｈｚ），４．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），３．９２－３．８７（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．４７（２Ｈ，ｍ），３．１３（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２

．９３－２．９０（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９８（２Ｈ，ｍ），１．２７（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０６－０．９９（２Ｈ，ｍ），０．０６（９Ｈ，ｓ）．

[0492] （工程９－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（アミノメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程８－１で得られた化合物（１９．１ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５７６μＬ）溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１Ｍ，２８８μＬ）を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：０％－３０％（０分－４０分）］及びＳｅｐ－Ｐａｋ（登録商標） Ｃ１８［水／アセトニトリル］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（８．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．４８（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．０４（１Ｈ，ｓ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），６．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．９８－５．９３（１Ｈ，ｍ），５

．０４－４．９９（１Ｈ，ｍ），４．８１－４．７９（２Ｈ，ｍ），４．４５－４．３９（２Ｈ，ｍ），４．３１－４．２７（２Ｈ，ｍ），４．１２－３．９９（４Ｈ，ｍ），３．５４－３．４４（２Ｈ，ｍ），２．８８－２．８５（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．６，５５．５．

[0493] （工程９－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（アミノメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程８－２で得られた化合物（３７．１ｍｇ）を用いて、上記工程９－１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１２．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

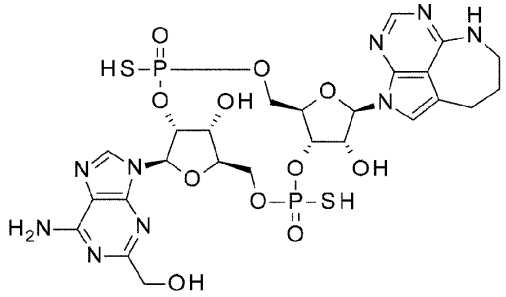
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６１（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６１－５．５５（１Ｈ，ｍ），５．３８－５．３５（１Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．４８－４．２８（４Ｈ，ｍ），４．１３（２Ｈ，ｓ），４．０８－４．０４（１Ｈ，ｍ），３．９４－３．９０（１Ｈ，ｍ），３．５２－３．４９（２Ｈ，ｍ），２．９０－２．８８（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９８（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．２（ｓ），６０．０（ｓ）．

[0494] 実施例１２：ＣＤＮ１２の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0495] [化130]

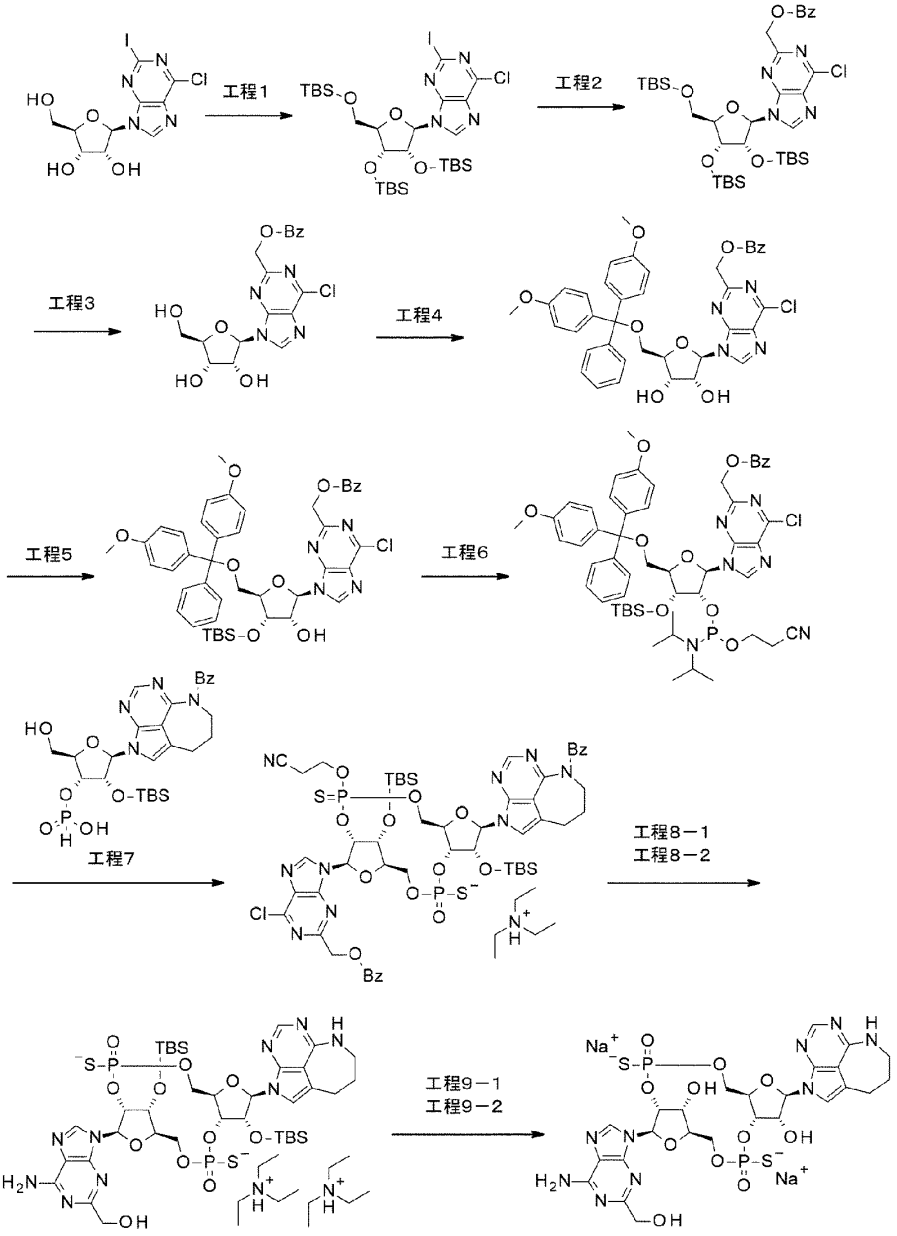


１２
１２ａ（ジアステレオマー1）
１２ｂ（ジアステレオマー2）

[0496] ［合成スキーム］

[0497]

[化131]



[0498] （工程１）

６－クロロ－２－ヨード－９－｛２，３，５－トリス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－９Ｈ－プリン

市販（Ａｍａｄｉｓ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）の６－クロロ－２－ヨード－９－β－Ｄ－リボフラノシル－９Ｈ－プリン（９．６５ｇ）のエチレングリコ

ールジメチルエーテル（１２０ｍＬ）溶液に、０℃でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４０．７ｍＬ）とｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート（２６．９ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、室温まで昇温して１９時間攪拌した。反応液を０℃まで冷却し、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１３．７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４８（１Ｈ，ｓ），６．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．５４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．２９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．１８－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，４．２Ｈｚ），３．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．４Ｈｚ），０．９６（９Ｈ，ｓ），０．９３（９Ｈ，ｓ），０．８４（９Ｈ，ｓ），０．１７（３Ｈ，ｓ），０．１６（３Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ），０．０１（３Ｈ，ｓ），－０．１６（３Ｈ，ｓ）．

[0499] （工程２）

２－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－６－クロロ－９－｛２，３，５－トリス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－９Ｈ－プリン

上記工程１で得られた化合物（１３．７ｇ）のテトラヒドロフラン（１２１ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下でテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２．１０ｇ）と下記の手法で調製したベンジルオキシメチルヨウ化亜鉛（約０．９Ｍ，３０．２ｍＬ）を加え、室温で２０時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（７．２９ｇ）を得た。

[ベンジルオキシメチルヨウ化亜鉛の調製]

窒素雰囲気下、亜鉛粉末（５．９９ｇ）のテトラヒドロフラン（１７．１ｍＬ）懸濁液を超音波処理した後、ヨードメチルベンゾエート（１２．０ｇ）のテトラヒドロフラン（２１．３ｍＬ）溶液を１０～１５℃で加え、同温度で１．５時間撹拌し、ベンジルオキシメチルヨウ化亜鉛のテトラヒドロフラン溶液（約０．９Ｍ，３８．４ｍＬ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５８（１Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．２Ｈｚ），７．６０－７．５６（１Ｈ，ｍ），７．４７－７．４３（２Ｈ，ｍ），６．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，），５．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．２７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．１５－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．０Ｈｚ），３．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．４Ｈｚ）０．９６（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．７６（９Ｈ，ｓ），０．１６（３Ｈ，ｓ），０．１５（３Ｈ，ｓ），０．０８（３Ｈ，ｓ），０．０６（３Ｈ，ｓ），－０．０７（３Ｈ，ｓ），－０．２７（３Ｈ，ｓ）．

[0500] （工程３）

２－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－６－クロロ－９－β－Ｄ－リボフラノシル－９Ｈ－プリン

上記工程２で得られた化合物（７．２９ｇ）のテトラヒドロフラン（４７．７ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気、０℃でフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１Ｍ，３８ｍＬ）を加え、同温度で２．５時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（３．６９ｇ）を得

た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$）δ：8．23（1H，s），8．15（2H，dd，J＝8．5，1．2Hz），7．63－7．59（1H，m），7．48（2H，t，J＝7．9Hz），5．89（1H，d，J＝6．0Hz），5．61（1H，d，J＝13．9Hz），5．56（1H，d，J＝14．5Hz），4．90（1H，q，J＝5．6Hz），4．46－4．43（1H，m），4．28（1H，q，J＝2．2Hz），4．02（1H，dd，J＝10．0，2．7Hz），3．84－3．79（1H，m），3．71－3．65（1H，m），3．56－3．53（1H，m），2．70（1H，d，J＝2．4Hz）．

[0501] （工程４）

２－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－９－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６－クロロ－９Ｈ－プリン

上記工程３で得られた化合物（２．３６ｇ）のピリジン（５６ｍＬ）溶液に、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（２．３０ｇ）を加え、窒素雰囲気下、室温で１７時間攪拌した。反応液にエタノール（２０ｍＬ）を加えて、更に１０分間程度攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．４１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５（Ｍ＋Ｎａ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．３２（１Ｈ，ｓ），８．１４－８．１１（２Ｈ，ｍ），７．６４－７．５９（１Ｈ，ｍ），７．４９－７．４４（２Ｈ，ｍ），７．２３－７．１２（９Ｈ，ｍ），６．７２（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），５．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），４．８３－４．７７（２Ｈ，ｍ），４．３７－４．３３（２Ｈ，ｍ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．３Ｈｚ），３．２

８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），２．６４（１Ｈ，ｓ）．

[0502] （工程５）

２－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－９－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６－クロロ－９Ｈ－プリン

上記工程４で得られた化合物（２．６１ｇ）のエチレングリコールジメチルエーテル（７２．０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．８９ｍＬ）とｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート（１．２４ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、室温で１．５時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１．１０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．３５（１Ｈ，ｓ），８．１２－８．１０（２Ｈ，ｍ），７．６０－７．５６（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．３５（２Ｈ，ｍ），７．２８－７．２０（７Ｈ，ｍ），６．８１－６．７５（４Ｈ，ｍ），６．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．５０（２Ｈ，ｓ），４．６９（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），４．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．９Ｈｚ），４．１６（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝３．８Ｈｚ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．３Ｈｚ），３．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），３．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８６（９Ｈ，ｓ），０．０４（３Ｈ，ｓ），－０．０２（３Ｈ，ｓ）．

[0503] （工程６）

２－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－９－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イ

ル）アミノ］ホスファニル｝－β－Ｄ－リボフラノシル）－６－クロロ－９Ｈ－プリン

上記工程５で得られた化合物（５１１ｍｇ）を用いて、実施例１工程６と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５６９ｍｇ）をリン原子に関するジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６：４）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４３（０．６Ｈ，ｓ），８．３９（０．４Ｈ，ｓ），８．１０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．５８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．４７－７．３８（４Ｈ，ｍ），７．３１－７．１８（７Ｈ，ｍ），６．８２－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．２５（０．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），６．２１（０．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），５．４５（１Ｈ，ｄ，１３．９Ｈｚ），４．９８－４．９３（０．６Ｈ，ｍ），４．８３－４．７８（０．４Ｈ，ｍ），４．４５（０．６Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．３６（０．４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．２１－４．１７（１Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．７６－３．３２（６Ｈ，ｍ），２．４６（１．２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．３０（０．８Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．２８－０．８６（１２Ｈ，ｍ），０．８２５（５．４Ｈ，ｓ），０．８１５（３．６Ｈ，ｓ），０．０８（１．８Ｈ，ｓ），０．０４（１．２Ｈ，ｓ），－０．０１（１．８Ｈ，ｓ），－０．０２（１．２Ｈ，ｓ）．

[0504] （工程７）

Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛２－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－６－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２

，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－チオラート

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：２．７２ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程６で得られた化合物（３．０３ｇ）を用いて、実施例１工程８及び実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（３５１ｍｇ）とジアステレオマー２（３５１ｍｇ）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２６８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：９．３０（１Ｈ，ｓ），８．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｓ），７．６４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．５２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．４０－７．３６（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．２３（４Ｈ，ｍ），６．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），５．６２－５．５６（１Ｈ，ｍ），５．６２（２Ｈ，ｓ），５．０６－５．０１（１Ｈ，ｍ），４．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．５，２．７Ｈｚ），４．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．４９－４．２８（７Ｈ，ｍ），４．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．８Ｈｚ），３．８１－３．７０（１Ｈ，ｍ），３．４６－３．３８（１Ｈ，ｍ），３．１７－３．１０（８Ｈ，ｍ），２．２９－２．２３（４Ｈ，ｍ），１．２８（９Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．２９（３Ｈ，ｓ），０．２０（３Ｈ，ｓ），０．１６（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ）．

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２６８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．９７（１Ｈ，ｓ），８．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．９４（１Ｈ，ｓ），７．６８－７．６３（１Ｈ，ｍ），７．５５－７．５０（２Ｈ，ｍ），７．３９－７．３６（２Ｈ，ｍ），７．２６－７．２１（４Ｈ，ｍ），６．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），６．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１

５．１Ｈｚ），５．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），５．２５－５．１８（２Ｈ，ｍ），５．１３－５．１０（１Ｈ，ｍ），５．０４－５．０１（１Ｈ，ｍ），４．９４－４．７８（３Ｈ，ｍ），４．５１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），４．３３－４．０６（６Ｈ，ｍ），３．１５（６Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０８－２．９６（２Ｈ，ｍ），２．８４－２．７１（２Ｈ，ｍ），２．２５－２．１９（２Ｈ，ｍ），１．２８（９Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．７９（９Ｈ，ｓ），０．１９（６Ｈ，ｓ），０．１４（３Ｈ，ｓ）－０．０７（３Ｈ，ｓ）．

[0505] （工程８－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー１）（３７．３ｍｇ）のメタノール（０．５００ｍＬ）溶液に、２８％アンモニア水溶液（０．５００ｍＬ）を加え、シールドチューブ中６０℃で３時間攪拌した。反応液をそのまま分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３５％－５５％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（２２．０ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[0506] （工程８－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（ヒド

ロキシメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［1，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー２）（３７．７ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５００ｍＬ）溶液に、２８％アンモニア水溶液（０．５００ｍＬ）を加え、シールドチューブ中６０℃で３時間攪拌した。２８％アンモニア水溶液（０．５００ｍＬ）を追加し更に３時間攪拌した。２８％アンモニア水溶液（０．５００ｍＬ）を追加し更に終夜攪拌した。反応液をそのまま分取ＨＰＬＣ［１０ｍM酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－５０％（0分－３０分）］で精製し、標題化合物（１９．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６４（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．０９（１Ｈ，ｓ），６．３５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．４８－５．４１（２Ｈ，ｍ），５．２６－５．１９（１Ｈ，ｍ），５．００－４．９５（２Ｈ，ｍ），４．７０－４．５３（４Ｈ，ｍ），４．２２（１Ｈ，ｓ），４．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．８Ｈｚ），３．９１－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．４８（２Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．９２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．０４－１．９９（２Ｈ，ｍ），１．２９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．００（９Ｈ，ｓ），０．７４（９Ｈ，ｓ），０．２８（６Ｈ，ｓ），０．２１（３Ｈ，ｓ），－０．０６（３Ｈ，ｓ）．

[0507] （工程９－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ

，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程８－１で得られた化合物（２２．０ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－３０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（８．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７０（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｓ），６．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），５．４０－５．３５（１Ｈ，ｍ），５．１５（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．１，３．８Ｈｚ），４．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．８０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．５７（２Ｈ，ｓ），４．５１－４．４３（２Ｈ，ｍ），４．３８－４．３１（２Ｈ，ｍ），４．０９－４．００（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４８（２Ｈ，ｍ），２．８９－２．７６（２Ｈ，ｍ），２．０１－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．１（ｓ），５４．４（ｓ）．

[0508] （工程９－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－９Ｈ－プリン

－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程８－２で得られた化合物（１９．３ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－３０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（６．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７６（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ），７．１８（１Ｈ，ｓ），６．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．４９－５．４３（２Ｈ，ｍ），４．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．３，４．５Ｈｚ），４．５８（２Ｈ，ｓ），４．５１－４．２９（５Ｈ，ｍ），４．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ），３．９３－３．８８（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．５２（２Ｈ，ｍ），２．９２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．０５－２．００（２Ｈ，ｍ）．

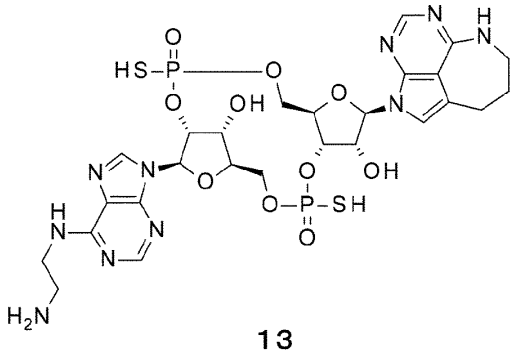
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．０（ｓ），６０．３（ｓ）．

[0509] 実施例１３：ＣＤＮ１３の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，

７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0510] [化132]

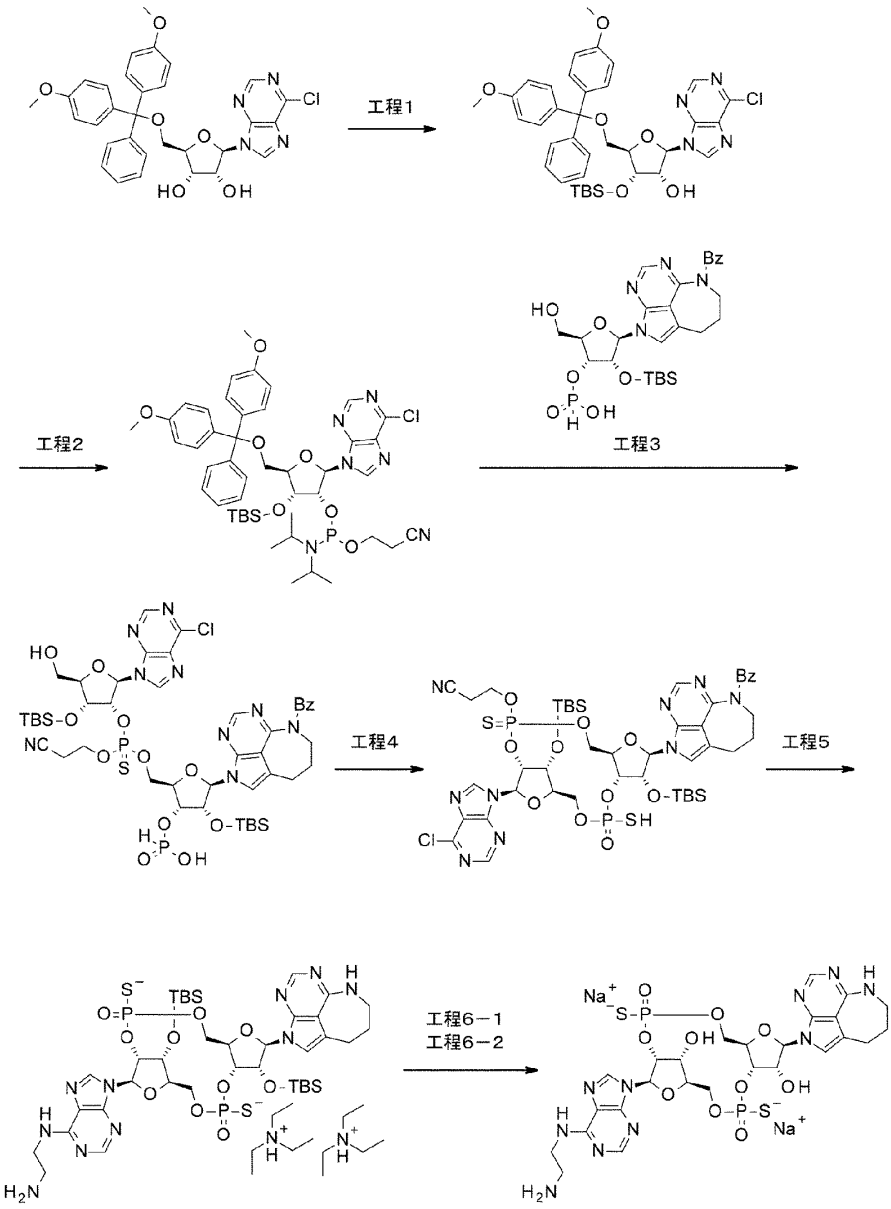


１３
１３ａ（ジアステレオマー1）
１３ｂ（ジアステレオマー2）

[0511] ［合成スキーム］

[0512]

[化133]



[0513] （工程１）

９－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６－クロロ－９Ｈ－プリン

文献既知（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２０００，６５，５１０４－５１１３

）の９－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６－クロロ－９Ｈ－プリン（１５．３ｇ）を用いて、実施例５工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（８．４４ｇ）と標題化合物の位置異性体である９－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６－クロロ－９Ｈ－プリン（５．７７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．７１（１Ｈ，ｓ），８．３７（１Ｈ，ｓ），７．４０－７．３７（２Ｈ，ｍ），７．３１－７．１９（７Ｈ，ｍ），６．８２－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），４．７９－４．７４（１Ｈ，ｍ），４．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．９，３．９Ｈｚ），４．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．９，１．９Ｈｚ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，３．４Ｈｚ），３．２９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，３．９Ｈｚ），３．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ），０．０３（３Ｈ，ｓ）．

位置異性体（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．６７（１Ｈ，ｓ），８．３６（１Ｈ，ｓ），７．４６－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．２０（７Ｈ，ｍ），６．８４－６．８０（４Ｈ，ｍ），６．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．００－４．９７（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．３５（１Ｈ，ｍ），４．３１－４．２８（１Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．９Ｈｚ），３．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，３．９Ｈｚ），２．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），０．８４（９Ｈ，ｓ），０．００（３Ｈ，ｓ），－０．１６（３Ｈ，ｓ）．

[0514] （工程２）

９－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－β－Ｄ－リボフラノシル）－６－クロロ－９Ｈ－プリン

上記工程１で得られた化合物（５．３９ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５．７８ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝１：１）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．６９（０．５Ｈ，ｓ），８．６７（０．５Ｈ，ｓ），８．４３（０．５Ｈ，ｓ），８．４１（０．５Ｈ，ｓ），７．４３－７．３７（２Ｈ，ｍ），７．３２－７．１９（７Ｈ，ｍ），６．８３－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．３０（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），６．２１（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），５．０６－５．００（０．５Ｈ，ｍ），４．８６－４．８０（０．５Ｈ，ｍ），４．５６－４．５０（１Ｈ，ｍ），４．２７－４．２０（１Ｈ，ｍ），３．７９（６Ｈ，ｓ），３．７５－３．６２（１Ｈ，ｍ），３．５７－３．４６（４Ｈ，ｍ），３．３０（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１０．７，３．９Ｈｚ），２．５０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．３７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．１３－１．０６（９Ｈ，ｍ），０．９０（１．５Ｈ，ｓ），０．８９（１．５Ｈ，ｓ），０．８６（４．５Ｈ，ｓ），０．８５（４．５Ｈ，ｓ），０．１２（１．５Ｈ，ｓ），０．０８（１．５Ｈ，ｓ），０．０２（１．５Ｈ，ｓ），０．０２（１．５Ｈ，ｓ）．

[0515] （工程３）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：１．８４ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程２で得られた化合物（１．６２ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行った。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0516] （工程４）

３－｛［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－（６－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－１０－イル］オキシ｝プロパンニトリル

上記工程３で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（６２６ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0517] （工程５）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－ ２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程４で得られた化合物（２９９ｍｇ：ジアステレオマー混合物）のエタノール（１０ｍＬ）溶液にエチレンジアミン（０．３５２ｍＬ）とトリエチルアミン（０．７３５ｍＬ）を加え、６０℃で１５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１

０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（１２２ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１１１ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0518] （工程６－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程５で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１２２ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２９．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７７（１Ｈ，ｓ），８．２７（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．４１（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝７．９，４．２，２．１Ｈｚ），５．２１－５．１４（１Ｈ，ｍ），４．８４－４．７７（２Ｈ，ｍ），４．４９－４．３８（２Ｈ，ｍ），４．３５－４．２６（２Ｈ，ｍ），４．０９－３．９９（２Ｈ，ｍ），３．９２－３．８０（２Ｈ，ｍ），３．５１－３．４５（２Ｈ，ｍ），３．２２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．８９－２．８１（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．９４（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．８（ｓ），５５．０（ｓ）．

[0519] （工程６－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程５で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１１９ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：

５％－２５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１５．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．８３（１Ｈ，ｓ），８．２７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．５５－５．４３（２Ｈ，ｍ），４．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．０，４．５　Ｈｚ），４．５２－４．２９（５Ｈ，ｍ），４．０６－４．００（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８０（３Ｈ，ｍ），３．５２－３．４７（２Ｈ，ｍ），３．２１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），２．９４－２．８８（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．９６（２Ｈ，ｍ）．

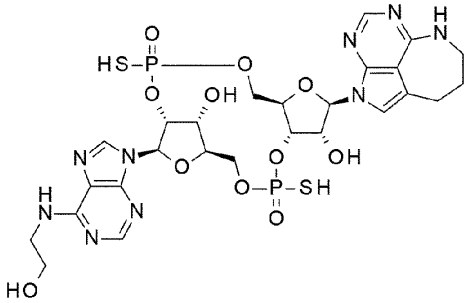
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．１（ｓ），６０．１（ｓ）．

[0520] 実施例１４：ＣＤＮ１４の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－｛６－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0521]

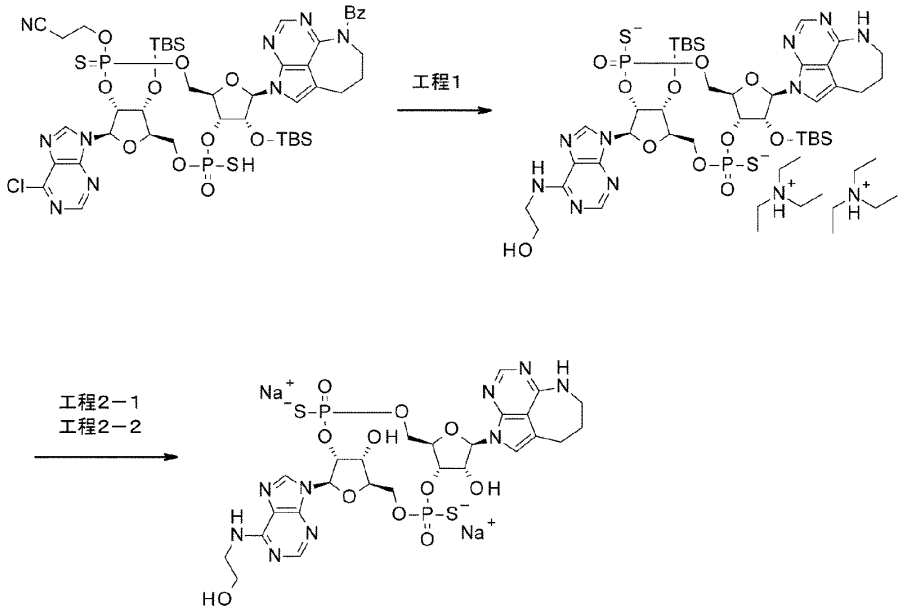
[化134]



14
14a（ジアステレオマー1）
14b（ジアステレオマー2）

[0522] ［合成スキーム］

[0523] [化135]



[0524] （工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－｛６－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベン

ゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例１３工程４で得られた化合物（３１３ｍｇ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に、２－アミノエタノール（０．３３０ｍＬ）とトリエチルアミン（０．７６９ｍＬ）を加え、６０℃で１５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（１１１ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１０２ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0525] （工程２－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－｛６－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１１１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た

。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４７．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７０（１Ｈ，ｓ），８．２２（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．４１－５．３４（１Ｈ，ｍ），５．１９－５．１３（１Ｈ，ｍ），４．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．４Ｈｚ），４．５２－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．３９－４．３１（２Ｈ，ｍ），４．０７－３．９６（２Ｈ，ｍ），３．８１－３．６６（４Ｈ，ｍ），３．５２－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９０－２．７７（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９５（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．９（ｓ），５４．４（ｓ）．

[0526] （工程２－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－｛６－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１０２ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－２５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２７．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７８（１Ｈ，ｓ），８．２２（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１２（１Ｈ，ｓ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．３２（１Ｈ，ｓ），５．５２－５．４２（２Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．８Ｈｚ），４．５０－４．２８（５Ｈ，ｍ），４．０５－３．９８（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．８１－３．６８（４Ｈ，ｍ），３．５３－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９５－２．８８（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．９８（２Ｈ，ｍ）．

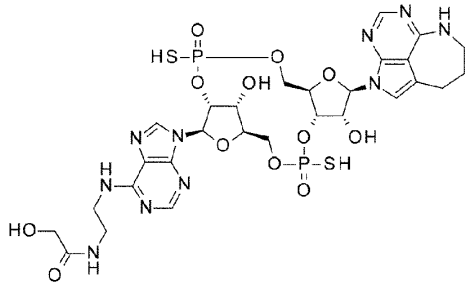
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．０（ｓ），６０．２（ｓ）．

[0527] 実施例１５：ＣＤＮ１５の合成

Ｎ－［２－（｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ

［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－６－イル｝アミノ）エチル］－２－ヒドロキシアセトアミド

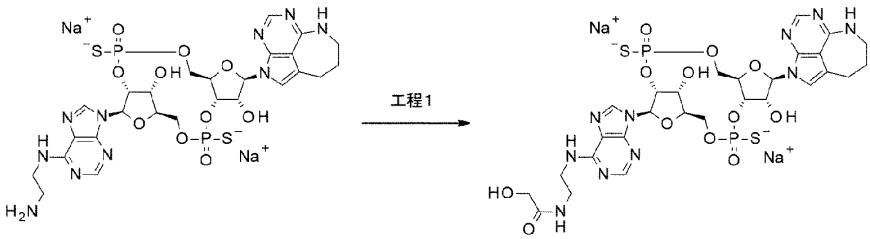
[0528] [化136]



15
15a（ジアステレオマー1）

[0529] ［合成スキーム］

[0530] [化137]



[0531] （工程１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－（６－｛［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例１３工程６－２で得られた化合物（１０．０ｍｇ）を用いて、実施

例７工程１－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（６．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

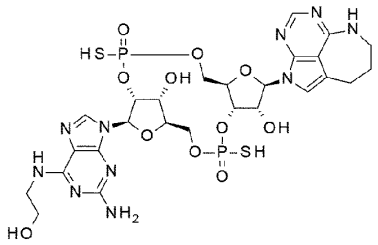
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７８（１Ｈ，ｓ），８．２４（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１２（１Ｈ，ｓ），６．３３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．５２－５．４２（２Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．２Ｈｚ），４．５０－４．２７（５Ｈ，ｍ），４．０４－３．９８（１Ｈ，ｍ），３．９５（２Ｈ，ｓ），３．９３－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．８３－３．７３（２Ｈ，ｍ），３．５８－３．４６（４Ｈ，ｍ），２．９５－２．８８（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．９８（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．１（ｓ），６０．４（ｓ）．

[0532] 実施例１６：ＣＤＮ１６の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛２－アミノ－６－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0533] [化138]

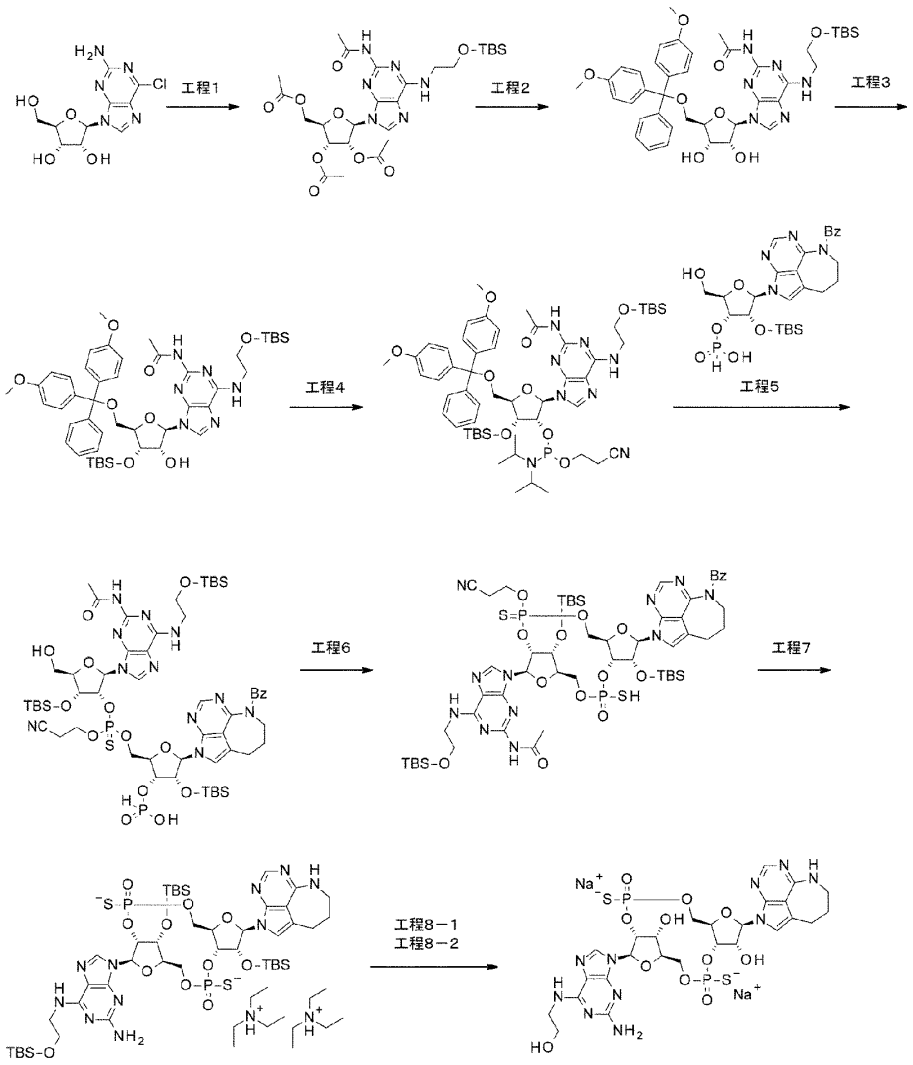


16
16a（ジアステレオマー1）
16b（ジアステレオマー2）

[0534] ［合成スキーム］

[0535]

[化139]



[0536] （工程１）

２－アセトアミド－２’，３’，５’－トリ－Ｏ－アセチル－Ｎ－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）アデノシン

市販（東京化成工業）の６－クロロ－９－β－Ｄ－リボフラノシル－９Ｈ－プリン－２－アミン（５．００ｇ）のエタノール（３０ｍＬ）溶液に２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エタン－１－アミン（３．４９ｇ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．３３ｍＬ）を加え、８０℃で６５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物にピリジン（

１５ｍＬ）と無水酢酸（１５ｍＬ）を加え、７０℃で４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（８．９１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．８４（１Ｈ，ｓ），７．７７（１Ｈ，ｓ），６．１４（１Ｈ，ｂｒｓ），６．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．９２（１Ｈ，ｔ，　Ｊ＝５．１Ｈｚ），５．７２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．５０－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．８，４．５Ｈｚ），３．８３（２Ｈ，ｔ，　Ｊ＝５．１Ｈｚ），３．７６－３．６３（２Ｈ，ｍ），２．５４（３Ｈ，ｓ），２．１４（３Ｈ，ｓ），２．１０（６Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．０７（６Ｈ，ｓ）．

[0537]　（工程２）

２－アセトアミド－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－Ｎ－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）アデノシン

上記工程１で得られた化合物（４．００ｇ）のジクロロメタン（４０ｍＬ）溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液（１．０Ｍ，６．６４ｍＬ）を加え、０℃で１時間攪拌した。反応液に酢酸（０．４１３ｍＬ）とピリジン（０．５ｍＬ）を加えて反応を停止した後、反応液を減圧濃縮した。残留物にピリジンを加えた後、減圧下で一部濃縮し、ピリジン（約２０ｍＬ）溶液を調製した。この溶液に０℃で４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（４．６８ｇ）を加え、同温度で３０分間攪拌した後、４℃で終夜保存した。反応液にメタノール（２ｍＬ）を加え、３０分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（４．４

１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．２１－７．０８（９Ｈ，ｍ），６．７３－６．６７（４Ｈ，ｍ），６．１４（１Ｈ，ｓ），５．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），４．９１－４．８５（１Ｈ，ｍ），４．４６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），４．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），３．８６－３．８０（２Ｈ，ｍ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．７０－３．６６（１Ｈ，ｍ），３．４２－３．３４（２Ｈ，ｍ），３．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．７Ｈｚ），２．２４（３Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．０７（３Ｈ，ｓ），０．０７（３Ｈ，ｓ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0538] （工程３）

２－アセトアミド－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－Ｎ－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）アデノシン

上記工程２で得られた化合物（４．４１ｇ）を用いて、実施例５工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．７５ｇ）及び標題化合物の位置異性体である２－アセトアミド－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－Ｎ－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）アデノシン（１．３１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．８９（１Ｈ，ｓ），７．６９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３９－７．３４（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．１８（７Ｈ，ｍ），６．８０－６．７５（４Ｈ，ｍ），６．１１（１Ｈ，ｂｒｓ），５．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．７Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．３Ｈｚ），４．１９

－４．１５（１Ｈ，ｍ），３．８３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．７Ｈｚ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．７４－３．６３（２Ｈ，ｍ），３．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），３．２２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．９Ｈｚ），２．４３（３Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．８８（９Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ），０．０６（６Ｈ，ｓ），０．０３（３Ｈ，ｓ）．（観測可能なピークのみを記載）

位置異性体（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．８４（１Ｈ，ｓ），７．５２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．４８－７．４４（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．３２（４Ｈ，ｍ），７．２９－７．１８（３Ｈ，ｍ），６．８３－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．１２（１Ｈ，ｂｒｓ），５．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．９６－４．８９（１Ｈ，ｍ），４．３２－４．２７（１Ｈ，ｍ），４．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．２，１．６Ｈｚ），３．８４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．７Ｈｚ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．７５－３．６５（２Ｈ，ｍ），３．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．７Ｈｚ），３．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．６Ｈｚ），２．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），２．３７（３Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．８４（９Ｈ，ｓ），０．０７（６Ｈ，ｓ），－０．０１（３Ｈ，ｓ），－０．１７（３Ｈ，ｓ）．

[0539] （工程４）

２－アセトアミド－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－Ｎ－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン

上記工程３で得られた化合物（１．７５ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．０８ｇ）をリン原子上のジアス

テレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６：４）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９０（０．６Ｈ，ｓ），７．８８（０．４Ｈ，ｓ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ），７．４５－７．１８（９Ｈ，ｍ），６．８１（４Ｈ，ｍ），６．１０（０．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．０９（１Ｈ，ｂｒｓ），６．０６（０．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．９５－４．８５（０．６Ｈ，ｍ），４．７６－４．６９（０．４Ｈ，ｓ），４．４５－４．４１（０．６Ｈ，ｍ），４．４０－４．３６（０．４Ｈ，ｍ），４．１９－４．１３（１Ｈ，ｍ），３．８６－３．８０（２Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．７５－３．４１（８Ｈ，ｍ），３．３２－３．２２（１Ｈ，ｍ），２．５５－２．４５（３Ｈ，ｍ），２．３６－２．３０（１Ｈ，ｍ），１．３０－１．１０（９Ｈ，ｍ），０．９２（１．２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．８５（９Ｈ，ｓ），０．７６（１．８Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．１０（１．８Ｈ，ｓ），０．０７（１．２Ｈ，ｓ），０．０６（６Ｈ，ｓ），０．００（３Ｈ，ｓ）．

[0540]　（工程５）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：９８１ｍｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程４で得られた化合物（１．０５ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行った。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0541]　（工程６）

Ｎ－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１

０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－［（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アセトアミド

上記工程５で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４１３ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0542] （工程７）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛２－アミノ－６－［（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程６で得られた化合物（４１３ｍｇ）のメタノール（５ｍＬ）と２８％アンモニア水（５ｍＬ）に溶解させ、室温で６３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で簡易精製し、低極性のジアステレオマー１と高極性のジアステレオマー２を分離した。それぞれのジアステレオマーを再度メタノール（５ｍＬ）と２８％アンモニア水（５ｍＬ）に溶解させ、１００℃で２日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（７０．４ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（６５

．１ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0543] （工程８－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛２－アミノ－６－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー１）（７０．４ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］。

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２０．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ： ８．２４（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，

ｓ），７．０９（１Ｈ，ｓ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），６．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．４６－５．３９（１Ｈ，ｍ），５．２２－５．１５（１Ｈ，ｍ），４．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．８０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．５０－４．３２（３Ｈ，ｍ），４．３２－４．２８（１Ｈ，ｍ），４．１２－３．９８（２Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），３．６８－３．６０（２Ｈ，ｍ），３．４８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．８７－２．７０（２Ｈ，ｍ），２．０１－１．９３（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．８（ｓ），５４．１（ｓ）．

[0544] （工程８－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛２－アミノ－６－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー２）（６５．１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール、メタノール：０％－６０％（０分－４

０分）］。

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（７．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３９（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５１－５．４０（２Ｈ，ｍ），４．８３－４．７８（１Ｈ，ｍ），４．５１－４．２９（４Ｈ，ｍ），４．２８－４．２３（１Ｈ，ｍ），４．０７－４．００（１Ｈ，ｍ），３．９４－３．８７（１Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），３．６９－３．６２（２Ｈ，ｍ），３．５３－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），２．０５－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

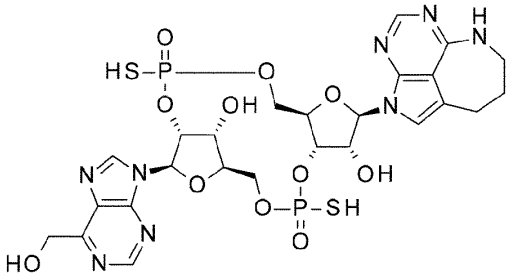
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．９（ｓ），６０．３（ｓ）．

[0545] 実施例１７：ＣＤＮ１７の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［６－（ヒドロキシメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0546]

[化140]

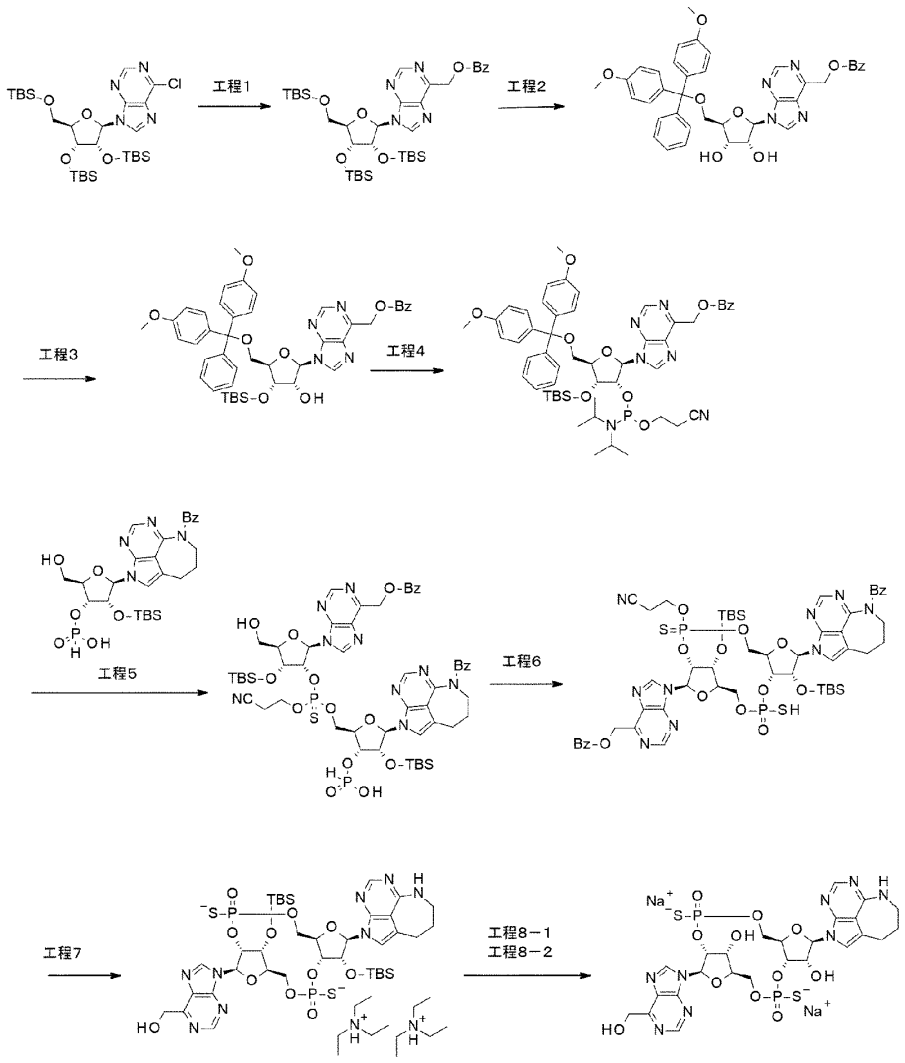


17
17a（ジアステレオマー1）
17b（ジアステレオマー2）

[0547] ［合成スキーム］

[0548]

[化141]



[0549] （工程１）

６－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－９－｛２，３，５－トリス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－９Ｈ－プリン

文献既知（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９７，６２，６８３３－６８４１）の６－クロロ－９－｛２，３，５－トリス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－９Ｈ－プリン（１０．７ｇ）を用いて、実施例１２工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１

０．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．９４（１Ｈ，ｓ），８．５０（１Ｈ，ｓ），８．１８－８．１３（２Ｈ，ｍ），７．６０－７．５４（１Ｈ，ｍ），７．４８－７．４１（２Ｈ，ｍ），６．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），５．８８（２Ｈ，ｓ），４．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．５，２．１Ｈｚ），４．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．１Ｈｚ），４．１７－４．１４（１Ｈ，ｍ），４．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．６Ｈｚ），３．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．４Ｈｚ），０．９４（９Ｈ，ｓ），０．９３（９Ｈ，ｓ），０．８０（９Ｈ，ｓ），０．１４（３Ｈ，ｓ），０．１３（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ），－０．０２（３Ｈ，ｓ），－０．２０（３Ｈ，ｓ）.

[0550] （工程２）

６－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－９－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－９Ｈ－プリン

上記工程１で得られた化合物（１０．３ｇ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１Ｍ，４９．４ｍＬ）を加え、０℃で４時間攪拌した。反応液に酢酸（２．８３ｍＬ）を加えた後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で粗精製した。粗生成物のピリジン（５０ｍＬ）溶液に、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（１０．１ｇ）を０℃で加え、４℃で終夜攪拌した。反応液にメタノール（２ｍＬ）を加え、１時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（４．６２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．９１（１Ｈ，ｓ），８．３３（１Ｈ，ｓ），８．１５－８．１１（２Ｈ，ｍ），７．６０－７．５４（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．２７－７．１２（９Ｈ，ｍ），６．７５－６．７０（４Ｈ，ｍ），６．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），５．８８（２Ｈ，ｓ），５．４３（１Ｈ，ｂｒｓ），４．９０－４．８４（１Ｈ，ｍ），４．４８－４．４１（２Ｈ，ｍ），３．７６（６Ｈ，ｓ），３．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．３Ｈｚ），３．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．３Ｈｚ），３．０９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0551] （工程３）

６－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－９－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－９Ｈ－プリン

上記工程２で得られた化合物（４．５３ｇ）を用いて、実施例５工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．０９ｇ）及び標題化合物の位置異性体である６－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－９－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－９Ｈ－プリン（１．８１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．９２（１Ｈ，ｓ），８．３２（１Ｈ，ｓ），８．１６－８．１２（２Ｈ，ｍ），７．６０－７．５４（１Ｈ，ｍ），７．４７－７．３６（４Ｈ，ｍ），７．３１－７．１７（７Ｈ，ｍ），６．８１－６．７６（４Ｈ，ｍ），６．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．８７（２Ｈ，ｓ），４．８１－４．７４（１Ｈ，ｍ），４．６２－４．５７（１Ｈ，ｍ），４．２２－４．１７（１Ｈ，ｍ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），３．２６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），３．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ

），０．８９（９Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ），０．０２（３Ｈ，ｓ）．

位置異性体（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．８７（１Ｈ，ｓ），８．３１（１Ｈ，ｓ），８．１７－８．１３（２Ｈ，ｍ），７．６０－７．５５（１Ｈ，ｍ），７．４８－７．４２（４Ｈ，ｍ），７．３５－７．３１（４Ｈ，ｍ），７．２８－７．１７（３Ｈ，ｍ），６．８３－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．８８（２Ｈ，ｓ），４．９９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，２．６Ｈｚ），４．４０－４．３４（１Ｈ，ｍ），４．２８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．６，２．０Ｈｚ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．０Ｈｚ），３．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．９Ｈｚ），２．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），０．８４（９Ｈ，ｓ），０．００（３Ｈ，ｓ），－０．１４（３Ｈ，ｓ）．

[0552] （工程４）

６－［（ベンゾイルオキシ）メチル］－９－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－β－Ｄ－リボフラノシル）－９Ｈ－プリン

上記工程３で得られた化合物（２．０４ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．３７ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝５６：４４）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．８８（０．４４Ｈ，ｓ），８．８７（０．５６Ｈ，ｓ），８．３７（０．４４Ｈ，ｓ），８．３５（０．５６Ｈ，ｓ），８．１６－８．１１（２Ｈ，ｍ），７．６０－７．５４（１Ｈ，ｍ），７．４７－７．３８（４Ｈ，ｍ），７．３３－７．１６（７Ｈ，ｍ），６．８３－６．７６（４Ｈ，ｍ），６．３１（０．４４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ

），６．２１（０．５６Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．８７（０．８８Ｈ，ｓ），５．８６（１．１２Ｈ，ｓ），５．０８－５．０１（０．５６Ｈ，ｍ），４．８６－４．８０（０．４４Ｈ，ｍ），４．５６－４．５０（１Ｈ，ｍ），４．２７－４．２０（１Ｈ，ｍ），３．８５－３．５４（２Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．５４－３．４４（３Ｈ，ｍ），３．３４－３．２５（１Ｈ，ｍ），２．５１（１．１２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．３４（０．８８Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．１４－１．０５（９Ｈ，ｍ），０．９０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８５（５．０４Ｈ，ｓ），０．８５（３．９６Ｈ，ｓ），０．１１（１．６８Ｈ，ｓ），０．０８（１．３２Ｈ，ｓ），０．０１（３Ｈ，ｓ）．

[0553] （工程５）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：７８３ｍｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程４で得られた化合物（７６５ｍｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行った。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0554] （工程６）

｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－６－イル｝メチル　ベンゾエート

上記工程５で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３４５ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0555] （工程７）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－［６－（ヒドロキシメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程６で得られた化合物（３４５ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１０１ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（８９．９ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0556] （工程８－１）

ジナトリウム（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［６－（ヒドロキシメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１０１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（５９．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：９．０７（１Ｈ，ｓ），８．８８（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．４６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝７．９，４．２Ｈｚ），５．２１－５．１５（１Ｈ，ｍ），５．１０（２Ｈ，ｓ），４．８４－４．８０（１Ｈ，ｍ），４．７９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．５１－４．４２（２Ｈ，ｍ），４．３７－４．３４（１Ｈ，ｍ），４．３３－４．２４（１Ｈ，ｍ），４．０９－３．９７（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．８９－２．８２（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９５（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．９（ｓ），５４．８（ｓ）．

[0557] （工程８－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［６－（ヒドロキシメチル）－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズ

レン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［1，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー２）（８８．５ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール、メタノール：１０％－７０％（０分－４０分）］。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２７．７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

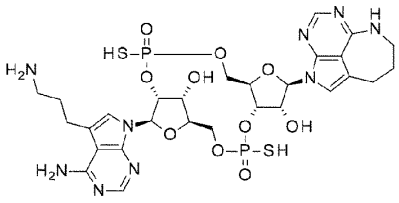
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：９．１６（１Ｈ，ｓ），８．８７（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．５８－５．４５（２Ｈ，ｍ），５．１２－５．０９（２Ｈ，ｍ），４．８１－４．７６（１Ｈ，ｍ），４．５３－４．４９（１Ｈ，ｍ），４．４８－４．３６（２Ｈ，ｍ），４．３４（２Ｈ，ｓ），４．０９－４．０２（１Ｈ，ｍ），３．９２－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９４－２．８７（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．１（ｓ），６０．１（ｓ）．

[0558] 実施例１８：ＣＤＮ１８の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［４－アミノ－５－（３－アミノプロピル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0559] [化142]

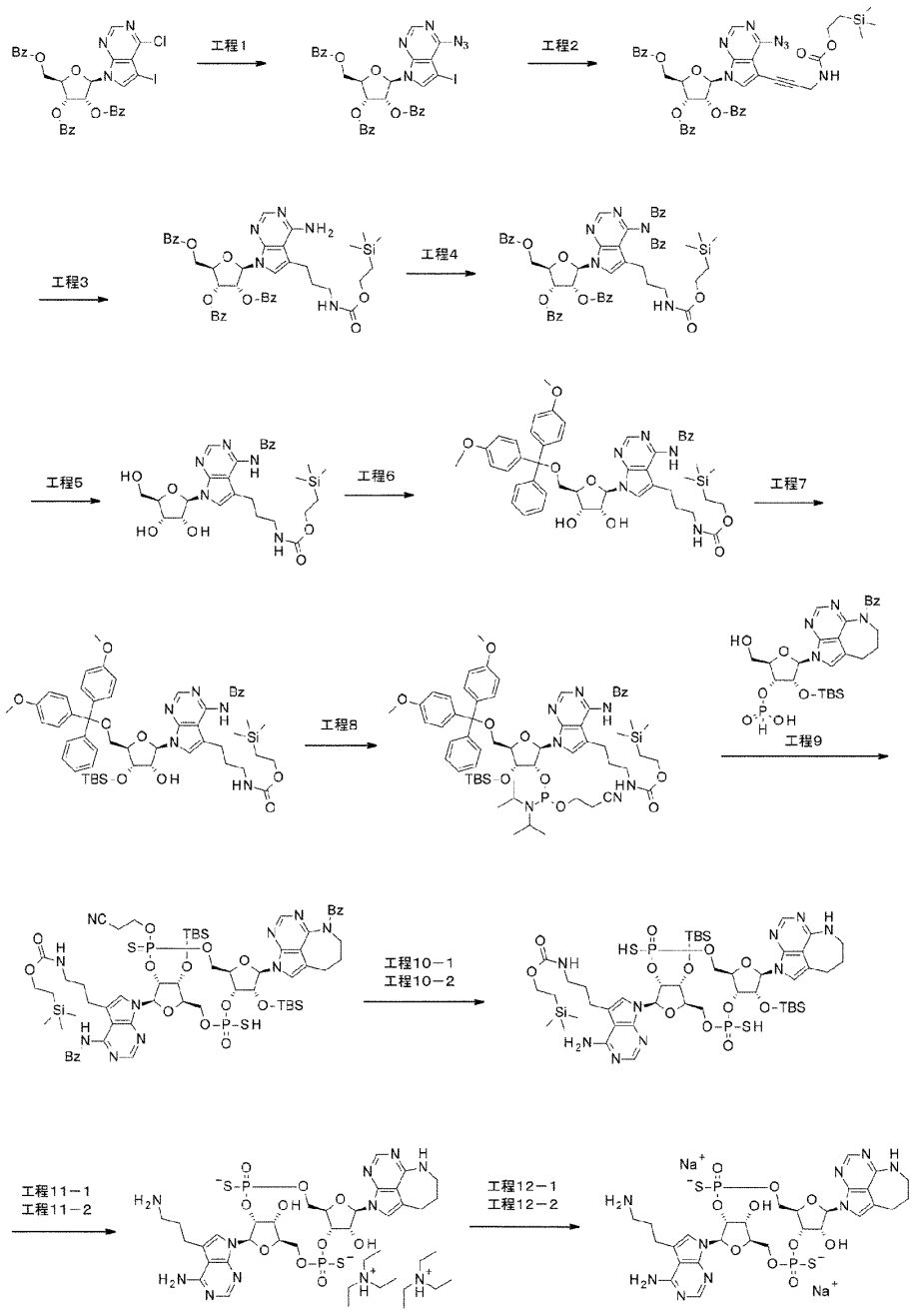


18
18a （ジアステレオマー1）
18b （ジアステレオマー2）

[0560] ［合成スキーム］

[0561]

[化143]



[0562] （工程１）

４－アジド－５－ヨード－７－（２，３，５－トリ－Ｏ－ベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

文献既知（Ｓｙｎｔｈ．Ｃｏｍｍｕｎ．２０１２，４２，３５８－３７４）の４－クロロ－５－ヨード－７－（２，３，５－トリ－Ｏ－ベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１７．９６ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（９０ｍＬ）溶液に、アジ化テトラブチルアンモニウム（１０．１ｇ）を加え、８０℃で３０分間攪拌した。反応液を室温に戻し、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１７．６６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：９．１８（１Ｈ，ｓ），８．１３－８．０９（２Ｈ，ｍ），８．０３－７．９９（２Ｈ，ｍ），７．９５－７．９０（２Ｈ，ｍ），７．６４－７．３４（１０Ｈ，ｍ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），６．２０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），４．９６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ），４．８８－４．８４（１Ｈ，ｍ），４．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ）．

[0563] （工程２）

４－アジド－７－（２，３，５－トリ－Ｏ－ベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）－５－［３－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

上記工程１で得られた化合物（９．６４ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）混合溶液に、２－（トリメチルシリル）エチルプロパ－２－イン－１－イルカルバメート（６．５８ｇ）、トリエチルアミン（４．５７ｍＬ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７６３ｍｇ）、及びヨウ化銅（Ｉ）（２５１ｍｇ）を順に加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（７．２０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．１６（１Ｈ，ｓ），８．１４－８．０８（２Ｈ，ｍ），８．０３－７．９９（２Ｈ，ｍ），７．９４－７．９０（２Ｈ，ｍ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．６５－７．３５（９Ｈ，ｍ），６．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），６．２２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．１０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），５．０７（１Ｈ，ｂｒｓ），４．９５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．３，２．９Ｈｚ），４．８８－４．８４（１Ｈ，ｍ），４．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．３，３．７Ｈｚ），４．２９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），４．２１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），１．０２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），０．０５（９Ｈ，ｓ）．

[0564] （工程３）

７－（２，３，５－トリ－Ｏ－ベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）－５－［３－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）プロピル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程２で得られた化合物（７．２０ｇ）のメタノール（７０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（７０ｍＬ）混合溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（２ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（５．４５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．２６（１Ｈ，ｓ），８．１９－８．１５（２Ｈ，ｍ），８．０２－７．９７（２Ｈ，ｍ），７．９６－７．９２（２Ｈ，ｍ），７．６５－７．４８（５Ｈ，ｍ），７．４３－７．３２（４Ｈ，ｍ），６．８２（１Ｈ，ｓ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），６．１７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．９，３．９Ｈｚ），５．２３（２Ｈ，ｓ），４．９０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２

．２，３．４Ｈｚ），４．７７－４．７０（２Ｈ，ｍ），４．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．４Ｈｚ），４．１５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），３．２０－３．１０（２Ｈ，ｍ），２．６２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．７２－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．０１－０．９４（２Ｈ，ｍ），０．０４（９Ｈ，ｓ）．

[0565] （工程４）

Ｎ，Ｎ－ジベンゾイル－７－（２，３，５－トリ－Ｏ－ベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）－５－［３－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）プロピル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程３で得られた化合物（５．４５ｇ）のジクロロメタン（６０ｍＬ）溶液に、０℃でピリジン（１．６９ｍＬ）と塩化ベンゾイル（２．０１ｍＬ）を順に加え、０℃で５分間攪拌後、さらにトリエチルアミン（２．９１ｍＬ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、さらに酢酸エチルとヘキサンで粉末化した。得られた固体を濾取し、標題化合物（６．１６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５４（１Ｈ，ｓ），８．２０－８．１６（２Ｈ，ｍ），８．０２－７．９８（２Ｈ，ｍ），７．９６－７．９２（２Ｈ，ｍ），７．８２－７．７６（４Ｈ，ｍ），７．６５－７．３２（１５Ｈ，ｍ），７．１８（１Ｈ，ｂｒｓ），６．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．１７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），６．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．９，３．５Ｈｚ），４．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ），４．７９－４．７５（１Ｈ，ｍ），４．６５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ），４．４１（１Ｈ，ｂｒｓ），４．０８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），２．９５－２．８７（２Ｈ，ｍ），２．５８－２．５０（２

H，m），１．５４－１．５２（２H，m），０．９７－０．９１（２H，m），０．０２（９H，s）．

[0566] （工程５）

Ｎ－ベンゾイル－７－β－Ｄ－リボフラノシル－５－［３－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）プロピル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程４で得られた化合物（６．１６ｇ）のテトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）溶液に、０℃でナトリウムメトキシドのメタノール溶液（１．０M，１２．０ｍＬ）を滴下し、室温で１時間攪拌した。０℃で反応液に酢酸（１．０７ｍＬ）を加えた後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、さらに酢酸エチルとヘキサンで粉末化した。得られた固体を濾取し、標題化合物（３．３５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６２（１H，s），８．０４（２H，d，Ｊ＝７．０Hz），７．６９－７．６２（１H，m），７．６０－７．５４（３H，m），６．２６（１H，d，Ｊ＝６．３Hz），４．５９（１H，t，Ｊ＝５．７Hz），４．３１（１H，ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．５Hz），４．１２－４．０１（３H，m），３．８６（１H，ｄｄ，Ｊ＝１２．３，２．９Hz），３．７６（１H，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，３．５Hz），３．０１（２H，t，Ｊ＝６．７Hz），２．７６（２H，t，Ｊ＝７．４Hz），１．８６－１．７６（２H，m），０．９３（２H，t，Ｊ＝８．２Hz），０．０３（９H，s）．

[0567] （工程６）

Ｎ－ベンゾイル－７－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－［３－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）プロピル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程５で得られた化合物（３．３５ｇ）をピリジンで共沸し、残留物

の無水ピリジン（５０ｍＬ）溶液に、０℃で４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（２．３８ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液にエタノール（５ｍＬ）を加えて反応を停止した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し標題化合物（４．３４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．５１（１Ｈ，ｂｒｓ），８．３０（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０５－７．９０（１Ｈ，ｍ），７．５６－７．４２（３Ｈ，ｍ），７．３９－７．３１（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．１６（１０Ｈ，ｍ），６．８１－６．７５（４Ｈ，ｍ），６．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．９１（１Ｈ，ｂｒｓ），４．７６－４．６７（２Ｈ，ｍ），４．４５－４．４１（１Ｈ，ｍ），４．３８－４．２９（１Ｈ，ｍ），４．０５－３．９５（２Ｈ，ｍ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．１Ｈｚ），３．３７－３．２７（１Ｈ，ｍ），３．１９－２．９４（４Ｈ，ｍ），２．６６（１Ｈ，ｂｒｓ），１．８２（１Ｈ，ｂｒｓ），０．９３－０．７６（２Ｈ，ｍ），－０．０１（９Ｈ，ｓ）．

[0568] （工程７）

Ｎ－ベンゾイル－７－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－［３－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）プロピル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３’－Ｏ－ＴＢＳ体）

上記工程６で得られた化合物（４．３４ｇ）を用いて、実施例８工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．５１ｇ）と、標題化合物の位置異性体である、Ｎ－ベンゾイル－７－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－［３－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）プロピル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）（２．０１ｇ）をそ

れぞれ得た。

（3’－ＯＴＢＳ体）（高極性）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．３８－８．２６（２Ｈ，ｍ），８．１０－８．０３（１Ｈ，ｍ），７．５８－７．４０（５Ｈ，ｍ），７．３６－７．２０（１０Ｈ，ｍ），６．８６－６．７７（４Ｈ，ｍ），６．３０－６．２２（１Ｈ，ｍ），５．０２－４．８９（１Ｈ，ｍ），４．６３－４．４５（２Ｈ，ｍ），４．１７－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．０４－３．９２（２Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．５９－３．５２（１Ｈ，ｍ），３．３２－３．２３（１Ｈ，ｍ），３．１７－２．８０（４Ｈ，ｍ），１．８６－１．６４（２Ｈ，ｍ），０．８９（９Ｈ，ｓ），０．８６－０．７２（２Ｈ，ｍ），０．０９（３Ｈ，ｓ），０．０１（３Ｈ，ｓ），－０．０１（９Ｈ，ｓ）．

（2’－ＯＴＢＳ体）（低極性）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．３９－８．２５（２Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｓ），７．５７－７．４２（５Ｈ，ｍ），７．３７－７．１８（１０Ｈ，ｍ），６．８７－６．８０（４Ｈ，ｍ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），５．０１（１Ｈ，ｂｒｓ），４．７８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），４．４０－４．３３（１Ｈ，ｍ），４．２９－４．２５（１Ｈ，ｍ），４．０５－３．９２（２Ｈ，ｍ），３．８０（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．５９－３．５１（１Ｈ，ｍ），３．４４－３．３７（１Ｈ，ｍ），３．１６－３．０３（１Ｈ，ｍ），２．９９－２．８１（３Ｈ，ｍ），１．７４－１．６１（２Ｈ，ｍ），０．８３（９Ｈ，ｓ），０．８０－０．７０（２Ｈ，ｍ），０．００－－０．０３（１２Ｈ，ｍ），－０．２０（３Ｈ，ｓ）．

[0569] （工程８）

Ｎ－ベンゾイル－７－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファ

ニル｝－β－Ｄ－リボフラノシル）－５－［３－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）プロピル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程７で得られた化合物（３’－ＯＴＢＳ体）（１．５１ｇ）を用いて、実施例１工程６と同様の手法で反応を行い、リン原子上のジアステレオマーである標題化合物のジアステレオマー１（０．７７ｇ）とジアステレオマー２（０．４８ｇ）をそれぞれ得た。

ジアステレオマー１（低極性）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．３６－８．２７（２Ｈ，ｍ），８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５７－７．４０（５Ｈ，ｍ），７．３７－７．２１（１０Ｈ，ｍ），６．８７－６．７７（４Ｈ，ｍ），６．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．９８（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８５－４．７３（１Ｈ，ｍ），４．５６－４．４７（１Ｈ，ｍ），４．２０－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．０５－３．９２（２Ｈ，ｍ），３．８８－３．６７（８Ｈ，ｍ），３．６３－３．４７（３Ｈ，ｍ），３．３３－３．２３（１Ｈ，ｍ），３．１５－２．８２（３Ｈ，ｍ），２．６０－２．４５（２Ｈ，ｍ），１．８３－１．６４（２Ｈ，ｍ），１．１０（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．９２（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８７（９Ｈ，ｓ），０．８１－０．７１（２Ｈ，ｍ），０．１２（３Ｈ，ｓ），０．０３（３Ｈ，ｓ），－０．０１（９Ｈ，ｓ）．

ジアステレオマー２（高極性）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．３６－８．２８（２Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５７－７．３８（５Ｈ，ｍ），７．３６－７．１９（１０Ｈ，ｍ），６．８４－６．７９（４Ｈ，ｍ），６．４８－６．４０（１Ｈ，ｍ），５．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．６５－４．４２（２Ｈ，ｍ），４．１９－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．０６－３．９０（２Ｈ，ｍ），３．８０－３．４８（１１Ｈ，ｍ），３．３２－３．２４（１Ｈ，ｍ），３．１７－３．０３（２Ｈ，ｍ），２．９９－２．８６（１Ｈ，ｍ），２．５１

－２．４０（２Ｈ，ｍ），１．８６－１．６９（２Ｈ，ｍ），１．１８－１．０２（１２Ｈ，ｍ），０．８５（９Ｈ，ｓ），０．８１－０．７１（２Ｈ，ｍ），０．０８（３Ｈ，ｓ），０．０２（３Ｈ，ｓ），－０．０１（９Ｈ，ｓ）．

[0570] （工程９）

２－（トリメチルシリル）エチル （３－｛４－ベンズアミド－７－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル｝プロピル）カルバメート

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：１．０８ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程８で得られた化合物（１．２５ｇ：ジアステレオマー混合物）を用いて、実施例１工程８及び実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－５０％（０分－３５分）］でリン原子上のジアステレオマーを分離し、標題化合物のジアステレオマー１（０．１９ｇ）とジアステレオマー２（０．０４３ｇ）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[0571] （工程１０－１）

２－（トリメチルシリル）エチル （３－｛４－アミノ－７－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル｝プロピル）カルバメート

上記工程９で得られた化合物（ジアステレオマー１）（０．１９ｇ）を用いて、実施例１２工程８－１と同様の手法で反応を行った。分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：４０％－７０％（０分－３５分）］で精製し、標題化合物（５８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0572] （工程１０－２）

２－（トリメチルシリル）エチル （３－｛４－アミノ－７－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル｝プロピル）カルバメート

上記工程９で得られた化合物（ジアステレオマー２）（４３ｍｇ）を用いて、実施例１２工程８－１と同様の手法で反応を行った。分取ＨＰＬＣ［１

０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３０％－６０％（０分－３５分）］で精製し、標題化合物（１５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0573] （工程１１－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［４－アミノ－５－（３－アミノプロピル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１０－１で得られた化合物（５８ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１Ｍ，５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応が完結していないので、更に４０℃で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－４０％（０分－３５分）］で精製した。さらにＳｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：０％－３０％］で精製し、標題化合物（２５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0574] （工程１１－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［４－アミノ－５－（３－アミノプロピル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９

－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１０－２で得られた化合物（１５ｍｇ）を用いて、上記工程１１－１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（７．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0575] （工程１２－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［４－アミノ－５－（３－アミノプロピル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１１－１で得られた化合物（２５ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０２８（１Ｈ，ｓ），８．０２５（１Ｈ，ｓ），７．７１（１Ｈ，ｓ），７．０９（１Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），５．３８－５．２９（１Ｈ，ｍ），５．１７－５．１０（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．８０（１Ｈ，ｍ），４．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），４．４４－４．３７（１Ｈ，ｍ），４．３３－４．２３（３Ｈ，ｍ），４．０９－３．９７（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４６（２Ｈ，ｍ），３．００－２．７２

（６Ｈ，ｍ），２．１３－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．９３（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５６．６５（ｓ），５５．３１（ｓ）．

[0576] （工程１２－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［４－アミノ－５－（３－アミノプロピル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１１－２で得られた化合物（７．２ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（６．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０２（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．７５（１Ｈ，ｓ），７．０７（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），５．６１－５．５５（１Ｈ，ｍ），５．４７－５．３７（１Ｈ，ｍ），４．８６－４．８３（１Ｈ，ｍ），４．５６－４．４３（２Ｈ，ｍ），４．３１－４．２１（３Ｈ，ｍ），４．０６－３．９９（１Ｈ，ｍ），３．９１－３．８４（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．４６（３Ｈ，ｍ），３．００－２．８７（５Ｈ，ｍ），２．２９－２．０７（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．９５（２Ｈ，ｍ）．

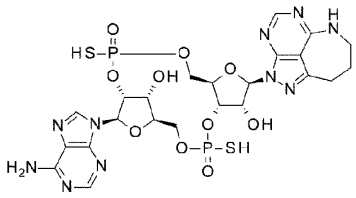
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．０８（ｓ），５８．６８（ｓ）．

[0577] 実施例１９：ＣＤＮ１９の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７

－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0578] [化144]

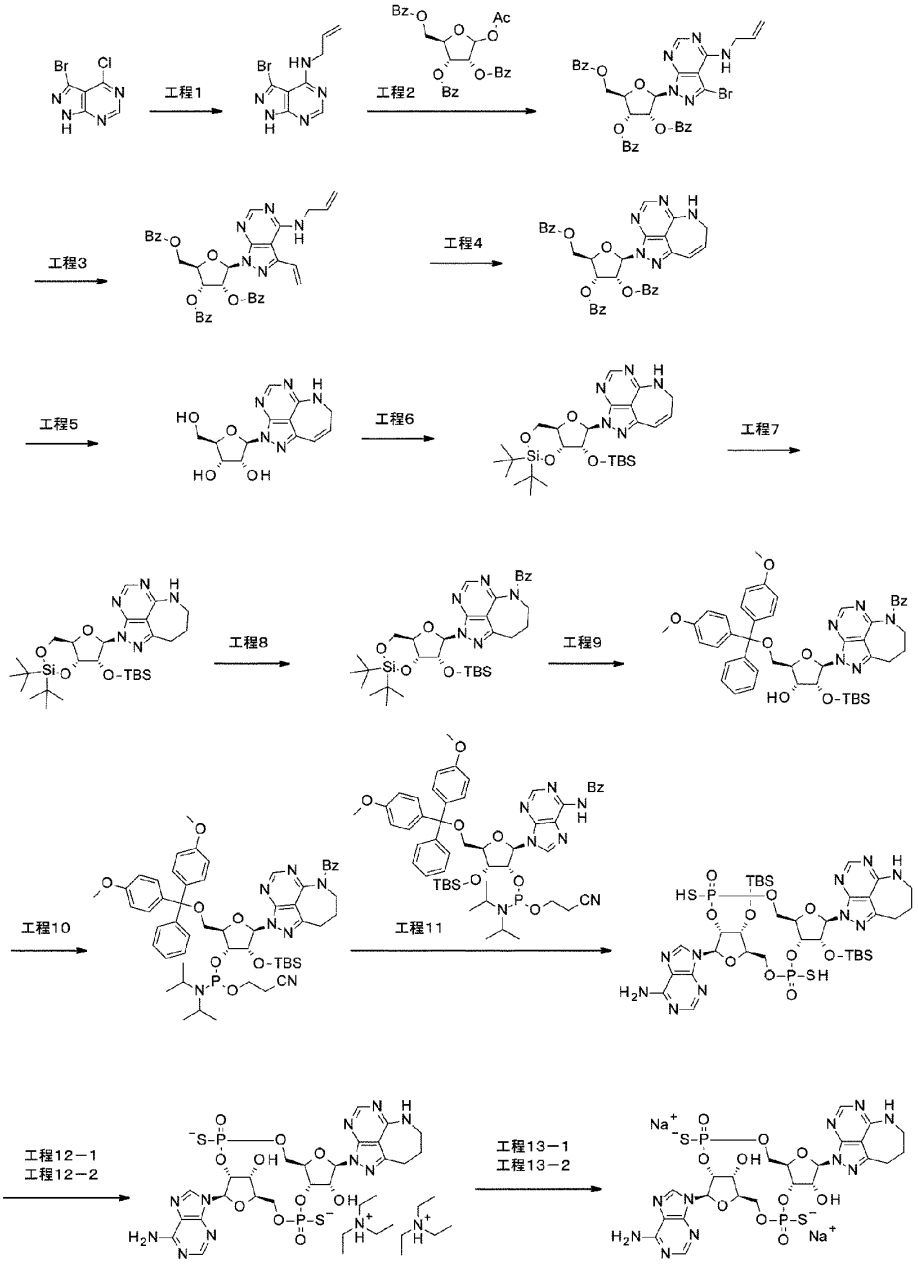


19
19a（ジアステレオマー1）
19b（ジアステレオマー2）

[0579] ［合成スキーム］

[0580]

[化145]



[0581] （工程１）

３－ブロモ－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

市販（Ｂｅｐｈａｒｍ）の３－ブロモ－４－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３

，４－ｄ］ピリミジン（８．５０ｇ）をジオキサン（１４０ｍＬ）に懸濁させ、室温でＮ，Ｎ，－ジイソプロピルエチルアミン（１２．５ｍＬ）とアリルアミン（１１ｍＬ）を加え、同温度で７０時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をジクロロメタンと酢酸エチルでスラリー状にした後、固体を濾取した（固体１）。濾液を減圧濃縮後、同様の操作を２回繰り返してそれぞれ固体２と固体３を得た。最後の濾液をシリカゲルカラム［ヘキサン／酢酸エチル］で精製して固体４を得た。さらに、固体１をシリカゲルカラム［ヘキサン／酢酸エチル］で精製して固体５得た。固体４と固体５を併せて、標題化合物を（４．４８ｇ）得た。固体２と固体３を併せて、不純物を含む標題化合物（３．７８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１３．８２（１Ｈ，ｓ），８．２６（１Ｈ，ｓ），７．２３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），５．９６（１Ｈ，ｍ），５．１８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，１．５Ｈｚ），５．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，１．５Ｈｚ），４．１９（２Ｈ，ｍ）．

[0582] （工程２）

３－ブロモ－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）－１－（２，３，５－トリ－Ｏ－ベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程１で得られた化合物（１．００ｇ）と市販（Ａｒｋ　Ｐｈａｒｍ）の１－Ｏ－アセチル－２，３，５－トリ－Ｏ－ベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノース（２．５８ｇ）をニトロメタン（５０ｍＬ）に懸濁させた後、加熱して溶解させた。加熱還流下で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（０．６３ｍＬ）を加え、同温度で１時間攪拌した。１－Ｏ－アセチル－２，３，５－トリ－Ｏ－ベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノース（０．４０ｇ）と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（０．１０ｍＬ）を追加して、さらに３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．８０ｇ）を

得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４０（１Ｈ，ｓ），８．１３（２Ｈ，ｍ），７．９６（４Ｈ，ｍ），７．５９－７．３２（９Ｈ，ｍ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ），６．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．７Ｈｚ），６．２５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．１７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．００（１Ｈ，ｍ），５．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，１．０Ｈｚ），５．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．５，１．２Ｈｚ），４．８１（１Ｈ，ｍ），４．７５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．０，３．７Ｈｚ），４．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．４Ｈｚ），４．３０（２Ｈ，ｍ）．

[0583] （工程３）

３－エテニル－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）－１－（２，３，５－トリ－Ｏ－ベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程２で得られた化合物（１１．６５ｇ）のトルエン（１２０ｍＬ）に溶液を、減圧下で超音波処理して脱気した。窒素雰囲気下、反応液にトリブチルビニルすず（１２．８ｍＬ）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２．７３ｇ）を加え、２時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１０．０７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４２（１Ｈ，ｓ），８．０９（２Ｈ，ｍ），７．９９（２Ｈ，ｍ），７．９５（２Ｈ，ｍ），７．５９－７．５０（３Ｈ，ｍ），７．４２－７．３３（６Ｈ，ｍ），６．９０－６．８４（２Ｈ，ｍ），６．４３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．４Ｈｚ），６．３２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．００（１Ｈ，ｍ），５．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１．０Ｈｚ），５．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，１

．０Ｈｚ），５．５６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），５．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，１．０Ｈｚ），５．２２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，１．０Ｈｚ），４．８２（１Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．９Ｈｚ），４．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，４．９Ｈｚ），４．２９（２Ｈ，ｍ）．

[0584] （工程４）

２－（２，３，５－トリ－Ｏ－ベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）－６，７－ジヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程３で得られた化合物（９．０ｇ）をベンゼンで２回共沸した。残留物のジクロロメタン溶液（４８０ｍＬ）に（＋）－１０－カンファースルホン酸（４．２ｇ）とベンジリデン［１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）イミダゾリジン－２－イリデン］ジクロリド（トリシクロヘキシル－λ^{5}－ホスファニル）ルテニウム（第二世代Ｇｒｕｂｂｓ触媒）（３６０ｍｇ）を加え、３時間加熱還流した。第二世代Ｇｒｕｂｂｓ触媒（３６０ｍｇ）を追加し、さらに１時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（６．３９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．３９（１Ｈ，ｓ），８．１１（２Ｈ，ｍ），７．９９（２Ｈ，ｍ），７．９６（２Ｈ，ｍ），７．５７－７．５２（３Ｈ，ｍ），７．４２－７．３５（６Ｈ，ｍ），６．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），６．４３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．２Ｈｚ），６．３３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．１２（１Ｈ，ｍ），５．６１（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８３（１Ｈ，ｍ），４．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．９Ｈｚ），４．６３（１

Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．６Ｈｚ），４．１６（２Ｈ，ｍ）．

[0585] （工程５）

２－β－Ｄ－リボフラノシル－６，７－ジヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程４で得られた化合物（６２０ｍｇ）のメタノール（１０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）混合溶液に、室温でナトリウムメトキシドのメタノール溶液（１．０Ｍ，０．１０ｍＬ）を加え、同温度で１８時間攪拌した。反応液を１規定塩酸で中和後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製し、標題化合物（２７９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２３（１Ｈ，ｓ），６．７９（１Ｈ，ｍ），６．２２－６．１７（２Ｈ，ｍ），４．７４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），４．１４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．９，１．５Ｈｚ），４．１１（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），３．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，３．２Ｈｚ），３．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．６Ｈｚ）．

[0586] （工程６）

２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７－ジヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程５で得られた化合物（２．８１ｇ）を用いて、実施例１の工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４．７２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：８．３８（１Ｈ，ｓ），６．８５（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１１．０，１．４Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｓ），６．１６－６．０８（１Ｈ，ｍ），５．７８（１Ｈ，ｂｒｓ），４．７１－４．６３（２Ｈ，ｍ），４．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．１Ｈｚ），４．２２－４．１０（３Ｈ，ｍ），３．９６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，９．０Ｈｚ）

，１．１１（９Ｈ，ｓ），１．０５（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ）．

[0587] （工程７）

２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程６で得られた化合物（２．１２ｇ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液に、酢酸（パスツールピペットで３滴）、１０％パラジウム炭素（ＡＤ）ｗｅｔ（０．８２ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。触媒を濾去した後、テトラヒドロフランで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（２．０９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．２９（１Ｈ，ｓ），６．３３（１Ｈ，ｂｒｓ），６．２７（１Ｈ，ｓ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ），４．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．９Ｈｚ），４．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．１Ｈｚ），４．２１－４．０８（１Ｈ，ｍ），３．９５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．４，９．２Ｈｚ），３．６５－３．５８（２Ｈ，ｍ），３．１５－２．９９（２Ｈ，ｍ），２．２２－２．１０（２Ｈ，ｍ），１．１１（９Ｈ，ｓ），１．０５（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ）．

[0588] （工程８）

６－ベンゾイル－２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程７で得られた化合物（２．０９ｇ）を用いて、実施例１工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．２３ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：8．19（1H，s），7．47－7．40（3H，m），7．33－7．28（2H，m），6．34（1H，s），4．72（1H，d，J＝4．7Hz），4．66（1H，dd，J＝9．4，4．7Hz），4．49（1H，dd，J＝14．7，8．0Hz），4．40（1H，dd，J＝9．0，5．1Hz），4．24－4．09（2H，m），3．96（1H，dd，J＝10．6，9．0Hz），3．26－3．11（2H，m），2．45－2．23（2H，m），1．12（9H，s），1．05（9H，s），0．90（9H，s），0．12（3H，s），0．10（3H，s）．

[0589] （工程９）

６－ベンゾイル－２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程８で得られた化合物（２．２３ｇ）を用いて、実施例１工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．６９ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：8．22（1H，s），7．55－7．51（2H，m），7．46－7．36（7H，m），7．32－7．26（2H，m），7．26－7．16（3H，m），6．80－6．73（4H，m），6．43（1H，d，J＝5．5Hz），5．32（1H，t，J＝5．5Hz），4．43（1H，dd，J＝14．3，8．0Hz），4．34－4．29（1H，m），4．25－4．13（2H，m），3．78（3H，s），3．77（3H，s），3．46（1H，dd，J＝10．4，3．3Hz），3．17－3．05（3H，m），2．79（1H，d，J＝3．5Hz），2．40－2．19（2H，m），0．82（9H，s），0．03（3H，s），－0．13（3H，s）．

[0590] （工程１０）

６－ベンゾイル－２－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニ

ル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－β－Ｄ－リボフラノシル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程９で得られた化合物（２．６９ｇ）を用いて、実施例５の工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．９３ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６：４）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．２２（０．４Ｈ，ｓ），８．２１（０．６Ｈ，ｓ），７．５６－７．５０（２Ｈ，ｍ），７．４４－７．３７（７Ｈ，ｍ），７．２８－７．１８（５Ｈ，ｍ），６．８１－６．７３（４Ｈ，ｍ），６．４４（０．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），６．４０（０．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），５．３４－５．２８（１Ｈ，ｍ），４．４７－４．３５（２．４Ｈ，ｍ），４．３２－４．２６（０．６Ｈ，ｍ），４．２５－４．１６（１Ｈ，ｍ），４．０３－３．８４（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．７３（６Ｈ，ｍ），３．６９－３．４４（４Ｈ，ｍ），３．１８－３．００（３Ｈ，ｍ），２．７３－２．５９（１Ｈ，ｍ），２．４０－２．１９（３Ｈ，ｍ），１．２２－１．１４（８．４Ｈ，ｍ），１．０１（３．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．７６（３．６Ｈ，ｓ），０．７４（５．４Ｈ，ｓ），０．０２（１．２Ｈ，ｓ），０．０１（１．８Ｈ，ｓ），－０．１２（１．８Ｈ，ｓ），－０．１５（１．２Ｈ，ｓ）．

[0591] （工程１１）

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン

－２，１０－ジオン

上記工程１０で得られた化合物（１．０４ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－（ジヒドロキシホスファニル）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。このアセトニトリル溶液と市販（Ｃｏｏｌ　Ｐｈａｒｍ）のＮ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン（１．２０ｇ）を用いて、実施例１工程８、実施例１工程９、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５－５０％（０分－３５分）］でリン原子上のジアステレオマーを分離し、標題化合物のジアステレオマー１（１５ｍｇ）とジアステレオマー２（５５ｍｇ）を得た（ＨＰＬＣの保持時間：ジアステレオマー１＞２）。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0592] （工程１２－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９

，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１１で得られた化合物（ジアステレオマー１）（２０ｍｇ）に、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩（１ｍＬ）を加え、４５℃で２時間攪拌した。反応液を氷冷した１Ｍ炭酸水素トリエチルアンモニウム水溶液（３ｍＬ）とトリエチルアミン（１ｍＬ）の混合溶液に加えて反応を停止した。Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［０．１％トリエチルアミン水／アセトニトリル，アセトニトリル：０％－１７％］で精製し、標題化合物（１５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0593] （工程１２－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１１で得られた化合物（ジアステレオマー２）（４３ｍｇ）を用いて、上記工程１２－１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0594] （工程１３－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－

イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１２－１で得られた化合物（１５ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物のジアステレオマー混合物（１２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７９（１Ｈ，ｓ），８．１８（１Ｈ，ｓ），８．１４（１Ｈ，ｓ），６．３７－６．３４（２Ｈ，ｍ），５．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．３Ｈｚ），５．４０－５．３３（１Ｈ，ｍ），５．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．５，２．９Ｈｚ），４．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ），４．６７－４．３０（４Ｈ，ｍ），４．０３（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１２．５，６．１，２．２Ｈｚ），３．９３（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１８．１，６．１Ｈｚ），３．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），３．０２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），２．１８－２．０４（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５６．５（ｓ），５４．２（ｓ）．

[0595] （工程１３－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－１，２，３，５，６－ペンタアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１２－２で得られた化合物（３４ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題

化合物のジアステレオマー混合物（２８ｍｇ：ジアステレオマー比＝４：１）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：９．１６（０．２Ｈ，ｓ），８．８５（０．８Ｈ，ｓ），８．１９（０．２Ｈ，ｓ），８．１７（０．８Ｈ，ｓ），８．１４（０．８Ｈ，ｓ），８．１３（０．２Ｈ，ｓ），６．３８－６．３０（２Ｈ，ｍ），５．６７－５．６１（０．８Ｈ，ｍ），５．５７－５．３６（１．２Ｈ，ｍ），５．２２（０．８Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．９，４．３Ｈｚ），５．１０（０．２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．６４－４．２６（４．８Ｈ，ｍ），４．１６－４．１０（０．２Ｈ，ｍ），４．０５－３．９８（１Ｈ，ｍ），３．８６－３．７９（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．５４（２Ｈ，ｍ），３．０７（１．６Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），２．９８（０．４Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），２．１７－２．０４（２Ｈ，ｍ）．

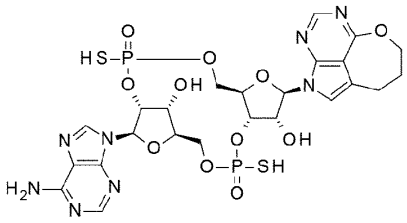
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．５（ｓ），６３．４（ｓ），６０．０（ｓ），５９．９（ｓ）．

[0596] 実施例２０：ＣＤＮ２０の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0597]

[化146]

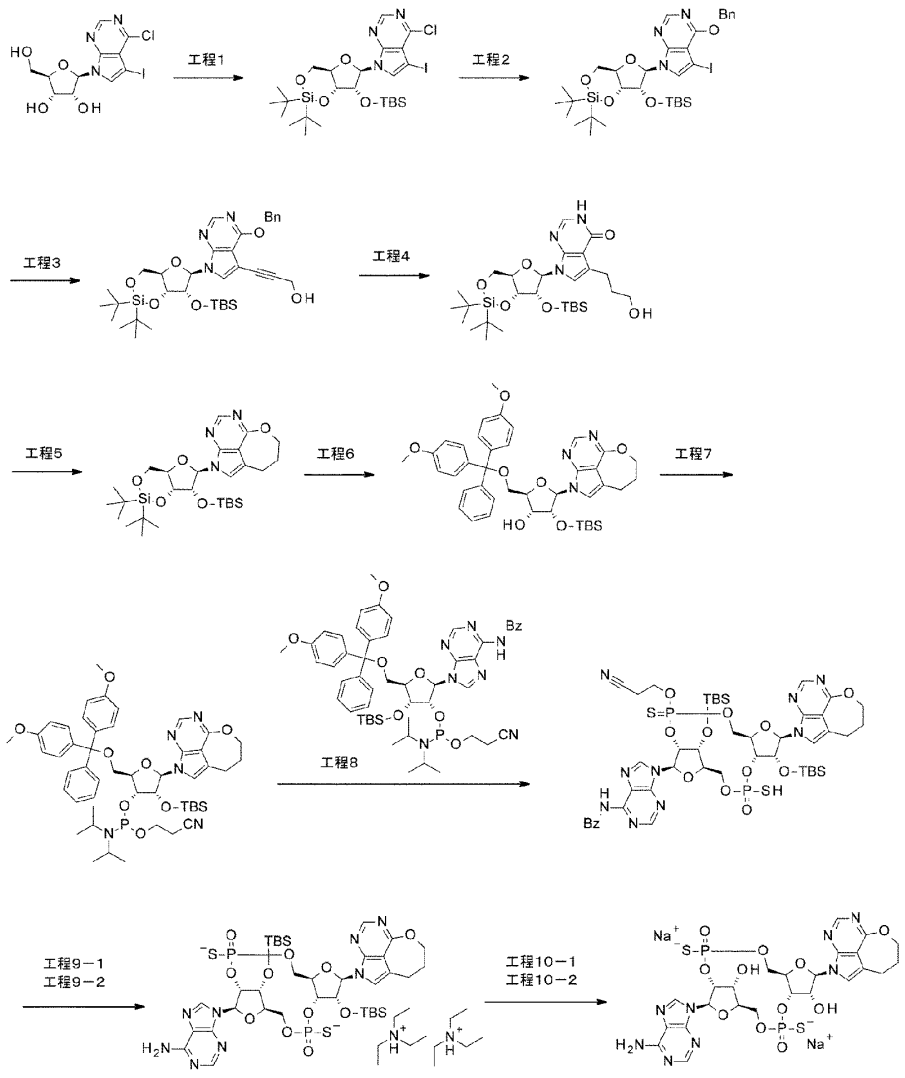


20
20a （ジアステレオマー1）
20b （ジアステレオマー2）

[0598] ［合成スキーム］

[0599]

[化147]



[0600] （工程１）

７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

文献既知（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００８，５１，３９３４－３９４５）の４－クロロ－５－ヨード－７－β－Ｄ－リボフラノシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（３．１５ｇ）を用いて、実施例１の工程１と同

様の手法で反応を行い、標題化合物（２．９７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．６２（１Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），６．１８（１Ｈ，ｓ），４．５３－４．４７（１Ｈ，ｍ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），４．２４－４．１８（２Ｈ，ｍ），４．０６－３．９８（１Ｈ，ｍ），１．０９（９Ｈ，ｓ），１．０５（９Ｈ，ｓ），０．９２（９Ｈ，ｓ），０．１３（３Ｈ，ｓ），０．１２（３Ｈ，ｓ）．

[0601] （工程２）

４－（ベンジルオキシ）－７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

上記工程１で得られた化合物（４．９７ｇ）とベンジルアルコール（１．０ｍＬ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム（ミネラルオイルを３７％含有）（４２６ｍｇ）を加え、室温に昇温し終夜攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。反応液を酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（３．３８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．４３（１Ｈ，ｓ），７．６２－７．５７（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．３７（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．３０（１Ｈ，ｍ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．１５（１Ｈ，ｓ），５．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），５．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），４．５０－４．４３（２Ｈ，ｍ），４．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．９Ｈｚ），４．２１－４．１２（１Ｈ，ｍ），４．０１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．４，９．２Ｈｚ），１．０９（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１２（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ）．

[0602] （工程３）

４－（ベンジルオキシ）－７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）

シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

上記工程２で得られた化合物（３．３８ｇ）と２－プロピン－１－オール（１．３５ｍＬ）を用い、反応温度を室温として、実施例１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．２２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．４６（１Ｈ，ｓ），７．５９－７．５５（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．３３（３Ｈ，ｍ），７．２２（１Ｈ，ｓ），６．１６（１Ｈ，ｓ），５．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），５．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），４．５１－４．４１（４Ｈ，ｍ），４．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．５，５．０Ｈｚ），４．１９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．９，５．０Ｈｚ），４．０１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．９，９．５Ｈｚ），１．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．０８（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１３（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ）．

[0603] （工程４）

７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－（３－ヒドロキシプロピル）－３，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オン

上記工程３で得られた化合物（３．３８ｇ）を用いて、反応溶媒をメタノール（２０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）の混合液とし、実施例１９工程７と同様の手法で反応を行い、標題化合物（０．９２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１１．３６（１Ｈ，ｂｒｓ），７．８６（１Ｈ，ｓ），６．６９（１Ｈ，ｓ），６．１０（１Ｈ，ｓ），４．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．９Ｈｚ），４．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．３，４．８Ｈｚ），４．１６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．８，４．８Ｈｚ），４．０２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．８，９

．３Ｈｚ），３．８４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），３．５８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．１Ｈｚ），３．０３－２．９０（２Ｈ，ｍ），１．８６（２Ｈ，ｓ），１．０９（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．１０（６Ｈ，ｓ）．

[0604] （工程５）

２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程４で得られた化合物（０．９２ｇ）のテトラヒドロフラン（３２ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリフェニルホスフィン（０．６２ｇ）とアゾジカルボン酸ジイソプロピル（０．４７ｍＬ）を加え、室温まで昇温して１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（０．７７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４４（１Ｈ，ｓ），６．８５（１Ｈ，ｓ），６．１９（１Ｈ，ｓ），４．５６－４．５１（２Ｈ，ｍ），４．５０－４．４４（２Ｈ，ｍ），４．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．５，５．０Ｈｚ），４．１７（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１０．０，５．０Ｈｚ），４．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，９．５Ｈｚ），２．９８－２．９２（２Ｈ，ｍ），２．２８－２．２０（２Ｈ，ｍ），１．１０（９Ｈ，ｓ），１．０５（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１２（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ）．

[0605] （工程６）

２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程５で得られた化合物（０．９５ｇ）を用いて、実施例１工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．１３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．４２（１Ｈ，ｓ），７．４８－７．４３（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．２１（７Ｈ，ｍ），７．１９（１Ｈ，ｓ），６．８５－６．７９（４Ｈ，ｍ），６．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．７１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．５５－４．４８（２Ｈ，ｍ），４．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．３Ｈｚ），４．２２（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．１Ｈｚ），３．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．１Ｈｚ），２．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），２．７１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），２．２３－２．１５（２Ｈ，ｍ），０．８３（９Ｈ，ｓ），－０．０４（３Ｈ，ｓ），－０．１６（３Ｈ，ｓ）．

[0606] （工程７）

２－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－β－Ｄ－リボフラノシル）－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程６で得られた化合物（１．１３ｇ）を用いて、精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］を用いたこと以外は、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．００ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６：４）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．４１（０．４Ｈ，ｓ），８．３９（０．６Ｈ，ｓ），７．５１－７．４３（２Ｈ，ｍ），７．３９－７．１７（８Ｈ，ｍ），６．８５－６．７９（４Ｈ，ｍ），６．３４（０．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．３０（０．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．８２（０

．６Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．７Ｈｚ），４．７６（０．４Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．９，４．７Ｈｚ），４．５５－４．４７（２Ｈ，ｍ），４．４３－４．３５（１．２Ｈ，ｍ），４．３０－４．２５（０．８Ｈ，ｍ），４．０５－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．８１－３．７６（６Ｈ，ｍ），３．７０－３．４７（４Ｈ，ｍ），３．３２－３．２４（１Ｈ，ｍ），２．７９－２．６４（３．２Ｈ，ｍ），２．３１（０．８Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），２．２３－２．１４（２Ｈ，ｍ），１．２０－１．１５（８．４Ｈ，ｍ），１．０３（３．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），０．７５（３．６Ｈ，ｓ），０．７３（５．４Ｈ，ｓ），－０．０３（１．２Ｈ，ｓ），－０．０８（１．８Ｈ，ｓ），－０．２０（１．２Ｈ，ｓ），－０．２２（１．８Ｈ，ｓ）．

[0607] （工程８）

Ｎ－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－６－イル｝ベンズアミド

上記工程７で得られた化合物（１．００ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－（ジヒドロキシホスファニル）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。このアセトニトリル溶液と市販（Ｃｏｏｌ　Ｐｈａｒｍ）のＮ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン（１．２８ｇ）を

用いて、実施例１工程８、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１を含む混合物とジアステレオマー２を含む混合物をそれぞれ得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0608] （工程９－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１４－（８，９－ジヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程８で得られた化合物（ジアステレオマー１を含む混合物）を全量用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物（７３ｍｇ）をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３０％－６０％（０分－３５分）］。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0609] （工程９－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１４－（８，９－ジヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリ

アザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程８で得られた化合物（ジアステレオマー２を含む混合物）を全量用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物（５８ｍｇ）をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５％－５０％（０分－３５分）］。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0610] （工程１０－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程９－１で得られた化合物（６８ｍｇ）を用いて、実施例１９工程１２－１と同様の手法で反応を行った後、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７３（１Ｈ，ｓ），８．３１（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．３６（１Ｈ，ｓ），６．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．４２－５

．３４（１Ｈ，ｍ），５．２４－５．１６（１Ｈ，ｍ），４．８６－４．８１（２Ｈ，ｍ），４．６４－４．２９（６Ｈ，ｍ），４．１２－４．０１（２Ｈ，ｍ），２．９８－２．８１（２Ｈ，ｍ），２．２８－２．１３（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．２（ｓ），５４．４（ｓ）．

[0611] （工程１０－２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程９－２で得られた化合物（５８ｍｇ）を用いて、実施例１９工程１２－１と同様の手法で反応を行った後、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（３５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

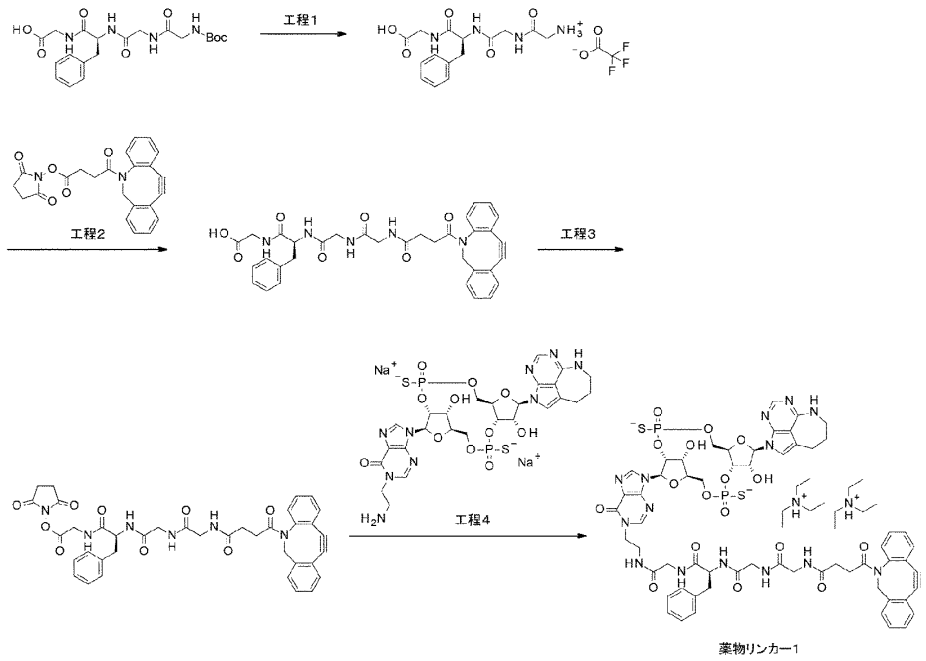
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．８１（１Ｈ，ｓ），８．３１（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），６．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），５．５６－５．４１（２Ｈ，ｍ），４．８７（１Ｈ，ｍ），４．６４－４．２７（７Ｈ，ｍ），４．０６－３．９９（１Ｈ，ｍ），３．９２－３．８８（１Ｈ，ｍ），２．９９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），２．２８－２．１９（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．１（ｓ），６０．５（ｓ）．

[0612] 実施例２１：薬物リンカー１の合成

［合成スキーム］

[0613]［化148］



[0614] （工程１）

Ｎ－（アザニウミルアセチル）グリシル－Ｌ－フェニルアラニルグリシントリフルオロアセテート

市販（ＢＡＣＨＥＭ）のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニルグリシン（３．００ｇ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に室温でトリフルオロ酢酸（１５ｍＬ）を加え、同温度で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンに懸濁させて再度減圧濃縮した。この濃縮操作をさらに２回繰り返した。残留物をジエチルエーテル（１００ｍＬ）でスラリー状にした後、濾取し、標題化合物（３．２７ｇ）の粗体を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．６０（１Ｈ，ｂｒｓ），８．４８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），

８．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．９７（３Ｈ，ｂｒｓ），７．２８－７．１６（５Ｈ，ｍ），４．５８（１Ｈ，ｍ），３．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．８，５．６Ｈｚ），３．７８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，５．４Ｈｚ），３．５６（２Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），３．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．７，３．９Ｈｚ），２．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．７，１０．３Ｈｚ）．

[0615] （工程２）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニルグリシン

上記工程１で得られた化合物（２．０９ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（４６．４ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．８０４ｍＬ）と１－｛［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］オキシ｝ピロリジン－２，５－ジオン（１．８７ｇ）を加え、室温で２１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製した。得られた化合物のジクロロメタン溶液にジエチルエーテルを加えてスラリー状にした後、濾取し、標題化合物（２．１０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．２０－７．９１（４Ｈ，ｍ），７．６８－７．１３（１３Ｈ，ｍ），４．９８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，３．２Ｈｚ），４．５１－４．４６（１Ｈ，ｍ），３．７３－３．４７（７Ｈ，ｍ），３．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．１Ｈｚ），２．７３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），２．６７－２．５７（１Ｈ，ｍ），２．２９－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．０１（１Ｈ，ｍ），１．８０－１．７３（１Ｈ，ｍ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0616] （工程３）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イルＮ－［４－（１１，１２－ジデヒド

ロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニルグリシナート

上記工程２で得られた化合物（２．１０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（３３．７ｍＬ）溶液にＮ－ヒドロキシスクシンイミド（４２６ｍｇ）と１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（７１０ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、室温で１６時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、氷水で３回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。油状の残留物に酢酸エチルを加えて固体を析出させた。溶媒を減圧下で留去、得られた固体にジエチルエーテルを加えてスラリー状にした後、濾取し、標題化合物（２．１８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．７４－８．６９（１Ｈ，ｍ），８．１６－８．０８（２Ｈ，ｍ），８．００－７．９３（１Ｈ，ｍ），７．７１－７．１５（１３Ｈ，ｍ），５．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，３．０Ｈｚ），４．５５－４．４９（１Ｈ，ｍ），４．２７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．７７－３．６８（１Ｈ，ｍ），３．６４－３．５０（４Ｈ，ｍ），３．０２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．２Ｈｚ），２．８２－２．７３（５Ｈ，ｍ），２．６９－２．５８（１Ｈ，ｍ），２．３３－２．２４（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．０２（１Ｈ，ｍ），１．８３－１．７５（１Ｈ，ｍ）．

[0617] （工程４）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２

Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）グリシンアミド

（薬物リンカー１）

実施例５工程８－２で得られた化合物（１０．０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（８μＬ）と上記工程３で得られた化合物（１７．６ｍｇ）を加え，室温で２時間攪拌した。反応液に、ベンジルアミン（３μＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液とメタノールを加え、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－５０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物（１０．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

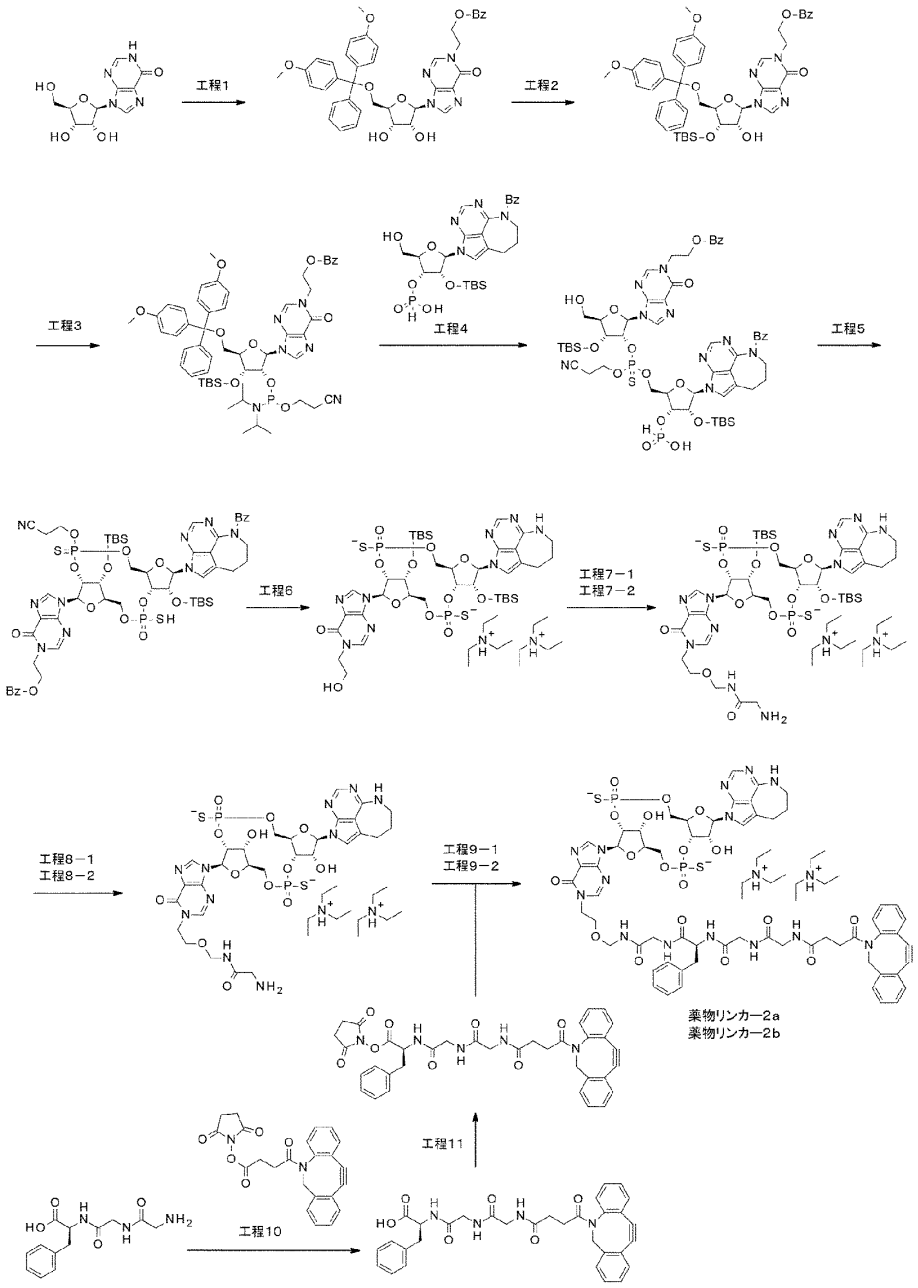
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６３－７．５０（２Ｈ，ｍ），７．４２－７．３７（３Ｈ，ｍ），７．３２－７．１３（８Ｈ，ｍ），７．１２（１Ｈ，ｓ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５１－５．４０（２Ｈ，ｍ），５．０９－４．９９（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．７７（１Ｈ，ｍ），４．５３－４．４２（２Ｈ，ｍ），４．４２－４．１５（５Ｈ，ｍ），４．０４－３．９６（１Ｈ，ｍ），３．９２－３．４６（１２Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），

３．１６－２．７３（５Ｈ，ｍ），２．４０－２．２３（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．９４（４Ｈ，ｍ），１．２９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[0618] 実施例２２：薬物リンカー２の合成

［合成スキーム］

[0619] [化149]



[0620] （工程１）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］イノシン

イノシン（１０．０ｇ）のピリジン（５０ｍＬ）とＮ，Ｎ－ジメチルアセ

トアミド（５０ｍＬ）溶液に、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（１５．２ｇ）を０℃で加えた後、４℃で６４時間攪拌した。反応液にメタノール（２ｍＬ）を加え、１０分攪拌後に５０ｍＬ程度まで濃縮した。残留物に２－ブロモエチルベンゾエート（７．０２ｍＬ）と２，３，４，６，７，８，９，１０－オクタヒドロピリミド［１，２－ａ］アゼピン（１３．９ｍＬ）を加え、室温で１日攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１５．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．００（１Ｈ，ｓ），７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９８－７．９４（２Ｈ，ｍ），７．６２－７．１５（１２Ｈ，ｍ），６．８０－６．７５（４Ｈ，ｍ），５．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．８２－４．７９（１Ｈ，ｍ），４．７２－４．６４（３Ｈ，ｍ），４．５５－４．３４（５Ｈ，ｍ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．４３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．９Ｈｚ），３．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．６Ｈｚ）．

[0621] （工程２）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］イノシン

上記工程１で得られた化合物（３．０１ｇ）を用いて、実施例５工程３と同様の手法で合成を行い、標題化合物（１．２０ｇ）と標題化合物の位置異性体である１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］イノシン（１．２２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０３（１Ｈ，ｓ），７．９８－７．９６（１Ｈ，ｍ），７．９６（１Ｈ，ｓ），７．９６－７．９４（１Ｈ，ｍ），７．５９－７．５２（１Ｈ，ｍ），７．４４－７．３８（４Ｈ，ｍ），７．３２－７．１５（７Ｈ，ｍ），６．８３－６．７７（４Ｈ，ｍ），５．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．６９－４．６３（２Ｈ，ｍ），４．５９－４．３５（４Ｈ，ｍ），４．１６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．８，１．９Ｈｚ），３．７７（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），３．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．０Ｈｚ），３．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），３．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８７（９Ｈ，ｓ），０．０６（３Ｈ，ｓ），－０．０１（３Ｈ，ｓ）．

（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０１（１Ｈ，ｓ），７．９７－７．９３（２Ｈ，ｍ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．５９－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．４５－７．３８（４Ｈ，ｍ），７．３５－７．１７（７Ｈ，ｍ），６．８３－６．７７（４Ｈ，ｍ），５．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．８４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．７１－４．６０（２Ｈ，ｍ），４．５２－４．３７（２Ｈ，ｍ），４．３３－４．２８（１Ｈ，ｍ），４．２８－４．２４（１Ｈ，ｍ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７７（３Ｈ，ｓ），３．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．０Ｈｚ），３．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），２．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），０．８０（９Ｈ，ｓ），－０．０３（３Ｈ，ｓ），－０．１９（３Ｈ，ｓ）．

[0622] （工程３）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２

－イル）アミノ］ホスファニル｝イノシン

上記工程２で得られた化合物（１．２０ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で合成を行い、標題化合物（１．４１ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝０．５５：０．４５）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０５（０．４５Ｈ，ｓ），８．０４（０．５５Ｈ，ｓ），７．９９－７．９５（２Ｈ，ｍ），７．９５（０．５５Ｈ，ｓ），７．９２（０．４５Ｈ，ｓ），７．５９－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．４５－７．３９（４Ｈ，ｍ），７．３５－７．１０（７Ｈ，ｍ），６．８３－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．１５（０．５５Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．０８（０．４５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．８６－４．４９（３Ｈ，ｍ），４．４９－４．３５（３Ｈ，ｍ），４．２５－４．１０（１Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．７２－３．４１（５Ｈ，ｍ），３．３５－３．２５（１Ｈ，ｍ），２．４７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），２．３２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．３３－１．２４（６Ｈ，ｍ），１．１３－１．０３（６Ｈ，ｍ），０．８４（４．０５Ｈ，ｓ），０．８４（４．９５Ｈ，ｓ），０．０８（１．３５Ｈ，ｓ），０．０５（１．６５Ｈ，ｓ），０．００（１．３５Ｈ，ｓ），－０．０１（１．６５Ｈ，ｓ）．

[0623] （工程４）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：１．４０ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程３で得られた化合物（１．４１ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行った。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0624] （工程５）

２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５

，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル　ベンゾエート

上記工程４で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（７７８ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0625]　（工程６）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程５で得られた化合物（７７８ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（２５５ｍｇ）とジアステレオマー２（不純物含有）を得た。ジアステレオマー２を分取ＨＰＬＣ［水／０．２％トリエチルアミン含有アセトニトリル，０．２％トリエチルアミン含有アセトニトリル：５％－５０％（０分－４０分）］で再度精製し、標題化合物のジアステレオマー２（９４．６ｍｇ）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}H－NMR（CD_3OD）δ：8．66（1H，s），8．21（1H，s），8．04（1H，s），7．33（1H，s），6．27（1H，d，J＝5．1Hz），6．25（1H，d，J＝3．6Hz），5．39－5．29（1H，m），5．18－5．11（1H，m），4．85－4．81（1H，m），4．79－4．74（1H，m），4．71－4．66（1H，m），4．50－4．42（1H，m），4．36－4．21（2H，m），4．09－3．98（2H，m），3．85－3．78（2H，m），3．78－3．69（2H，m），3．55－3．46（2H，m），3．17（12H，q，J＝7．3Hz），2．98－2．75（2H，m），2．05－1．88（2H，m），1．28（18H，t，J＝7．3Hz），0．98（9H，s），0．85（9H，s），0．31（3H，s），0．27（3H，s），0．25（3H，s），0．09（3H，s）．

ジアステレオマー2（高極性）

MS（ESI）m／z：1003（M＋H）$^+$．

^{1}H－NMR（CD_3OD）δ：8．50（1H，s），8．22（1H，s），8．07（1H，s），7．20（1H，s），6．33（1H，d，J＝7．3Hz），6．26（1H，d，J＝9．1Hz），5．59－5．44（1H，m），5．38－5．32（1H，m），5．21－5．11（1H，m），4．99－4．89（2H，m），4．68－4．54（2H，m），4．25－4．12（3H，m），4．09－4．03（1H，m），3．90－3．80（3H，m），3．59－3．51（2H，m），3．20（12H，q，J＝7．3Hz），2．96－2．89（2H，m），2．07－1．98（2H，m），1．30（18H，t，J＝7．3Hz），0．99（9H，s），0．74（9H，s），0．27（3H，s），0．27（3H，s），0．20（3H，s），－0．05（3H，s）．

[0626] （工程7－1）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－ｙｌ）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（３０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）溶液に［（Ｎ－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メチル　アセテート（９１．７ｍｇ）とｐ－トルエンスルホン酸１水和物（１１．８ｍｇ）を加え、室温で６時間攪拌した。反応液にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５ｍＬ）と１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（５６μＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液に１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液を加え、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、不純物として原料を含む標題化合物（２５．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0627]　（工程７－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル

）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（８４．６ｍｇ）を用いて、上記工程７－１と同様の手法で反応を行い、不純物として原料を含む標題化合物（７０．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0628] （工程８－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）ジアステレオマー１

上記工程７－１で得られた化合物（２５．６ｍｇ）にトリエチルアミン三フッ化水素酸塩（２ｍＬ）を加え、４５℃で３時間攪拌した。室温下、反応液に氷冷した１Ｍ炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液（１０ｍＬ）とトリエチルアミン（２ｍＬ）の混合液を加えた。反応液を減圧濃縮後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル）で精製し、標題化合物（１６．６ｍｇ：工程７－１の原料由来の不純物を含む）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0629] （工程８－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａ

Ｒ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程７－２で得られた化合物（７０．９ｍｇ）を用いて、上記工程８－１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５１．７ｍｇ：工程７－２の原料由来の不純物を含む）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0630] （工程９－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］グリシンアミド

（薬物リンカー２ａ：ジアステレオマー１）

上記工程８－１で得られた化合物（１６．６ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（６μＬ）と後述の工程

１１で得られた化合物（１５．５ｍｇ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液にベンジルアミン（３μＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液とメタノールを加え、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－４５％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（５．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６６－８．６０（１Ｈ，ｍ），８．１７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６５－７．４８（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．３６（３Ｈ，ｍ），７．３１－７．１３（８Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．３０－６．２１（２Ｈ，ｍ），５．４６－５．３７（１Ｈ，ｍ），５．２３－５．１６（１Ｈ，ｍ），５．０８－４．９９（１Ｈ，ｍ），４．８６－４．８１（１Ｈ，ｍ），４．８０－４．７５（１Ｈ，ｍ），４．７０－４．４０（７Ｈ，ｍ），４．４０－４．２０（３Ｈ，ｍ），４．１０－３．９７（３Ｈ，ｍ），３．８６－３．５８（８Ｈ，ｍ），３．５１－３．４３（３Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０１－２．９３（１Ｈ，ｍ），２．８５－２．７２（３Ｈ，ｍ），２．３７－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．０１－１．９３（２Ｈ，ｍ），１．２９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0631] （工程９－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－ｙｌ）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１

２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］グリシンアミド

（薬物リンカー２ｂ：ジアステレオマー２）

上記工程８－２で得られた化合物（５１．７ｍｇ）を用いて、上記工程９－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物（３３．７ｍｇ）を得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－５０％（０分－３０分）］。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６６－７．５０（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．３７（３Ｈ，ｍ），７．３３－７．１３（８Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．３３－６．２３（２Ｈ，ｍ），５．５１－５．３８（２Ｈ，ｍ），５．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ），４．８３－４．７７（１Ｈ，ｍ），４．６４－４．５５（２Ｈ，ｍ），４．５２－４．２６（６Ｈ，ｍ），４．２５－３．９７（２Ｈ，ｍ），３．９３－３．４５（１３Ｈ，ｍ），３．１９（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．１７－３．１１（１Ｈ，ｍ），３．０２－２．９２（１Ｈ，ｍ），２．９１－２．７３（３Ｈ，ｍ），２．４０－２．２４（２Ｈ，ｍ），２．０７－１．９５（３Ｈ，ｍ），１．３０（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[0632] （工程１０）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルア

ラニン

市販（ＢＡＣＨＥＭ）の（２Ｓ）－２－［［２－［（２－アミノアセチル）アミノ］アセチル］アミノ］－３－フェニルプロパン酸（２．８６ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５１．２ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（２．５６ｍＬ）と市販（Ｃｌｉｃｋ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｔｏｏｌｓ）の１－｛［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］オキシ｝ピロリジン－２，５－ジオン（３．６９ｇ）を加え、室温で２４時間攪拌した。反応液にクエン酸一水和物（２４．０ｇ）の水（５００ｍＬ）溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル／アセトニトリル混合溶液に溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで析出させて濾取し、標題化合物（４．３０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：１２．８（１Ｈ，ｂｒｓ），８．１５－７．９５（３Ｈ，ｍ），７．６８－７．１７（１３Ｈ，ｍ），５．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），４．４１－４．３７（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．５７（５Ｈ，ｍ），３．０５－３．０１（１Ｈ，ｍ），２．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．２，９．３Ｈｚ），２．６８－２．５９（１Ｈ，ｍ），２．３２－２．２５（１Ｈ，ｍ），２．０９－２．０３（１Ｈ，ｍ），１．８２－１．７６（１Ｈ，ｍ）．

[0633] （工程１１）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニネート

上記工程１０で得られた化合物（２．１０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７５．９ｍＬ）溶液にＮ－ヒドロキシスクシンイミド（９６１ｍｇ）と１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１．６０ｇ）を加え、窒素雰囲気下、室温で２１時間攪拌した。反応液

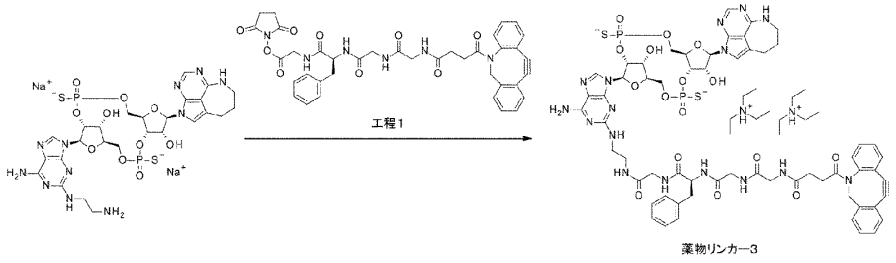
をジクロロメタンで希釈し、氷水で３回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物にトルエンを加え、再度減圧濃縮した。残留物をアセトニトリルに溶解し、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［アセトニトリル：１００％］で精製した。目的物を含むフラクションを減圧濃縮後、残留物にジイソプロピルエーテルを加えてスラリー状にした。得られた固体を濾取し、標題化合物（２．５９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：８．５８－８．５１（１Ｈ，ｍ），８．１７－８．００（２Ｈ，ｍ），７．６６－７．２０（１３Ｈ，ｍ），５．０２－４．９８（１Ｈ，ｍ），４．９０－４．８５（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．５７（５Ｈ，ｍ），３．２４－３．１９（１Ｈ，ｍ），３．０６－３．００（１Ｈ，ｍ），２．８２（４Ｈ，ｂｒｓ），２．６７－２．５８（１Ｈ，ｍ），２．３２－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．０９－２．０２（１Ｈ，ｍ），１．８２－１．７５（１Ｈ，ｍ）．

[0634] 実施例２３：薬物リンカー３の合成

［合成スキーム］

[0635] [化150]



[0636] （工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－

ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］グリシンアミド

（薬物リンカー３）

実施例８工程８－２で得られた化合物（４．８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２９ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１．９μＬ）と実施例２１工程３で得られた化合物（５．２ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、室温で１．５時間攪拌した。ベンジルアミン（３．２μＬ）を加えて反応を停止した後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－４０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（８．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

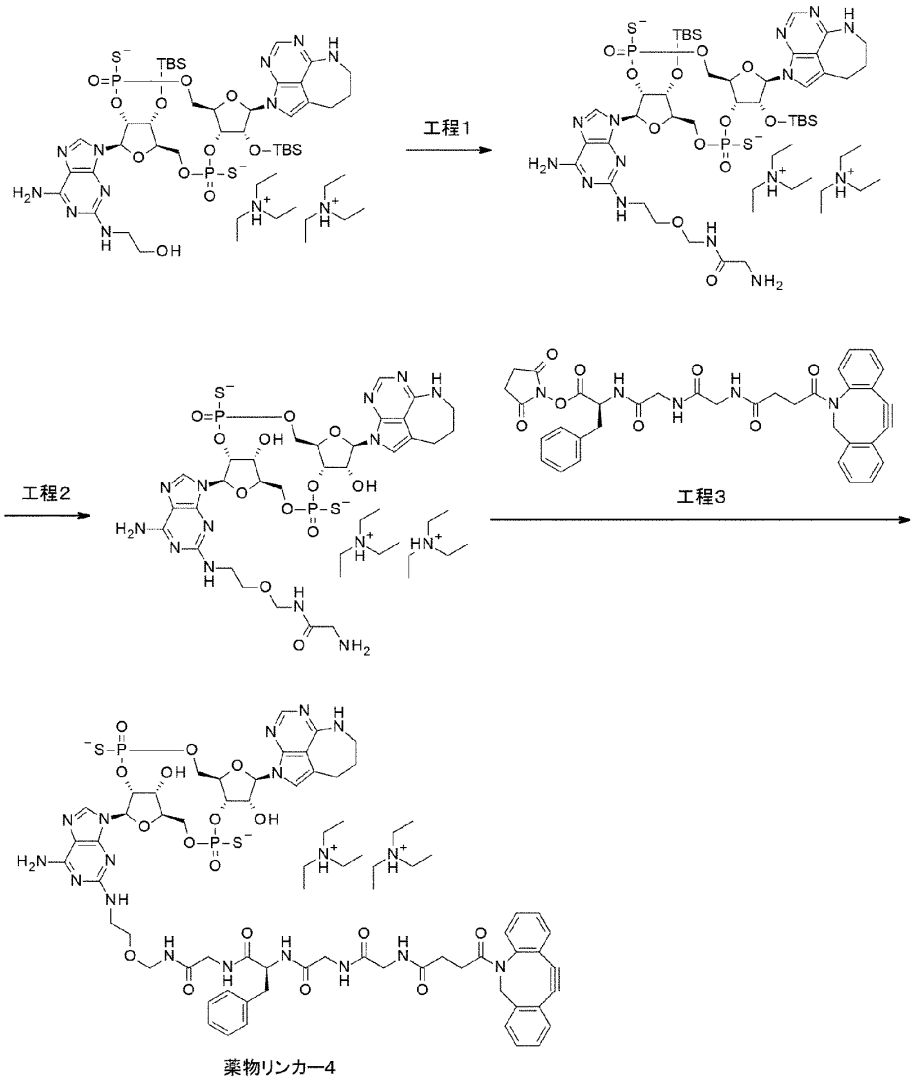
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３５（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６１－７．１５（１４Ｈ，ｍ），６．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．０Ｈｚ），６．１５－６．０９（１Ｈ，ｍ），５．４９－５．３７（２Ｈ，ｍ），５．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，１２．１Ｈｚ），４．８５－４．７９（１Ｈ，ｍ），４．５３－４．２１（６Ｈ，ｍ），４．０６－３．６１（８Ｈ，ｍ），３．５１－３．１３（６Ｈ，ｍ），３．１６（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０６－２．６５（７Ｈ，ｍ），２．３５－１．９４（４Ｈ，ｍ），１．２８（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）．

[0637] 実施例２４：薬物リンカー４の合成

［合成スキーム］

[0638]

[化151]



[0639] （工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（｛２－［（グリシルアミノ）ｍｅｔｈｏｘｙ］エチル｝アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－ｙｌ）

オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例９工程１－２で得られた化合物（１７．６ｍｇ）を用いて、実施例２２工程７－１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（８．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0640] （工程２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１で得られた化合物（１０．７ｍｇ）を用いて、実施例２２工程８－１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（７．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

（工程３）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－｛［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２

H，１０H，１２H－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－I］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９H－プリン－２－イル｝アミノ）エトキシ］メチル｝グリシンアミド

（薬物リンカー４）

上記工程２で得られた化合物（７．６ｍｇ）を用いて、実施例２２工程９－１と同様の手法で反応を行った。以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物（７．６ｍｇ）をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍM酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－４０％（０分－３０分）］．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４２３（M＋H）$^{+}$．

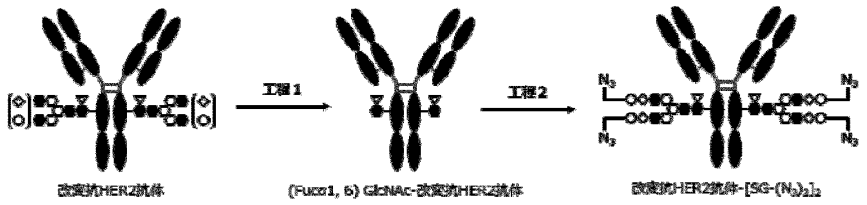
^{1}H－NMR（CD_3OD）δ：８．３７（１H，ｂｒｓ），８．０１（１H，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．６３－７．１１（１４H，ｍ），６．３３（１H，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．１７（１H，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），５．５１－５．３６（２H，ｍ），５．０９－５．０３（１H，ｍ），４．８４－４．８０（１H，ｍ），４．６３－４．２５（８H，ｍ），４．０７－３．５８（９H，ｍ），３．５０－３．４１（４H，ｍ），３．２８－２．７２（８H，ｍ），３．１８（１２H，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．４５－１．９６（４H，ｍ），１．２９（１８H，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[0641] 実施例２５：糖鎖リモデリング抗体１の合成

改変抗ＨＥＲ２抗体－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の合成

［合成スキーム］

[0642] [化152]



[0643] （工程１）

（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－改変抗ＨＥＲ２抗体の調製

参考例１に従って調製した改変抗ＨＥＲ２抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（２０ｍＬ，１２．６ｍｇ／ｍＬ，ｐＨ６．０）に、野生型ＥｎｄｏＳのリン酸緩衝生理食塩水溶液（０．１４７ｍＬ，７．７０ｍｇ／ｍＬ，ｐＨ６．０）を加え、３７℃で２時間１５分間振盪した。反応の進行具合をＥｘｐｅｒｉｏｎ電気泳動ステーション（ＢＩＯ－ＲＡＤ製）で確認した。反応終了後、以下の方法に従い、アフィニティークロマトグラフィーによる精製とハイドロキシアパタイトカラムクロマトグラフィーによる精製を行った。

（１）アフィニティークロマトグラフィーによる精製

精製装置：ＡＫＴＡ　ａｖａｎｔ　２５（ＧＥ　ヘルスケア製）

カラム：ＨｉＴｒａｐ　ｒＰｒｏｔｅｉｎ　Ａ　ＦＦ（５ｍＬ）（ＧＥ　ヘルスケア製）

流速：５ｍＬ／ｍｉｎ（チャージ時は１．２５ｍＬ／ｍｉｎ）

上記で得た反応液を２回に分けて精製した。カラムへの結合時には、反応液をカラムへ添加し、結合バッファー［２０ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ６．０）］を１．２５ｍＬ／ｍｉｎで２ＣＶ流し、更に５ｍＬ／ｍｉｎで５ＣＶ流した。中間洗浄時には、洗浄溶液［２０ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ７．０），０．５Ｍ塩化ナトリウム溶液］を１５ＣＶ流した。溶出時には、溶出バッファー（ＩｍｍｕｎｏＰｕｒｅ　ＩｇＧ　Ｅｌｕｔｉｏｎ　ｂｕｆｆｅｒ、ＰＩＥＲＣＥ製）を６ＣＶ流した。溶出液を１Ｍトリス緩衝液（ｐＨ９．０）で直ちに中和した。目的物を含むフラクションを共通操作Ｃに記載の方法に従い、５ｍＭリン酸緩衝液，５０ｍＭ　２－モルホリノエタンスルホン酸（ＭＥＳ）溶液（ｐＨ６．８）への緩衝液交換を行った。得られた緩衝溶液の抗体濃度を共通操作Ｂに記載の方法に従って測定し、粗精製された標題抗体溶液（２６．５７ｍｇ／ｍＬ，９．０ｍＬ）を得た。

（２）ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィーによる精製

精製装置：ＡＫＴＡ　ａｖａｎｔ　２５（ＧＥ　ヘルスケア製）

カラム：Ｂｉｏ－Ｓｃａｌｅ　Ｍｉｎｉ　ＣＨＴ　Ｔｙｐｅ　Ⅰカートリッ

ジ（５ｍＬ）（ＢＩＯ－ＲＡＤ製）

流速：５ｍＬ／ｍｉｎ（チャージ時は１．２５ｍＬ／ｍｉｎ）

上記（１）で得られた溶液をカラムへ添加し、Ａ液［５ｍＭリン酸緩衝液，５０ｍＭ　ＭＥＳ溶液（ｐＨ６．８）］を１．２５ｍＬ／ｍｉｎで２ＣＶ流し、更に５ｍＬ／ｍｉｎで３ＣＶ流した。その後、Ａ液とＢ液［５ｍＭリン酸緩衝液，５０ｍＭ　ＭＥＳ溶液（ｐＨ６．８）、２Ｍ塩化ナトリウム溶液］を用いて、溶出した。溶出条件は、Ａ液：Ｂ液＝１００：０～０：１００（５ＣＶ）である。さらに、洗浄溶液［５００ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ６．５）］を５ＣＶ流した。目的物を含むフラクションを共通操作Ｃに記載の方法に従い、２０ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ６．０）への緩衝液交換を行った。得られた緩衝溶液の抗体濃度を共通操作Ｂに記載の方法に従って測定し、標題抗体溶液（１７．２９ｍｇ／ｍＬ，約１３ｍＬ）を得た。

[0644]　（工程２）

改変抗ＨＥＲ２抗体－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

上記工程１で得られた抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１７．２９ｍｇ／ｍＬ，１３ｍＬ，ｐＨ６．０）に［N_3－ＰＥＧ（３）］$_2$－ＳＧ（１０）Ｏｘ（ＷＯ２０１８／００３９８３の化合物１－１０）（５２ｍｇ）の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（ｐＨ６．０）（３．０ｍＬ＋洗い込み１．０ｍＬ）及びＥｎｄｏＳ（Ｄ２３３Ｑ／Ｑ３０３Ｌ）のリン酸緩衝生理食塩水溶液（０．６９８ｍＬ，５．８ｍｇ／ｍＬ，ｐＨ６．０）を加え、３０℃で４時間振盪した。反応液を－８０℃で１５時間保存した後、３０℃で解凍し、［N_3－ＰＥＧ（３）］$_2$－ＳＧ（１０）Ｏｘ（７．４ｍｇ）及びＥｎｄｏＳ（Ｄ２３３Ｑ／Ｑ３０３Ｌ）のリン酸緩衝生理食塩水溶液（０．１５５ｍＬ，５．８ｍｇ／ｍＬ，ｐＨ６．０）を追加して３０℃で２時間振盪した。反応の進行具合をＥｘｐｅｒｉｏｎ電気泳動ステーション（ＢＩＯ－ＲＡＤ製）で確認した。反応終了後、上記工程１と同様にアフィニティークロマトグラフィーによる精製とハイドロキシアパタイトクロマトグラフィーによる精製を行った。目的物を含むフラクション（合計７本）を前の４本と後の３本に分けて、

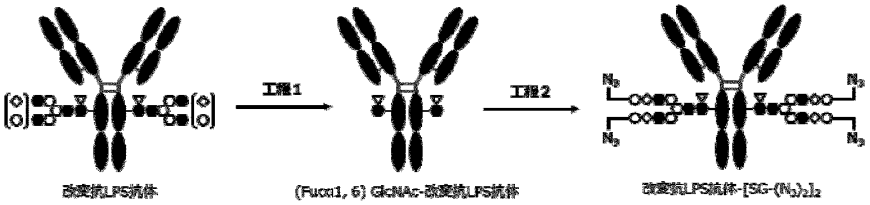
それぞれを共通操作Ｃに記載の方法に従って、リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）への緩衝液交換を行った。得られた緩衝溶液の抗体濃度を共通操作Ｂに記載の方法に従って測定し、標題抗体溶液（前の４本：１４．９９ｍｇ／ｍＬ，１０ｍＬ）と標題抗体溶液（後の３本：１０．９７ｍｇ／ｍＬ，６．２ｍＬ）をそれぞれ得た。

[0645] 実施例２６：糖鎖リモデリング抗体２の合成

改変抗ＬＰＳ抗体－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

［合成スキーム］

[0646] [化153]



[0647] （工程１）

（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－改変抗ＬＰＳ抗体の調製

参考例２に従って調製した改変抗ＬＰＳ抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（８．５ｍＬ，１０．９６ｍｇ／ｍＬ，ｐＨ６．０）を用いて、実施例２５工程１と同様の操作を行い、標題抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１１．７０ｍｇ／ｍＬ，７．５ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[0648] （工程２）

改変抗ＬＰＳ抗体－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

上記工程１で得られた抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１１．７０ｍｇ／ｍＬ，７．５ｍＬ，ｐＨ６．０）と［N_3－ＰＥＧ（３）］$_2$－ＳＧ（１０）Ｏｘ（２０．３ｍｇ）を用いて、実施例２５工程２と同様の操作を行い、標題抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（１０．５５ｍｇ／ｍＬ，７．５ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[0649] 実施例２７：抗体薬物コンジュゲート１の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート１の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．９７ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー３のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０９０７ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１５９ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ（１０ｍＭ Ａｃｅｔａｔｅ Ｂｕｆｆｅｒ，５％ Ｓｏｒｂｉｔｏｌ，ｐＨ５．５）溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９７ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．４１ｍｇ（６２％）

薬物平均結合数：３．６

[0650] 実施例２８：抗体薬物コンジュゲート２の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート２の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．９７ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー４のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０９０７ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１５９ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．０８ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．７８ｍｇ（６９％）

薬物平均結合数：３．２

[0651] 実施例２９：抗体薬物コンジュゲート３の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮ

コンジュゲート３の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．９７ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２ａのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０９０７ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１５９ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で４７時間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９１ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．１７ｍｇ（５８％）

薬物平均結合数：３．６

[0652] 実施例３０：抗体薬物コンジュゲート４の合成（抗ＬＰＳ抗体－ＣＤＮコンジュゲート１の合成）

糖鎖リモデリング抗体２のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．５５ｍｇ／ｍＬ，１．００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．５００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー３のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．１７４ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．３２６ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（６．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．１１ｍｇ／ｍＬ

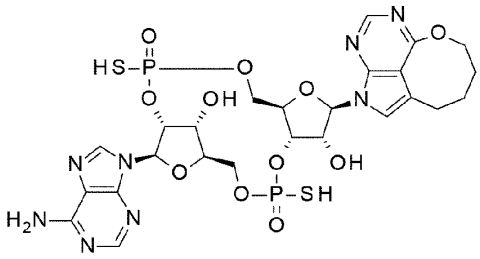
抗体収量：７．２３ｍｇ（６９％）

薬物平均結合数：３．９

[0653] 実施例３１：ＣＤＮ２１の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ－６－オキサ－２，３，５－トリアザシクロオクタ［１，２，３－ｃｄ］インデン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

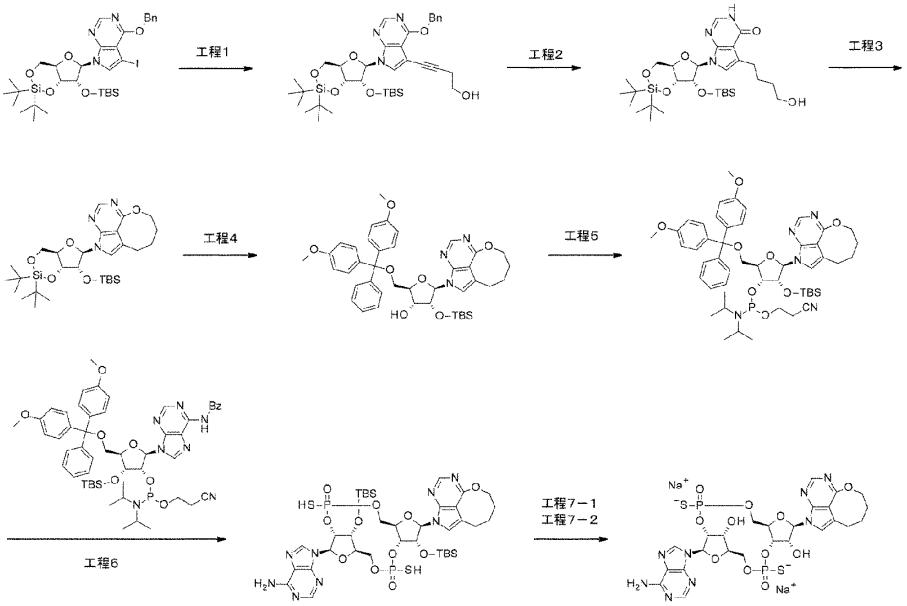
[0654] [化154]



21
21a（ジアステレオマー1）
21b（ジアステレオマー2）

[0655] ［合成スキーム］

[0656] [化155]



[0657] （工程１）

４－（ベンジルオキシ）－７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－（４－ヒドロキシブタ－１－イン－１－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

実施例２０工程２で得られた化合物（３．３７ｇ）と３－ブチン－１－オール（１．７２ｍＬ）を用いて、反応温度を室温にして、実施例１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．７４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．４４（１Ｈ，ｓ），７．５８－７．５３（２Ｈ，ｍ），７．４２－７．３１（３Ｈ，ｍ），７．１６（１Ｈ，ｓ），６．１６（１Ｈ，ｓ），５．６１（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．９，１２．５Ｈｚ），４．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．９Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ），４．２６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．７Ｈｚ），４．１７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．９，４．８Ｈｚ），４．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），３．７１－３．６４（２Ｈ，ｍ），２．６５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），１．８７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），１．０８（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ）．

[0658] （工程２）

７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－（４－ヒドロキシブチル）－３，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オン

上記工程１で得られた化合物（２．７４ｇ）を用いて、反応溶媒をメタノール（３０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）混合溶媒とし、実施例１９工程７と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．２１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１１．５５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），６．６３（１Ｈ，ｓ），６．０９（１Ｈ，ｓ），４．４７（１Ｈ

，ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．１Ｈｚ），４．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ），４．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．７Ｈｚ），４．１９－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），３．８２－３．７４（２Ｈ，ｍ），２．８８（１Ｈ，ｂｒｓ），２．８３－２．７４（２Ｈ，ｍ），１．８５－１．７５（２Ｈ，ｍ），１．７１－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．０９（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．１０２（３Ｈ，ｓ），０．０９９（３Ｈ，ｓ）．

[0659]（工程３）

２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ－６－オキサ－２，３，５－トリアザシクロオクタ［１，２，３－ｃｄ］インデン

上記工程２で得られた化合物（１．８９ｇ）を用いて、実施例２０工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．４０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４１（１Ｈ，ｓ），６．８４（１Ｈ，ｓ），６．２１（１Ｈ，ｓ），４．５４－４．４３（４Ｈ，ｍ），４．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．９Ｈｚ），４．１７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１０．０，５．１Ｈｚ），４．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．４，９．２Ｈｚ），２．８７－２．７３（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．８７（４Ｈ，ｍ），１．１０（９Ｈ，ｓ），１．０５（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１２（３Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ）．

[0660]（工程４）

２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ－６－オキサ－２，３，５－トリアザシクロオクタ［１，２，３－ｃｄ］インデン

上記工程３で得られた化合物（１．６１ｇ）を用いて、実施例１の工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．９５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．４０（１Ｈ，ｓ），７．４９－７．４３（２Ｈ，ｍ），７．３８－７．２０（８Ｈ，ｍ），６．８６－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），４．５４－４．４５（２Ｈ，ｍ），４．３８－４．３１（１Ｈ，ｍ），４．２６－４．１８（１Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．３Ｈｚ），３．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．１Ｈｚ），２．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），２．５６－２．４５（２Ｈ，ｍ），２．００－１．９１（２Ｈ，ｍ），１．８６－１．７６（２Ｈ，ｍ），０．８２（９Ｈ，ｓ），－０．０４（３Ｈ，ｓ），－０．１７（３Ｈ，ｓ）．

[0661]（工程５）

２－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－β－Ｄ－リボフラノシル）－７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ－６－オキサ－２，３，５－トリアザシクロオクタ［１，２，３－ｃｄ］インデン

上記工程４で得られた化合物（１．９５ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様に操作し、標題化合物（２．２０ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６：４）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．３９（０．４Ｈ，ｓ），８．３７（０．６Ｈ，ｓ），７．５１－７．４５（２Ｈ，ｍ），７．４０－７．２０（８Ｈ，ｍ），６．８６－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．３７（０．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．３２（０．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），４．８３－４．７８（０．６Ｈ，ｍ），４．７７－４．７０（０．４Ｈ，ｍ），４．５６－４．４４（２Ｈ，ｍ），４．４２－４．３３（１．４Ｈ，ｍ），４．２９－４．２４（０．６Ｈ，ｍ），４．０７－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．８２－３．７５（６Ｈ，ｍ），３．７０－３．４６（４Ｈ，ｍ），３．３２－３．２４（１Ｈ，ｍ），２．７６－２．６５（１Ｈ，ｍ），２．６３－２．４

９（２Ｈ，ｍ），２．３２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），２．０１－１．９０（２Ｈ，ｍ），１．８７－１．７４（２Ｈ，ｍ），１．２３－１．１２（８．４Ｈ，ｍ），１．０３（３．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．７４（３．６Ｈ，ｓ），０．７２（５．４Ｈ，ｓ），－０．０４（１．２Ｈ，ｓ），－０．０８（１．８Ｈ，ｓ），－０．２１（１．２Ｈ，ｓ），－０．２３（１．８Ｈ，ｓ）．

[0662] （工程６）

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ－６－オキサ－２，３，５－トリアザシクロオクタ［１，２，３－ｃｄ］インデン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

上記工程５で得られた化合物（１．１８ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ－６－オキサ－２，３，５－トリアザシクロオクタ［１，２，３－ｃｄ］インデンのアセトニトリル溶液を得た。このアセトニトリル溶液と市販（Ｃｏｏｌ　Ｐｈａｒｍ）のＮ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン（１．４９ｇ）を用いて、実施例１工程８、工程９、及び工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。この混合物をＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５％－

６０％（０分－３５分）］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（５０ｍｇ）とジアステレオマー２（３４ｍｇ）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0663]（工程７－１）

ジナトリウム（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ－６－オキサ－２，３，５－トリアザシクロオクタ［１，２，３－ｃｄ］インデン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（５０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル＝５：１］で精製し、標題化合物のトリエチルアミン塩を得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（３３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７３（１Ｈ，ｓ），８．３０（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），６．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），５．４０－５．３６（１Ｈ，ｍ），５．２２－５．１７（１Ｈ，ｍ），４．８７－４．８

４（１Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．６４－４．３１（６Ｈ，ｍ），４．１１－４．０３（２Ｈ，ｍ），２．８２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．４，８．６Ｈｚ），２．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．２，８．８Ｈｚ），２．０６－１．７１（４Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．１（ｓ），５４．２（ｓ）．

[0664]（工程７－２）

ジナトリウム（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ－６－オキサ－２，３，５－トリアザシクロオクタ［１，２，３－ｃｄ］インデン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（３４ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル＝５：１］で精製し、標題化合物のトリエチルアミン塩を得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．８１（１Ｈ，ｓ），８．３０（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），６．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），５．５５－５．４２（２Ｈ，ｍ），４．８７－４．８４（１Ｈ，ｍ），４．５９－４．２８（７Ｈ，ｍ），４．０６－３．９９（１Ｈ，ｍ），３．９４－３．８６（

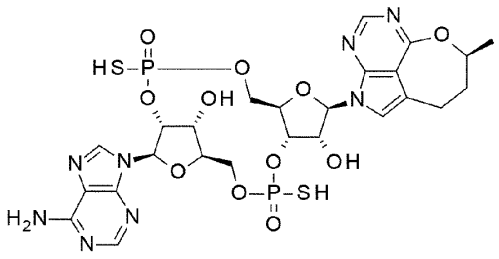
１Ｈ，ｍ），２．９６－２．８１（２Ｈ，ｍ），２．０７－１．９４（２Ｈ，ｍ），１．９３－１．８０（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．１（ｓ），６０．５（ｓ）．

[0665] 実施例３２：ＣＤＮ２２の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－１４－［（７Ｓ）－７－メチル－８，９－ジヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0666] [化156]

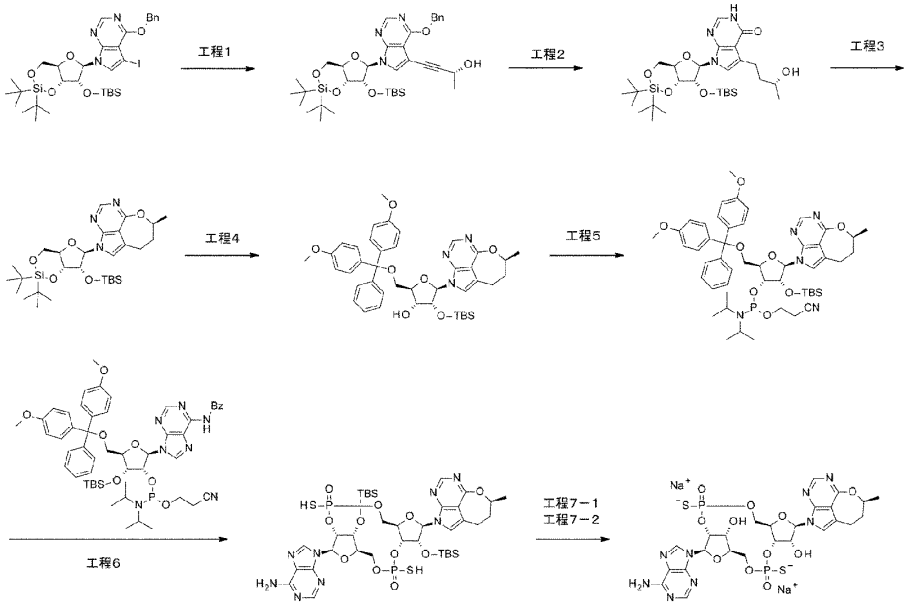


22
22a（ジアステレオマー1）
22b（ジアステレオマー2）

[0667] ［合成スキーム］

[0668]

[化157]



[0669]（工程１）

４－（ベンジルオキシ）－７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシブタ－１－イン－１－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

実施例２０工程２で得られた化合物（２．５４ｇ）と（Ｒ）－（＋）－３－ブチン－２－オール（１．３６ｍＬ）を用いて、反応温度を室温にし、実施例１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．８５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．４６（１Ｈ，ｓ），７．５７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．４４－７．３２（３Ｈ，ｍ），７．２０（１Ｈ，ｓ），６．１６（１Ｈ，ｓ），５．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），５．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），４．７１－４．６３（１Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．９Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ），４．２６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．７Ｈｚ），４．２３－４．１４（１Ｈ，ｍ），４．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ

），１．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），１．４２（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），１．０９（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１２（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ）．

[0670] （工程２）

７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシブチル］－３，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オン

上記工程１で得られた化合物（１．８５ｇ）を用いて、反応溶媒をメタノール（１５ｍＬ）－テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）混合溶媒とし、実施例１９工程７と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．３４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１１．８１（１Ｈ，ｓ），７．８９（１Ｈ，ｓ），６．６８（１Ｈ，ｓ），６．１２（１Ｈ，ｓ），４．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．５Ｈｚ），４．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），４．２７－４．１４（３Ｈ，ｍ），４．０３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），３．７７－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．１７－３．０６（１Ｈ，ｍ），２．８５－２．７４（１Ｈ，ｍ），１．８４－１．７３（１Ｈ，ｍ），１．７１－１．６１（１Ｈ，ｍ），１．１５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．０９（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．１０（６Ｈ，ｓ）．

[0671] （工程３）

（７Ｓ）－２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－７－メチル－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程２で得られた化合物（１．３４ｇ）を用いて、実施例２０工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（０．７０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４３（１Ｈ，ｓ），６．８２（１Ｈ，ｓ

），６．１９（１Ｈ，ｓ），４．５８－４．４３（３Ｈ，ｍ），４．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．０Ｈｚ），４．１７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１０．０，５．０Ｈｚ），４．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．４，９．２Ｈｚ），３．０６－２．９７（１Ｈ，ｍ），２．８９－２．７９（１Ｈ，ｍ），２．２３－２．０８（２Ｈ，ｍ），１．６０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．１０（９Ｈ，ｓ），１．０５（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１２（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ）．

[0672] （工程４）

（７Ｓ）－２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－７－メチル－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程３で得られた化合物（０．７０ｇ）を用いて、実施例１の工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（０．８２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：８．４１（１Ｈ，ｓ），７．４９－７．４３（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．２０（７Ｈ，ｍ），７．１６（１Ｈ，ｓ），６．８５－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），４．７２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），４．５７－４．４７（１Ｈ，ｍ），４．３６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．９Ｈｚ），４．２２（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝３．１Ｈｚ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．７Ｈｚ），３．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．１Ｈｚ），２．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），２．７８－２．５８（２Ｈ，ｍ），２．１６－２．０７（２Ｈ，ｍ），１．５９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８３（９Ｈ，ｓ），－０．０３（３Ｈ，ｓ），－０．１５（３Ｈ，ｓ）．

[0673] （工程５）

（７Ｓ）－２－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－｛（

２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル}－β－Ｄ－リボフラノシル）－７－メチル－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程４で得られた化合物（０．８２ｇ）を用いて、実施例５の工程４と同様に操作し、標題化合物（０．８５ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６：４）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４０（０．４Ｈ，ｓ），８．３８（０．６Ｈ，ｓ），７．５０－７．４３（２Ｈ，ｍ），７．３９－７．１６（８Ｈ，ｍ），６．８６－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．３４（０．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．３０（０．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．８６－４．８０（０．６Ｈ，ｍ），４．７９－４．７４（０．４Ｈ，ｍ），４．５５－４．４６（１Ｈ，ｍ），４．４４－４．３５（１．４Ｈ，ｍ），４．２９－４．２４（０．６Ｈ，ｍ），４．０５－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．８２－３．７５（６Ｈ，ｍ），３．６９－３．４７（４Ｈ，ｍ），３．３１－３．２４（１Ｈ，ｍ），２．８２－２．６１（３Ｈ，ｍ），２．３１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），２．１７－２．０７（２Ｈ，ｍ），１．５８－１．５５（３Ｈ，ｍ），１．２２－１．１３（８．４Ｈ，ｍ），１．０３（３．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．７５（３．６Ｈ，ｓ），０．７４（５．４Ｈ，ｓ），－０．０３（１．２Ｈ，ｓ），－０．０７（１．８Ｈ，ｓ），－０．１９（１．２Ｈ，ｓ），－０．２１（１．８Ｈ，ｓ）．

[0674] （工程６）

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１４－［（７Ｓ）－７－メチル－８，９－ジヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシク

ロテトラデシン－２，１０－ジオン

上記工程５で得られた化合物（０．８５ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、（７Ｓ）－２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－７－メチル－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。このアセトニトリル溶液と市販（Ｃｏｏｌ　Ｐｈａｒｍ）のＮ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン（１．１２ｇ）を用いて、実施例１工程８、工程９、及び工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。この混合物をＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５％－６０％（０分－３５分）］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（９５ｍｇ）とジアステレオマー２（４４ｍｇ）を得た（ＨＰＬＣの保持時間：ジアステレオマー１＞２）。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0675] （工程７－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－１４－［（７Ｓ）－７－メチル－８，９－ジヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル］－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１

０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（９５ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル＝５：１］で精製し、標題化合物のトリエチルアミン塩を得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（５７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７２（１Ｈ，ｓ），８．３０（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｓ），６．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．４０－５．３５（１Ｈ，ｍ），５．２２－５．１７（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．８１（２Ｈ，ｍ），４．６６－４．５８（１Ｈ，ｍ），４．５３－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．３９－４．３０（２Ｈ，ｍ），４．１２－４．０１（２Ｈ，ｍ），３．０２－２．９３（１Ｈ，ｍ），２．８０－２．６８（１Ｈ，ｍ），２．２３－２．１４（１Ｈ，ｍ），２．１２－２．００（１Ｈ，ｍ），１．５７（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．１（ｓ），５４．３（ｓ）．

[0676] （工程７－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－１４－［（７Ｓ）－７－メチル－８，９－ジヒドロ－６－オキサ－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル］－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１

０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（４４ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル＝５：１］で精製し、標題化合物のトリエチルアミン塩を得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（３０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．８１（１Ｈ，ｓ），８．３０（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．３６（１Ｈ，ｓ），６．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），５．５５－５．４２（２Ｈ，ｍ），４．８７－４．８４（１Ｈ，ｍ），４．６５－４．５７（１Ｈ，ｍ），４．５５－４．２８（５Ｈ，ｍ），４．０６－３．９９（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．１１－３．０１（１Ｈ，ｍ），２．９５－２．８３（１Ｈ，ｍ），２．２９－２．１９（１Ｈ，ｍ），２．１６－２．０３（１Ｈ，ｍ），１．５７（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

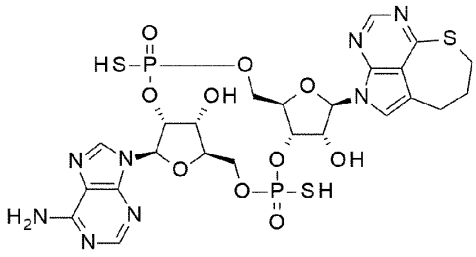
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．７（ｓ），６１．２（ｓ）．

[0677] 実施例３３：ＣＤＮ２３の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファ

シクロテトラデシン－２，１０－ジオン

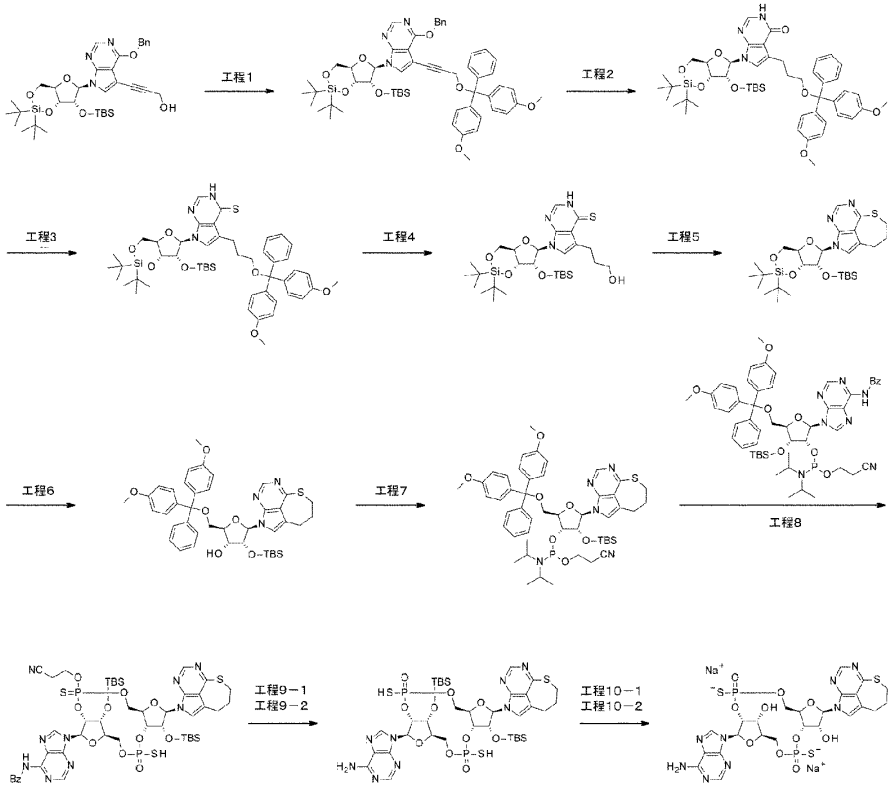
[0678] [化158]



23
23a（ジアステレオマー1）
23b（ジアステレオマー2）

[0679] ［合成スキーム］

[0680] [化159]



[0681] （工程１）

４－（ベンジルオキシ）－５－｛３－［ビス（４－メトキシフェニル）（フ

ェニル）メトキシ］プロパ－１－イン－１－イル｝－７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

実施例２０工程３で得られた化合物（４．１７ｇ）を用いて、反応溶媒をジクロロメタン（４０ｍＬ）－ピリジン（４０ｍＬ）混合溶媒とし、実施例１１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５．７０ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：８．４４（１Ｈ，ｓ），７．５３－７．４７（４Ｈ，ｍ），７．４１－７．３５（４Ｈ，ｍ），７．３３－７．１１（７Ｈ，ｍ），６．８６－６．７９（４Ｈ，ｍ），６．１７（１Ｈ，ｓ），５．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），５．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），４．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．０Ｈｚ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．２９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．０Ｈｚ），４．２３－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），３．９８（２Ｈ，ｓ），３．７８（６Ｈ，ｓ），１．１０（９Ｈ，ｓ），１．０５（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１２（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ）．

[0682]（工程２）

５－｛３－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］プロピル｝－７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－３，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オン

上記工程１で得られた化合物（５．７０ｇ）のメタノール（１００ｍＬ）－テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）混合溶液に、ギ酸アンモニウム（３．７１ｇ）と１０％パラジウム炭素（ＡＤ）ｗｅｔ（２ｇ）を加え、室温で３時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（４．５６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１１．６１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．７５（１Ｈ，ｓ），７．４８－７．４４（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．１４（７Ｈ，ｍ），６．８４－６．７９（４Ｈ，ｍ），６．５７（１Ｈ，ｓ），６．０５（１Ｈ，ｓ），４．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．９Ｈｚ），４．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．９Ｈｚ），４．１６－４．１０（１Ｈ，ｍ），３．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．１９－３．０８（２Ｈ，ｍ），２．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．０７－１．９８（２Ｈ，ｍ），１．０９（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．８９（９Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ），０．０８（３Ｈ，ｓ）．

[0683] （工程３）

５－｛３－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］プロピル｝－７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－３，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－チオン

上記工程２で得られた化合物（１．０１ｇ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、ピリジン（０．４６１ｍＬ）を加え、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．３８５ｍＬ）を滴下し３０分間攪拌した。同温度で反応液に一硫化水素ナトリウムｎ水和物（２．５４ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（２５ｍＬ）懸濁液を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、セライトで濾過した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（０．５１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１０．８３（１Ｈ，ｓ），７．８３（１Ｈ，ｓ），７．５０－７．４４（２Ｈ，ｍ），７．３９－７．１４（７Ｈ，ｍ），６．８７－６．７９（４Ｈ，ｍ），６．７２（１Ｈ，ｓ），６．０７（１

Ｈ，ｓ），４．４８－４．４２（１Ｈ，ｍ），４．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），４．２１－４．０９（２Ｈ，ｍ），３．９９－３．９２（１Ｈ，ｍ），３．７９（６Ｈ，ｓ），３．１９－３．０９（４Ｈ，ｍ），２．０９－１．９８（２Ｈ，ｍ），１．０８（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ）．

[0684] （工程４）

７－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－５－（３－ヒドロキシプロピル）－３，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－チオン

上記工程３で得られた化合物（２．７９ｇ）のジクロロメタン（８０ｍＬ）溶液に、蒸留水（４ｍＬ）を加え、氷冷下でジクロロ酢酸（１．２８ｍＬ）を滴下し３０分間攪拌した。同温度で反応液にピリジン（２．５０ｍＬ）を加えた後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（０．９６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１１．１６（１Ｈ，ｓ），７．８９（１Ｈ，ｓ），６．８３（１Ｈ，ｓ），６．１１（１Ｈ，ｓ），４．５１－４．４５（１Ｈ，ｍ），４．３６－４．２９（１Ｈ，ｍ），４．２２－４．１３（２Ｈ，ｍ），４．０６－３．９７（１Ｈ，ｍ），３．６８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），３．２７－３．０９（２Ｈ，ｍ），２．２５－２．１３（１Ｈ，ｂｒｍ），２．００－１．９３（２Ｈ，ｍ），１．０８（９Ｈ，ｓ），１．０４（９Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），０．１０（６Ｈ，ｓ）．

[0685] （工程５）

２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－Ｏ－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリリデン）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程４で得られた化合物（０．３５ｇ）を用いて、実施例２０工程５

と同様の手法で反応を行い、標題化合物（０．２５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．５３（１Ｈ，ｓ），６．９２（１Ｈ，ｓ），６．２１（１Ｈ，ｓ），４．５０－４．４４（２Ｈ，ｍ），４．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．９Ｈｚ），４．１７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１０．０，５．０Ｈｚ），４．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．４，９．２Ｈｚ），３．１８－３．１２（２Ｈ，ｍ），３．０６－３．００（２Ｈ，ｍ），２．３９－２．３０（２Ｈ，ｍ），１．０９（９Ｈ，ｓ），１．０５（９Ｈ，ｓ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１２（３Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ）．

[0686]（工程６）

２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程５で得られた化合物（０．４１ｇ）を用いて、実施例１工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（０．４６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．５２（１Ｈ，ｓ），７．４８－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．２０（８Ｈ，ｍ），６．８５－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．１Ｈｚ），４．２３－４．１９（１Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．７Ｈｚ），３．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．１Ｈｚ），３．１６－３．０９（２Ｈ，ｍ），２．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），２．７６－２．７０（２Ｈ，ｍ），２．３０－２．２２（２Ｈ，ｍ），０．８３（９Ｈ，ｓ），－０．０３（３Ｈ，ｓ），－０．１４（３Ｈ，ｓ）．

[0687]（工程７）

２－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２

－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－β－Ｄ－リボフラノシル）－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程６で得られた化合物（０．４６ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様に操作し、標題化合物（０．４８ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６：４）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５１（０．４Ｈ，ｓ），８．４９（０．６Ｈ，ｓ），７．５０－７．４３（２Ｈ，ｍ），７．３８－７．２３（８Ｈ，ｍ），６．８６－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．３６（０．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．３２（０．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），４．８３－４．７８（０．６Ｈ，ｍ），４．７６－４．７１（０．４Ｈ，ｍ），４．４５－４．３５（１．４Ｈ，ｍ），４．２９－４．２４（０．６Ｈ，ｍ），４．０４－３．８４（１Ｈ，ｍ），３．８２－３．７５（６Ｈ，ｍ），３．７０－３．４８（４Ｈ，ｍ），３．３２－３．２５（１Ｈ，ｍ），３．１６－３．０９（２Ｈ，ｍ），２．８４－２．７３（２Ｈ，ｍ），２．７３－２．６１（１Ｈ，ｍ），２．３６－２．２０（３Ｈ，ｍ），１．２２－１．１３（８．４Ｈ，ｍ），１．０３（３．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），０．７６（３．６Ｈ，ｓ），０．７５（５．４Ｈ，ｓ），－０．０３（１．２Ｈ，ｓ），－０．０７（１．８Ｈ，ｓ），－０．１８（１．２Ｈ，ｓ），－０．２０（１．８Ｈ，ｓ）．

[0688] （工程８）

Ｎ－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－

Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－６－イル｝ベンズアミド

上記工程７で得られた化合物（０．４８ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。このアセトニトリル溶液と市販（Ｃｏｏｌ　Ｐｈａｒｍ）のＮ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン（０．６１ｇ）を用いて、実施例１工程８、工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。この混合物をＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：４０％－９０％（０分－３５分）］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（４０ｍｇ）とジアステレオマー２（１８ｍｇ）をそれぞれ得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0689] （工程９－１）

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－２，１０－ビス（スルファニル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９

，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

上記工程８で得られた化合物（ジアステレオマー１）（４０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３０％－６０％（０分－３５分）］で精製し、標題化合物（３５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0690] （工程９－２）

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－２，１０－ビス（スルファニル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

上記工程８で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１８ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５％－５０％（０分－３５分）］で精製し、標題化合物（１５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0691] （工程１０－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソオク

タヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程９－１で得られた化合物（３５ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル＝５：１］で精製し、標題化合物のトリエチルアミン塩を得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７３（１Ｈ，ｓ），８．４１（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．４８（１Ｈ，ｓ），６．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），５．４０－５．３５（１Ｈ，ｍ），５．２３－５．１７（１Ｈ，ｍ），４．８６－４．７９（２Ｈ，ｍ），４．５４－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．３９－４．３１（２Ｈ，ｍ），４．１２－４．０１（２Ｈ，ｍ），３．２３－３．１６（２Ｈ，ｍ），３．０５－２．８６（２Ｈ，ｍ），２．３６－２．２０（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．１（ｓ），５４．２（ｓ）．

[0692] （工程１０－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスフ

ァシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程９－２で得られた化合物（１５ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル＝５：１］で精製し、標題化合物のトリエチルアミン塩を得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（８．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．８１（１Ｈ，ｓ），８．４１（１Ｈ，ｓ），８．１７（１Ｈ，ｓ），７．４９（１Ｈ，ｓ），６．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．５５－５．４１（２Ｈ，ｍ），４．８７－４．８２（１Ｈ，ｍ），４．５７－４．２７（５Ｈ，ｍ），４．０７－３．９９（１Ｈ，ｍ），３．９４－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．２４－３．１６（２Ｈ，ｍ），３．１２－３．０３（２Ｈ，ｍ），２．３９－２．２５（２Ｈ，ｍ）．

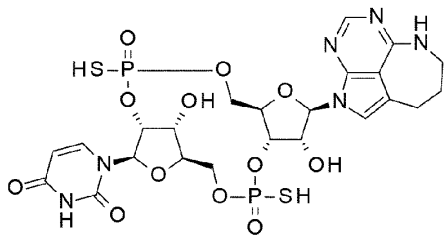
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．０（ｓ），６０．５（ｓ）．

[0693] 実施例３４：ＣＤＮ２４の合成

１－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

[0694]

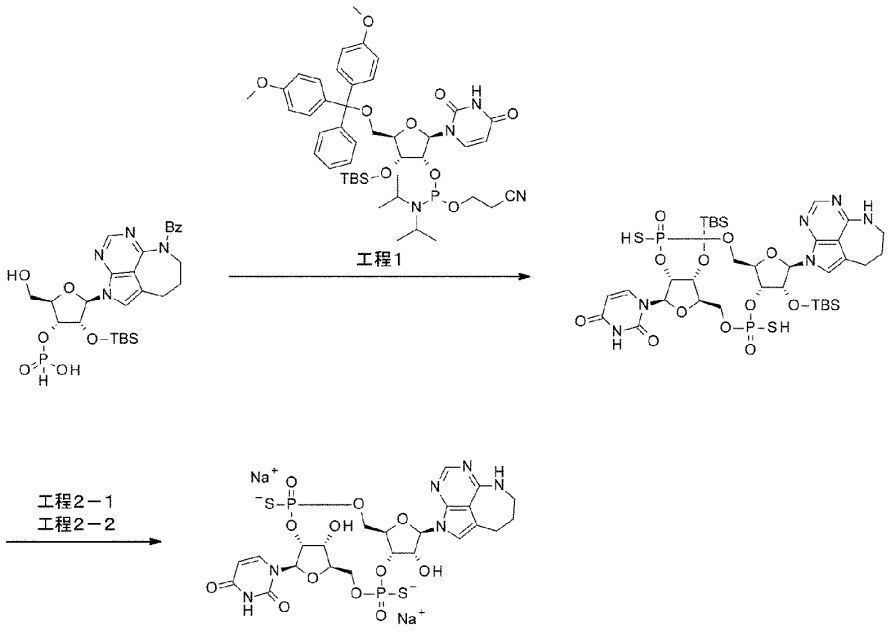
[化160]



24
24a（ジアステレオマー1）
24b（ジアステレオマー2）

[0695] ［合成スキーム］

[0696] [化161]



[0697] （工程１）

１－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メ

タノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

実施例１工程７の反応を以下のスケールで実施した（原料：１．０１ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と市販（ＡＮＧＥＮＥ）の５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝ウリジン（１．０３ｇ）を用いて、実施例１の工程８、工程９、及び工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。この混合物をＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５％－６０％（０分－３５分）］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（５０ｍｇ）とジアステレオマー２（２３ｍｇ）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

[0698] （工程２－１）

ジナトリウム（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１で得られた化合物（ジアステレオマー１）（５０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル＝５：１］で精製し、標題化合物のトリエチルアミン塩を得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（３０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１６（１Ｈ，ｓ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），５．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．０８－５．０１（１Ｈ，ｍ），４．９３－４．８４（１Ｈ，ｍ），４．７３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），４．４８－４．３８（２Ｈ，ｍ），４．３３－４．２４（１Ｈ，ｍ），４．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），４．０９－３．９９（２Ｈ，ｍ），３．５６－３．４６（２Ｈ，ｍ），２．９６－２．８３（２Ｈ，ｍ），２．０７－１．９５（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．３（ｓ），５４．６（ｓ）．

[0699]（工程２－２）

ジナトリウム（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１で得られた化合物（ジアステレオマー２）（２３ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル＝５：１］で精製し、標題化合物のトリエチルアミン塩を得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．１６（１Ｈ，ｓ），６．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），５．３８－５．３３（１Ｈ，ｍ），５．０４－４．９６（１Ｈ，ｍ），４．７５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．５，４．５Ｈｚ），４．５０－４．３４（３Ｈ，ｍ），４．３３－４．２６（１Ｈ，ｍ），４．２２－４．１７（１Ｈ，ｍ），４．０４－３．９７（１Ｈ，ｍ），３．９１－３．８４（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．４６（２Ｈ，ｍ），２．９７－２．８７（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．９５（２Ｈ，ｍ）．

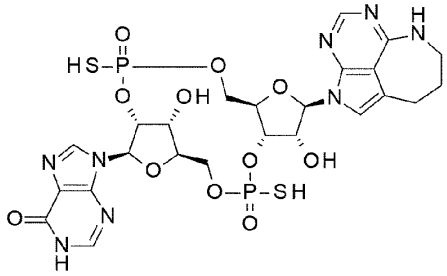
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．２（ｓ），６０．２（ｓ）．

[0700] 実施例３５：ＣＤＮ２５の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－（６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0701]

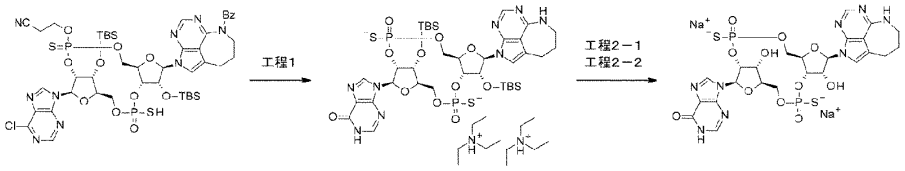
[化162]



25
25a（ジアステレオマー1）
25b（ジアステレオマー2）

[0702] ［合成スキーム］

[0703] [化163]



[0704] （工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－７－（６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例１３工程４で得られた化合物（３１３ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）溶液に、Ｎ－［（Ｅ）－（ピリジン－２－イル）メチリデン］ヒドロキシルアミン（３３７ｍｇ）とＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルグアニジン（０．３４６ｍＬ）を加え、室温で１日間攪拌した。反応液にメ

タノール（５．０ｍＬ）と２８％アンモニア水（５．０ｍＬ）を加え、５０℃で５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（１０６ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１０５ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0705] （工程２－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－７－（６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１０６ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：７％－５０％（０分－４０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム

塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４３．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６６（１Ｈ，ｓ），８．０２（２Ｈ，ｓ），７．０９（１Ｈ，ｓ），６．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．４５－５．３８（１Ｈ，ｍ），５．２０－５．１３（１Ｈ，ｍ），４．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．５２－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．３６－４．２７（２Ｈ，ｍ），４．０８－３．９７（２Ｈ，ｍ），３．５３－３．４６（２Ｈ，ｍ），２．８８－２．８０（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９５（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．７（ｓ），５４．６（ｓ）．

[0706]（工程２－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－７－（６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１０５ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（

１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：７％－４５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２１．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７２（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．４９－５．４０（２Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．２Ｈｚ），４．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．４７－４．２９（４Ｈ，ｍ），４．０７－４．０１（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．５２－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．０５－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

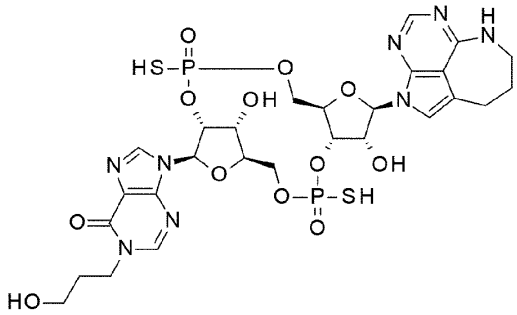
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．９（ｓ），６０．０（ｓ）．

[0707] 実施例３６：ＣＤＮ２６の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［１－（３－ヒドロキシプロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0708]

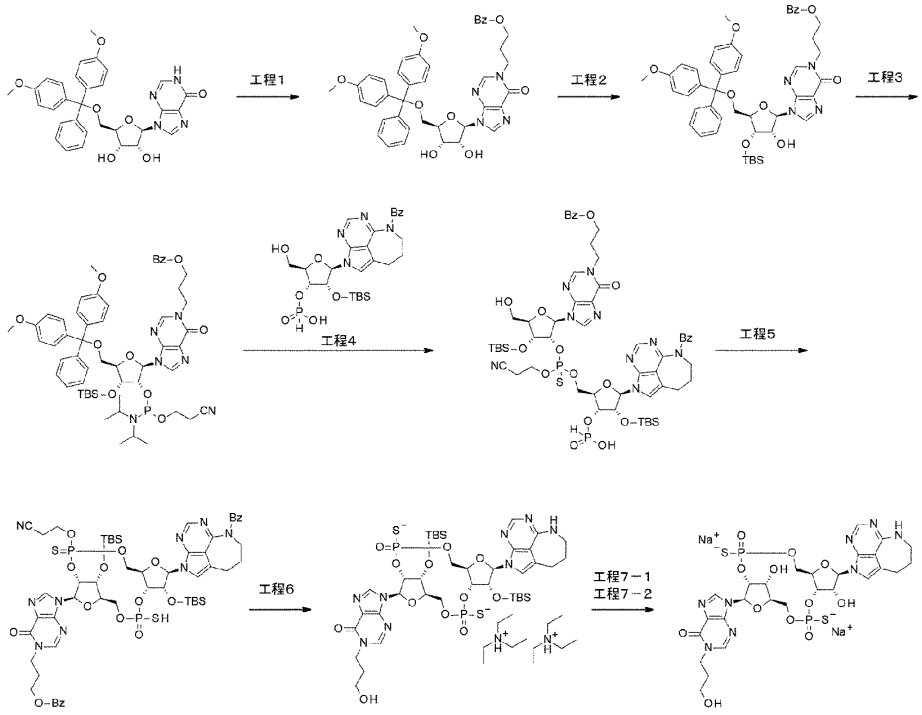
[化164]



26
26a（ジアステレオマー1）
26b（ジアステレオマー2）

[0709]［合成スキーム］

[0710][化165]



[0711]（工程１）

１－［３－（ベンゾイルオキシ）プロピル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］イノシン

３－ブロモプロパン－１－オール（１．１４ｍＬ）のテトラヒドロフラン

（２５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１．８３ｍＬ）と塩化ベンゾイル（１．４３ｍＬ）を加え、室温で６時間攪拌した。反応溶液を濾過し、テトラヒドロフランで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。残留物の脱水Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２５ｍＬ）溶液に、市販（Ａａｍｄｉｓ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）の5’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］イノシン（５．０ｇ）と１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（２．７５ｍＬ）を加え、室温で３日間攪拌した。反応液に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（４．４１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．００－７．９８（１Ｈ，ｍ），７．９８－７．９６（１Ｈ，ｍ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ），７．５８－７．５２（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．３０（２Ｈ，ｍ），７．２６－７．１６（７Ｈ，ｍ），６．８１－６．７５（４Ｈ，ｍ），５．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．６７－４．６２（１Ｈ，ｍ），４．４３－４．３４（３Ｈ，ｍ），４．３０－４．１６（２Ｈ，ｍ），３．７８－３．７５（１Ｈ，ｍ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．６Ｈｚ），３．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．６Ｈｚ），３．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），２．３２（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．７Ｈｚ）．

[0712] （工程２）

１－［３－（ベンゾイルオキシ）プロピル］－5’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］イノシン

上記工程１で得られた化合物（４．４１ｇ）を用いて、実施例５工程３と

同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．６０ｇ）と標題化合物の位置異性体である１－［３－（ベンゾイルオキシ）プロピル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］イノシン（１．７０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），８．００（１Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．６０－７．５２（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．３８（４Ｈ，ｍ），７．３３－７．１６（７Ｈ，ｍ），６．８３－６．７７（４Ｈ，ｍ），５．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．５８－４．５２（１Ｈ，ｍ），４．５０－４．４６（１Ｈ，ｍ），４．３９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．２８－４．１２（３Ｈ，ｍ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７７（３Ｈ，ｓ），３．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．９Ｈｚ），３．２６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．９Ｈｚ），２．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），２．３０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．０Ｈｚ），０．８８（９Ｈ，ｓ），０．０７（３Ｈ，ｓ），０．００（３Ｈ，ｓ）．

位置異性体（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．９８（１Ｈ，ｓ），７．８７（１Ｈ，ｓ），７．５９－７．５４（１Ｈ，ｍ），７．４７－７．４０（４Ｈ，ｍ），７．３６－７．１７（７Ｈ，ｍ），６．８４－６．７８（４Ｈ，ｍ），５．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．８４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．４１－４．３５（２Ｈ，ｍ），４．３３－４．２８（１Ｈ，ｍ），４．２８－４．１９（３Ｈ，ｍ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．０Ｈｚ），３．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．０Ｈｚ），２．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），２．３４－２．２６（２Ｈ，ｍ），０．８４（９Ｈ，ｓ

），０．０１（３Ｈ，ｓ），－０．１３（３Ｈ，ｓ）．

[0713]（工程３）

１－［３－（ベンゾイルオキシ）プロピル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝イノシン

上記工程２で得られた化合物（１．６０ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．９１ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６７：３３）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

１Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）δ：８．０４－８．００（０．３３Ｈ，ｍ），８．０３（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．９１（０．６７Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），７．６０－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．４９－７．４０（４Ｈ，ｍ），７．３５－７．１７（７Ｈ，ｍ），６．８４－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．１４（０．６７Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），６．０６（０．３３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．８６－４．７８（０．３３Ｈ，ｍ），４．６８－４．６１（０．６７Ｈ，ｍ），４．４４－４．３５（２Ｈ，ｍ），４．２９－４．０９（４Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．６５－３．４２（６．３３Ｈ，ｍ），３．３４－３．２４（０．６７Ｈ，ｍ），２．７６（１．３４Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），２．５０（０．６６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），２．３８（１．３４Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），２．３０（０．６６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．３０－１．２４（６Ｈ，ｍ），１．１５－１．０７（４．０２Ｈ，ｍ），０．９５（１．９８Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），０．８４（９Ｈ，ｓ），０．０９（０．９９Ｈ，ｓ），０．０５（２．０１Ｈ，ｓ），０．００（３Ｈ，ｓ）．

[0714]（工程４）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：９８１ｍｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程３で得られた化合物

（１．０３ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0715]（工程５）

３－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝プロピル　ベンゾエート

上記工程４で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（７７４ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２７８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0716]（工程６）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－［１－（３－ヒドロキシプロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程５で得られた化合物（７７４ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法を用いて反応を行い、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー［０．２％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（１０１ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（９０．８ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0717]（工程７－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［１－（３－ヒドロキシプロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１０１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４８．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６５（１Ｈ，ｓ），８．２８（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．０９（１Ｈ，ｓ），６．２８（１Ｈ，ｓ）

，６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．４６－５．３８（１Ｈ，ｍ），５．２１－５．１３（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．８０（１Ｈ，ｍ），４．７９－４．７５（１Ｈ，ｍ），４．５２－４．３９（２Ｈ，ｍ），４．３６－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．２６－４．１７（１Ｈ，ｍ），４．１７－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．０８－３．９７（２Ｈ，ｍ），３．５９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），３．４９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），２．９１－２．７４（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．９２（４Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．６（ｓ），５４．６（ｓ）．

[0718] （工程７－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［１－（３－ヒドロキシプロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（９０．８ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３％－２０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２２．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７１（１Ｈ，ｓ），８．２９（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．４８－５．３８（２Ｈ，ｍ），４．８０－４．７４（１Ｈ，ｍ），４．５１－４．４７（１Ｈ，ｍ），４．４７－４．２８（４Ｈ，ｍ），４．２７－４．１４（２Ｈ，ｍ），４．０７－４．０１（１Ｈ，ｍ），３．９２－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．６０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．５３－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９３－２．８７（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．９４（４Ｈ，ｍ）．

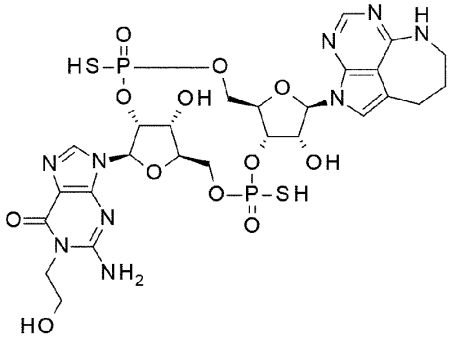
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．８（ｓ），５９．９（ｓ）．

[0719] 実施例３７：ＣＤＮ２７の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［２－アミノ－１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0720]

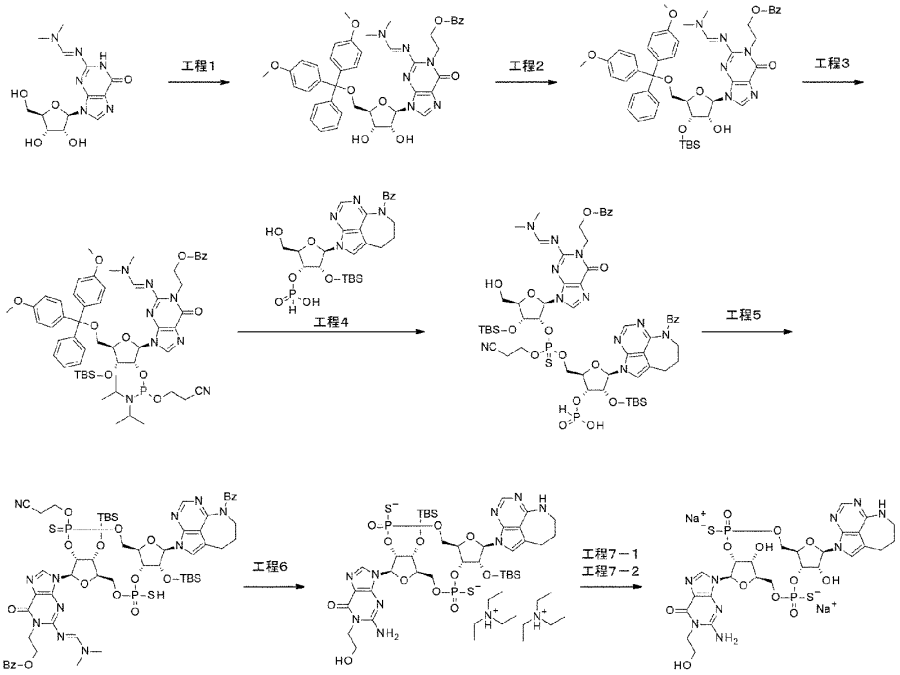
[化166]



27
27a（ジアステレオマー1）
27b（ジアステレオマー2）

[0721]［合成スキーム］

[0722][化167]



[0723]（工程１）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－Ｎ－［（ジメチルアミノ）メチリデン］グアノシン

文献既知（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９４，５９，７２４３－７２４８）のＮ－［（ジメチルアミノ）メチリデン］グアノシン（１０．０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（５０ｍＬ）－ピリジン（５０ｍＬ）混合溶液に４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（１０．５ｇ）を０℃で加え、４℃で１６時間攪拌した。反応液に安息香酸２－ブロモエチル（６．５４ｍＬ）と１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（１１．０ｍＬ）を加え、室温で２日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物をトリフェニルホスフィンオキシドとの混合物（１６．７ｇ）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

１Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）δ：８．１７（１Ｈ，ｓ），７．９３－７．８９（２Ｈ，ｍ），７．５５（１Ｈ，ｓ），７．５４－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．４２－７．３６（４Ｈ，ｍ），７．３１－７．２６（４Ｈ，ｍ），７．２５－７．１９（２Ｈ，ｍ），７．１６－７．１１（１Ｈ，ｍ），６．８２－６．７６（４Ｈ，ｍ），５．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），４．７９－４．７０（１Ｈ，ｍ），４．７０－４．６１（２Ｈ，ｍ），４．６０－４．５２（１Ｈ，ｍ），４．５２－４．４５（１Ｈ，ｍ），４．４１－４．３８（１Ｈ，ｍ），４．３４－４．３０（１Ｈ，ｍ），３．７５（３Ｈ，ｓ），３．７５（３Ｈ，ｓ），３．３９－３．３６（２Ｈ，ｍ），２．８９（３Ｈ，ｓ），２．８０（３Ｈ，ｓ）．

[0724] （工程２）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－Ｎ－［（ジメチルアミノ）メチリデン］グアノシン

上記工程１で得られた化合物（１５．７ｇ）を用いて、実施例５工程３と

同様の手法で反応を行い、標題化合物（４．８２ｇ）と標題化合物の位置異性体である１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－Ｎ－［（ジメチルアミノ）メチリデン］グアノシン（６．０１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．２４（１Ｈ，ｓ），７．９９－７．９５（２Ｈ，ｍ），７．８５（１Ｈ，ｓ），７．５６－７．５０（１Ｈ，ｍ），７．４４－７．３８（４Ｈ，ｍ），７．３４－７．２７（６Ｈ，ｍ），７．２４－７．１８（１Ｈ，ｍ），６．８４－６．７９（４Ｈ，ｍ），５．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．８７－４．７７（２Ｈ，ｍ），４．７２－４．６１（２Ｈ，ｍ），４．４１－４．３６（２Ｈ，ｍ），４．１６－４．０９（１Ｈ，ｍ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．９Ｈｚ），３．２５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．９Ｈｚ），３．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．９１（３Ｈ，ｓ），２．７８（３Ｈ，ｓ），０．８６（９Ｈ，ｓ），０．０５（３Ｈ，ｓ），－０．０４（３Ｈ，ｓ）．

位置異性体（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

１Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣＩ３）δ：８．２３（１Ｈ，ｓ），７．９７－７．９１（２Ｈ，ｍ），７．８２（１Ｈ，ｓ），７．５６－７．５０（１Ｈ，ｍ），７．４５－７．３６（４Ｈ，ｍ），７．３５－７．２６（６Ｈ，ｍ），７．２５－７．１９（１Ｈ，ｍ），６．８５－６．７９（４Ｈ，ｍ），５．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．８８－４．７７（２Ｈ，ｍ），４．７３－４．６２（３Ｈ，ｍ），４．３２－４．２７（１Ｈ，ｍ），４．２３－４．１９（１Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），３．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），２．９０（３Ｈ，ｓ），２．７６（１Ｈ

，ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ），２．７５（３Ｈ，ｓ），０．８４（９Ｈ，ｓ），０．０２（３Ｈ，ｓ），－０．１５（３Ｈ，ｓ）．

[0725]（工程３）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－Ｎ－［（ジメチルアミノ）メチリデン］グアノシン

上記工程２で得られた化合物（４．８１ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５．４１ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝７：３）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．３３（０．７Ｈ，ｓ），８．３１（０．３Ｈ，ｓ），７．９８－７．９４（２Ｈ，ｍ），７．８７（０．３Ｈ，ｓ），７．８０（０．７Ｈ，ｓ），７．５６－７．５０（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．３７（４Ｈ，ｍ），７．３５－７．２７（６Ｈ，ｍ），７．２４－７．１８（１Ｈ，ｍ），６．８５－６．８０（４Ｈ，ｍ），６．１４（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．１３（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．９２－４．５９（４Ｈ，ｍ），４．５５－４．４８（０．７Ｈ，ｍ），４．３３－４．２９（０．３Ｈ，ｍ），４．２５－４．２１（０．６Ｈ，ｍ），４．１７－４．１３（１．４Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．６０－３．３８（５Ｈ，ｍ），３．３３－３．２３（１Ｈ，ｍ），２．９３（２．１Ｈ，ｓ），２．９２（０．９Ｈ，ｓ），２．８２（２．１Ｈ，ｓ），２．８１（０．９Ｈ，ｓ），２．４７－２．４２（０．６Ｈ，ｍ），２．３４－２．２７（１．４Ｈ，ｍ），１．０９（４．２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），１．０７（１．８Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０５（４．２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．９１（１．８Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），０．８４（９Ｈ，ｓ），０．０７（０．９Ｈ，ｓ），０．

０４（２．１Ｈ，ｓ），－０．０２（３Ｈ，ｓ）．

[0726]（工程４）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：１．６８ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程３で得られた化合物（１．８１ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0727]（工程５）

２－（９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－２－｛（Ｅ）－［（ジメチルアミノ）メチリデン］アミノ｝－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル）エチル　ベンゾエート

上記工程４で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．１５ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[0728]（工程６）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［２－アミノ－１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタ

ヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［1，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程５で得られた化合物（１．１５ｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法を用いて反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１３４ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１２７ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0729]（工程７－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［２－アミノ－１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［1，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１３４ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－２５％（０分－４０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（３６．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０１（１Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｓ），７．１７（１Ｈ，ｓ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），５．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６７－５．５８（１Ｈ，ｍ），５．２９－５．２２（１Ｈ，ｍ），４．９５－４．８５（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．７９（１Ｈ，ｍ），４．４８－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．３９－４．３１（２Ｈ，ｍ），４．２２－４．０９（３Ｈ，ｍ），３．７３－３．６６（２Ｈ，ｍ），３．５６－３．５０（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．４４（２Ｈ，ｍ），２．８０－２．６８（１Ｈ，ｍ），２．４８－２．３５（１Ｈ，ｍ），２．００－１．８８（１Ｈ，ｍ），１．８７－１．７７（１Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．６（ｓ），５３．１（ｓ）．

[0730]（工程７－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［２－アミノ－１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１２７ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３％－２０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２０．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２０（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１９（１Ｈ，ｓ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６２－５．５２（１Ｈ，ｍ），５．４７－５．４０（１Ｈ，ｍ），４．８０－４．７５（１Ｈ，ｍ），４．５１－４．４７（１Ｈ，ｍ），４．４７－４．２１（５Ｈ，ｍ），４．１６－４．０９（１Ｈ，ｍ），３．９９－３．８９（２Ｈ，ｍ），３．８４－３．７８（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４６（２Ｈ，ｍ），２．９３－２．８３（１Ｈ，ｍ），２．８２－２．７２（１Ｈ，ｍ），２．０３－１．９２（２Ｈ，ｍ）．

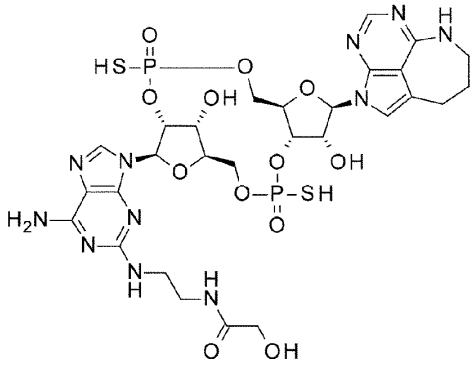
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６１．６（ｓ），５９．６（ｓ）．

[0731] 実施例３８：ＣＤＮ２８の合成

Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］－２－ヒドロキシアセトアミド

[0732]

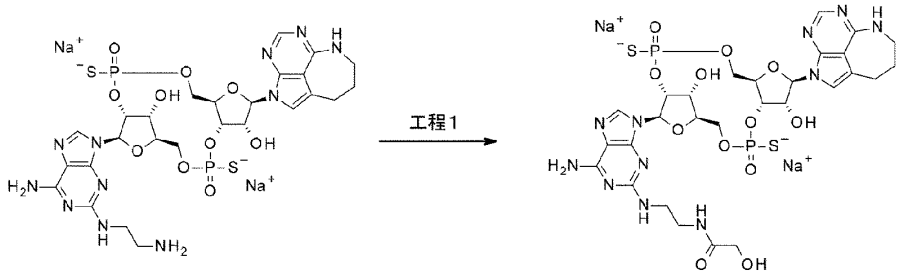
[化168]



28
28a（ジアステレオマー1）

[0733]［合成スキーム］

[0734][化169]



[0735]（工程１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例８工程８－２で得られた化合物（６．６ｍｇ）を用いて、実施例７工程１－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、

標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－３０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３３（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１６（１Ｈ，ｓ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５３－５．４５（２Ｈ，ｍ），４．７９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．５０－４．２５（５Ｈ，ｍ），４．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），３．９７（２Ｈ，ｓ），３．９４－３．８９（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．３９（６Ｈ，ｍ），２．８８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），２．０４－１．９８（２Ｈ，ｍ）．

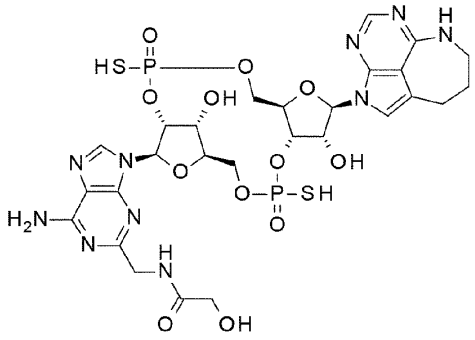
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．６，６０．１．

[0736] 実施例３９：ＣＤＮ２９の合成

Ｎ－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝メチル）－２－ヒドロキシアセトアミド

[0737]

[化170]

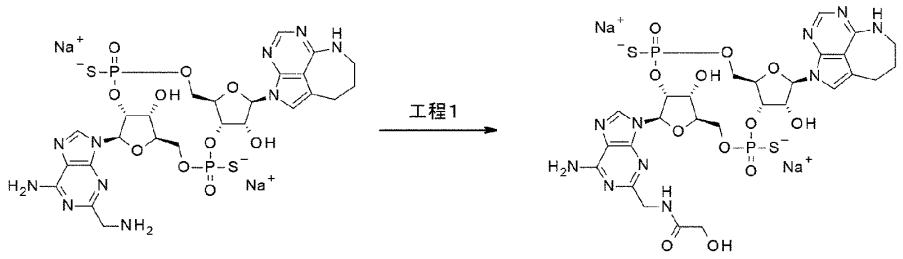


29

29a（ジアステレオマー1）

[0738]［合成スキーム］

[0739][化171]



[0740]（工程１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－ヒドロキシアセトアミド）メチル］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例１１工程９－２で得られた化合物（４．６ｍｇ）を用いて、実施例７工程１－１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－

３０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

[0741] 得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７５（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１２（１Ｈ，ｓ），６．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．４９－５．４１（２Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．８Ｈｚ），４．５０－４．２９（７Ｈ，ｍ），４．０７（２Ｈ，ｓ），４．０５－４．０１（１Ｈ，ｍ），３．９２－３．８７（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．４９（２Ｈ，ｍ），２．９３－２．９０（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９９（２Ｈ，ｍ）．

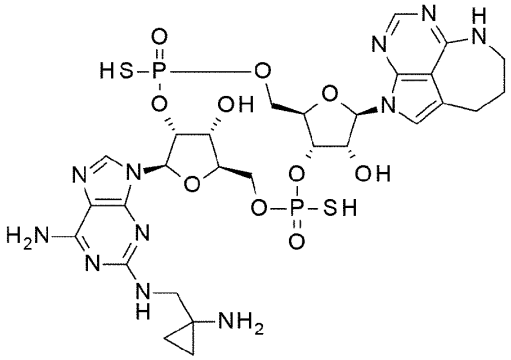
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．２，６０．３．

[0742] 実施例４０：ＣＤＮ３０の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［（１－アミノシクロプロピル）メチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0743]

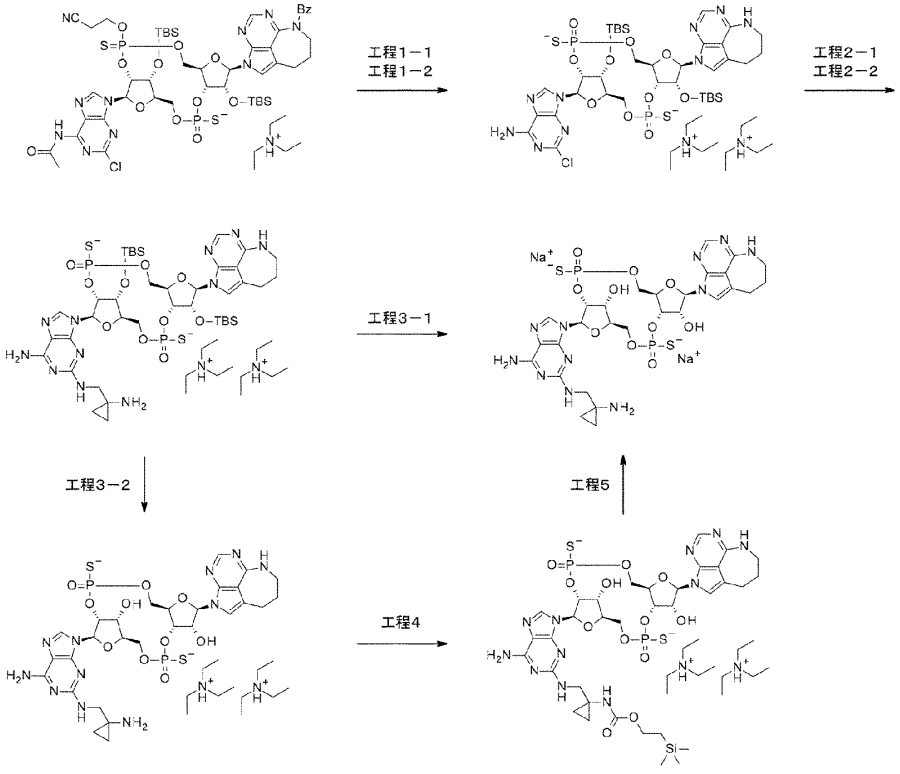
[化172]



30
30a （ジアステレオマー1）
30b （ジアステレオマー2）

[0744] ［合成スキーム］

[0745] [化173]



[0746] （工程１－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａ

Ｒ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例８工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（５９０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４２０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７６（１Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．３０（１Ｈ，ｓ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），６．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．４３－５．３７（１Ｈ，ｍ），５．１９－５．１５（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．７７（３Ｈ，ｍ），４．４４－４．３１（２Ｈ，ｍ），４．２２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．０８－４．００（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４８（２Ｈ，ｍ），３．１４（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．８４－２．８１（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．９２（２Ｈ，ｍ），１．２６（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．００（９Ｈ，ｓ），０．８５（９Ｈ，ｓ），０．３３（３Ｈ，ｓ），０．２８（３Ｈ，ｓ），０．２７（３Ｈ，ｓ），０．１０（３Ｈ，ｓ）．

[0747]（工程１－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２

λ5，１０λ5－フロ［３，２－Ｉ］［1，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例８工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（７１０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４５２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９２（Ｍ＋Ｈ）+.

1Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５５（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．０７（１Ｈ，ｓ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５２－５．４４（１Ｈ，ｍ），５．３８－５．３６（１Ｈ，ｍ），５．１７－５．１０（１Ｈ，ｍ），４．９８－４．９５（２Ｈ，ｍ），４．６７－４．５７（２Ｈ，ｍ），４．２５（１Ｈ，ｂｒｓ），４．１１－４．０７（１Ｈ，ｍ），３．８９－３．８４（１Ｈ，ｍ），３．５２－３．４９（２Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，７．３Ｈｚ），２．９３－２．９１（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９９（２Ｈ，ｍ），１．３０（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．００（９Ｈ，ｓ），０．７４（９Ｈ，ｓ），０．２７（６Ｈ，ｓ），０．２０（３Ｈ，ｓ），－０．２８（３Ｈ，ｓ）．

[0748] （工程２－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［（１－アミノシクロプロピル）メチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ5，１０λ5－フロ［３，２－Ｉ］［1，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

１－（アミノメチル）シクロプロパン－１－アミン・２ＨＣｌ（３０９ｍ

ｇ）のメタノール（４０ｍＬ）溶液に、ＭＰ－Ｃａｒｂｏｎａｔｅレジン（５．４５ｇ）を加え、室温で二時間攪拌した。レジンを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物のメタノール（０．８３７ｍＬ）溶液を、上記工程１－１で得られた化合物（３０．０ｍｇ）に加え、マイクロウェーブ反応装置を用い、１２０℃で４時間反応させた。反応液を減圧濃縮後、残留物を分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３０％－６０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物を含む混合物を得た。得られた混合物はそのまま次の工程に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0749] （工程２－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［（１－アミノシクロプロピル）メチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１－２で得られた化合物（５８．６ｍｇ）を用いて、上記工程２－１と同様の手法により標題化合物を含む混合物を得た。得られた混合物はそのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0750] （工程３－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［（１－アミノシクロプロピル）メチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，

３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程２－１で得られた混合物を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－２０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１２（Ｍ－２Ｎａ＋１Ｈ）$^{-}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２５（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．０４（１Ｈ，ｓ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），６．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．４３－５．３５（１Ｈ，ｍ），５．１５－５．１１（１Ｈ，ｍ），４．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．６５－４．５６（１Ｈ，ｍ），４．４９－４．４３（２Ｈ，ｍ），４．３７－４．３１（２Ｈ，ｍ），４．１５－４．０１（２Ｈ，ｍ），３．７３－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．４７（２Ｈ，ｍ），３．２２－３．１５（１Ｈ，ｍ），２．８５－２．６８（２Ｈ，ｍ），２．００－１．９３（２Ｈ，ｍ），０．８７－０．８０（４Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．７（ｓ），５４．３（ｓ）．

[0751] （工程３－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［（１－アミノシクロプロピル）メチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，

９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程２－２で得られた混合物を用いて、実施例１工程１１と同様の手法により標題化合物を含む混合物を得た。得られた混合物はそのまま次の反応に用いた。

[0752] （工程４）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［６－アミノ－２－（｛［１－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）シクロプロピル］メチル｝アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程３－２で得られた混合物のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（４０．８μＬ）と２，５－ジオキソピロリジン－１－イル（２－（トリメチルシリル）エチル）カーボネート（３９．５ｍｇ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に水を加えてクエンチ後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－５０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（１１．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．４０（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１２（１Ｈ，ｓ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．

１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５３－５．４９（１Ｈ，ｍ），５．４６－５．３９（１Ｈ，ｍ），４．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．３，４．５Ｈｚ），４．５３－４．３０（４Ｈ，ｍ），４．２６－４．２４（１Ｈ，ｍ），４．１３－４．０８（２Ｈ，ｍ），４．０４－４．００（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８８（１Ｈ，ｍ），３．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），３．５２－３．４９（２Ｈ，ｍ），３．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），３．０４（１２Ｈ，ｑ，７．３Ｈｚ），２．９３－２．９０（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９９（２Ｈ，ｍ），１．２３（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），０．９６－０．９２（２Ｈ，ｍ），０．８４－０．８０（２Ｈ，ｍ），０．７６－０．７３（２Ｈ，ｍ），０．０２（９Ｈ，ｓ）．

[0753]（工程５）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［（１－アミノシクロプロピル）メチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［1，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程４で得られた化合物（１１．０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（４７４μＬ）溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１Ｍ，２３７μＬ）を加え、窒素雰囲気下、４０℃で３時間攪拌した。反応液に１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液を加えてクエンチ後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－３０％（０分－３０分）］及びＳｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）Ｃ１８［水／アセトニトリル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１２（Ｍ－２Ｎａ＋１Ｈ）$^{-}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３４（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｓ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．４３－５．３７（２Ｈ，ｍ），４．７８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．５０－４．２８（５Ｈ，ｍ），４．１２－４．０８（１Ｈ，ｍ），３．９５－３．８９（１Ｈ，ｍ），３．６９－３．６４（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．４８（２Ｈ，ｍ），３．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５），２．８９－２．８６（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９８（２Ｈ，ｍ），０．８３－０．７９（４Ｈ，ｍ）．

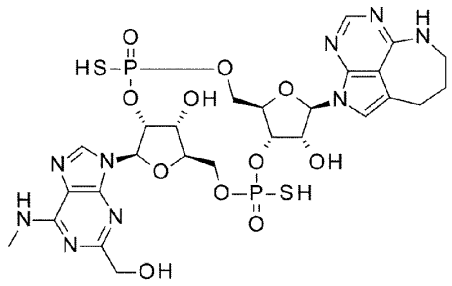
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．３（ｓ），６０．０（ｓ）．

[0754] 実施例４１：ＣＤＮ３１の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［２－（ヒドロキシメチル）－６－（メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0755]

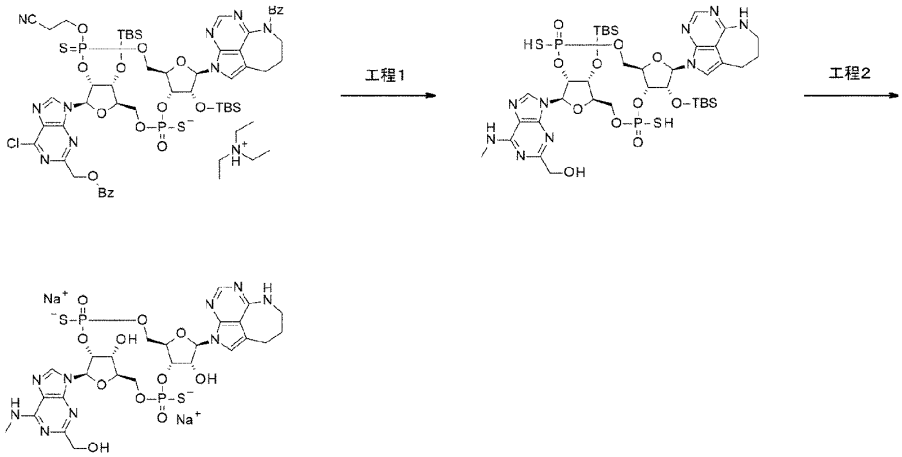
[化174]



31
31a（ジアステレオマー1）

[0756] ［合成スキーム］

[0757] [化175]



[0758] （工程１）

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－［２－（ヒドロキシメチル）－６－（メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

実施例１２工程７で得られたジアステレオマー２（高極性）（５６．５ｍｇ）のメタノール（１．００ｍＬ）溶液に、４０％メチルアミン水溶液（１．００ｍＬ）を加え、封管中６０℃で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して標題化合物を含む混合物を得た。得られた混合物をそのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0759] （工程２）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－７－［２－（ヒドロキシメチル）－６－（メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１で得られた混合物を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－２０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１６．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７０（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），５．４９－５．４２（２Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．２Ｈｚ），４．６０（２Ｈ，ｓ），４．５０－４．２８（５Ｈ，ｍ），４．０５－４．００（１Ｈ，ｍ），３．

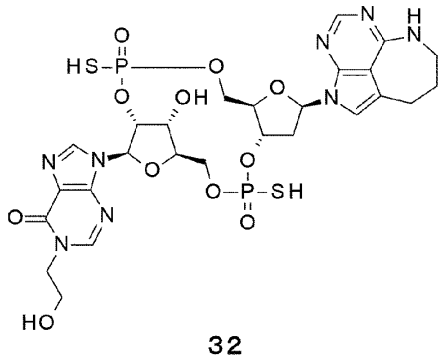
９２－３．８７（１Ｈ，ｍ），３．５２－３．４９（２Ｈ，ｍ），３．１４（３Ｈ，ｂｒｓ），２．９１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），２．０４－１．９９（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．１（ｓ），６０．３（ｓ）．

[0760] 実施例４２：ＣＤＮ３２の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0761] [化176]

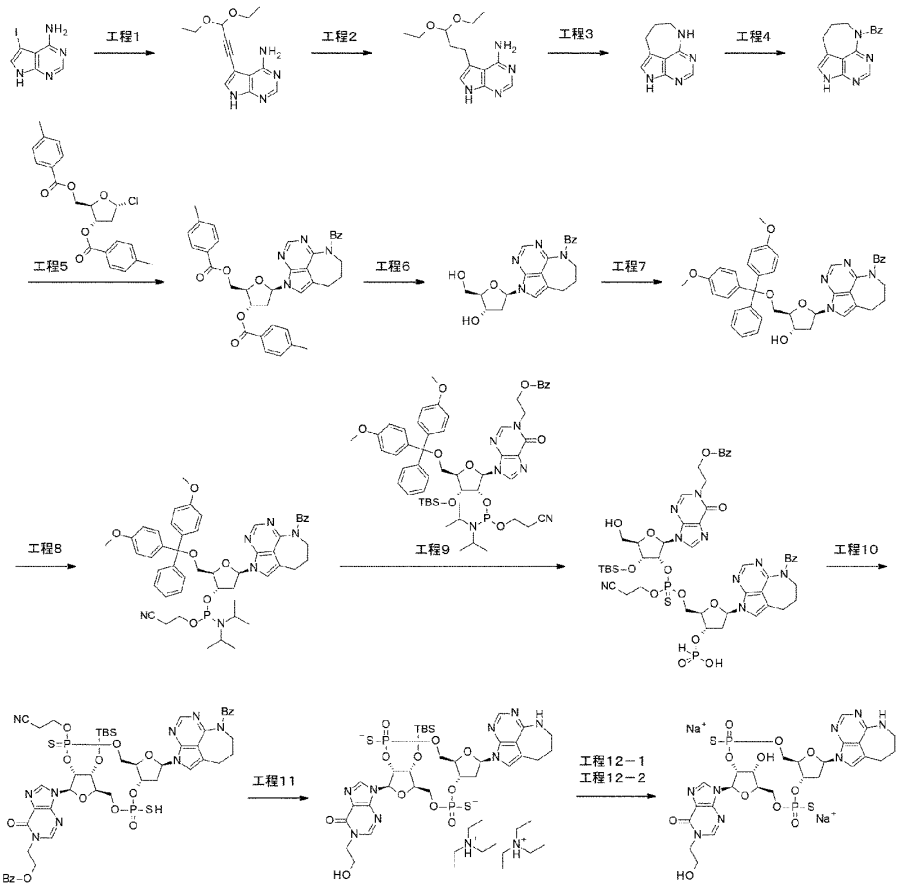


32
32a（ジアステレオマー1）
32b（ジアステレオマー2）

[0762] ［合成スキーム］

[0763]

[化177]



[0764]（工程１）

５－（３，３－ジエトキシプロパ－１－イン－１－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

市販（ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ）の５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２２ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（７０ｍＬ）溶液に、ヨウ化銅（１．６１ｇ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド（５．９４ｇ）、及びトリエチルアミン（３５ｍＬ）を加えた。プロパルギルアルデヒドジエチルアセタール（２２ｍＬ）を２時間かけて加え、室温で終夜攪拌した。反応液にクロロホルム（３５０ｍＬ）を加え、水で２回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル（３５０ｍＬ）を加

え、終夜攪拌した。析出した固体を濾取し、標題化合物（９．６０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．０４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．１１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５７（１Ｈ，ｓ），６．５６（２Ｈ，ｂｒｓ），５．５９（１Ｈ，ｓ），３．６８（２Ｈ，ｍ），３．５７（２Ｈ，ｍ），１．１７（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[0765] （工程２）

５－（３，３－ジエトキシプロピル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程１で得られた化合物（１７．９ｇ）のテトラヒドロフラン（１６０ｍＬ）－エタノール（８０ｍＬ）混合溶液に、１０％パラジウム炭素（Ｍ）ｗｅｔ（２５．０ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をセライトで濾去し、濾液を減圧濃縮し、標題化合物（１７．０ｇ）の粗体を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0766] （工程３）

６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程２で得られた化合物（５０．２１ｇ）を９０％酢酸水溶液（３４４ｍＬ）に溶解し、５０℃で終夜攪拌した。原料の消失を確認後、反応液にパラジウム炭素（Ｍ）ｗｅｔ（６０ｇ）を加え、水素雰囲気下、４０℃で終夜攪拌した。触媒をセライトで濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３５０ｍＬ）を加え、クロロホルム／メタノール（９：１）で７回抽出した。有機層を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（１８．４７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１１．２６（１Ｈ，ｂｒｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｂｒｓ），６．８６（１Ｈ，ｂｒｓ），３．３５（２Ｈ，ｍ），２．８０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），１．８８（２Ｈ，ｍ）．

[0767] （工程４）

フェニル（２，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－６－イル）メタノン

上記工程３で得られた化合物（８．４７ｇ）のジクロロメタン（１２０ｍＬ）懸濁液に、脱水ピリジン（３９．２ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（２．３８ｇ）、及び塩化ベンゾイル（２２．６ｍＬ）を順に加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物にクロロホルム（１５０ｍＬ）、メタノール（６０ｍＬ）、及びトリエチルアミン（５０ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液をクロロホルムと水の二層に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を２５ｗ／ｖ％硫酸水素カリウム水溶液で２回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル（５０ｍＬ）とヘキサン（１２５ｍＬ）を順に加えてスラリー状にした後、１時間攪拌した。析出した固体を濾取し、標題化合物（９．８９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１０．０７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），７．３９－７．２１（５Ｈ，ｍ），７．１２（１Ｈ，ｓ），４．３２（２Ｈ，ｍ），３．０６（２Ｈ，ｍ），２．２６（２Ｈ，ｍ）．

[0768] （工程５）

６－ベンゾイル－２－［２－デオキシ－３，５－ビス－Ｏ－（４－メチルベンゾイル）－β－Ｄ－エリスロ－ペントフラノシル］－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程４で得られた化合物（７．１０ｇ）のアセトニトリル（８０ｍＬ）懸濁液に、窒素雰囲気下、粉末状の水酸化カリウム（２．９ｇ）とトリス

［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］アミン（０．４１ｍＬ）を加え、室温で１５分間攪拌した。氷冷下、文献既知（Ｓｙｎｌｅｔｔ　２００４（２）：３３５－３３７）の２－デオキシ－３，５－ビス－Ｏ－（４－メチルベンゾイル）－α－Ｄ－エリスロ－ペントフラノシルクロリド（１０．１２ｇ）とアセトニトリル（６０ｍＬ）を加え、室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。析出した固体を濾取した後、水で洗浄し、標題化合物（９．７０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．１０（１Ｈ，ｓ），８．００－７．９６（４Ｈ，ｍ），７．３７－７．２２（９Ｈ，ｍ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．８８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．４Ｈｚ），５．７６（１Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．８，３．９Ｈｚ），４．６５－４．５７（２Ｈ，ｍ），４．３２（１Ｈ，ｍ），４．２０（１Ｈ，ｍ），２．９０－２．７８（３Ｈ，ｍ），２．７３（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２．１，５．７，８．５Ｈｚ），２．４４（６Ｈ，ｓ），２．１９（２Ｈ，ｍ）．

[0769] （工程６）

６－ベンゾイル－２－（２－デオキシ－β－Ｄ－エリスロ－ペントフラノシル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程５で得られた化合物（８．６９ｇ）のメタノール（４５ｍＬ）－テトラヒドロフラン（１３５ｍＬ）混合溶液に、－１０℃で２規定水酸化ナトリウム水溶液（２７．６ｍＬ）を２０分間かけて滴下した。同温度で２時間攪拌後、１規定塩酸（５８ｍＬ）を加えて反応を停止した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（４．０９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０４（１Ｈ，ｓ），７．３９－７．２３（５Ｈ，ｍ），７．０５（１Ｈ，ｓ），６．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．７

，５．４Ｈｚ），６．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），４．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．４１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．５，７．９Ｈｚ），４．１９（１Ｈ，ｓ），４．１５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．５，７．９Ｈｚ），３．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），３．７４（１Ｈ，ｍ），３．１６－２．９５（３Ｈ，ｍ），２．３０－２．１４（３Ｈ，ｍ），１．９６（１Ｈ，ｓ）．

[0770] （工程７）

６－ベンゾイル－２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－デオキシ－β－Ｄ－エリスロ－ペントフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程６で得られた化合物（４．５５ｇ）を用いて、実施例１１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（６．３８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０８（１Ｈ，ｓ），７．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．３６－７．１９（１３Ｈ，ｍ），６．８４－６．７６（５Ｈ，ｍ），４．６６（１Ｈ，ｂｒｓ），４．３１（１Ｈ，ｍ），４．２１（１Ｈ，ｍ），４．０７（１Ｈ，ｍ），３．７９（６Ｈ，ｓ），３．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，３．９Ｈｚ），３．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，４．８Ｈｚ），２．８５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．６６（１Ｈ，ｍ），２．４７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝４．１，６．５，１３．９Ｈｚ），２．１８（２Ｈ，ｍ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0771] （工程８）

６－ベンゾイル－２－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－２－デオキシ－β－Ｄ－エリスロ－ペントフラノシル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程７で得られた化合物（６．３７ｇ）を用いて、実施例１工程６と同様の手法で反応を行い、標題化合物（６．０５ｇ）をジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝１：１）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０９（０．５Ｈ，ｓ），８．０８（０．５Ｈ，ｓ），７．４６－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．１９（１３Ｈ，ｍ），６．８４－６．７５（５Ｈ，ｍ），４．８２－４．７６（１Ｈ，ｍ），４．３５－４．１９（３Ｈ，ｍ），３．８９－３．５４（４Ｈ，ｍ），３．７９（１．５Ｈ，ｓ），３．７９（１．５Ｈ，ｓ），３．７８（１．５Ｈ，ｓ），３．７８（１．５Ｈ，ｓ），３．４２（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．８，３．８Ｈｚ），３．３８－３．３０（１Ｈ，ｍ），２．８１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．７４－２．６６（１Ｈ，ｍ），２．６３－２．４９（１Ｈ，ｍ），２．６２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．２１－２．１４（２Ｈ，ｍ），１．２０－１．１７（９Ｈ，ｍ），１．１１（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

[0772]（工程９）

上記工程８で得られた化合物（８６８ｍｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^5－ホスファニル］－β－Ｄ－エリスロ－ペントフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。このアセトニトリル溶液と実施例２２工程３で得られた化合物（１．００ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0773]（工程１０）

２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキ

シ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル　ベンゾエート

上記工程９で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（７０２ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0774]（工程１１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１０で得られた化合物（７０２ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法を用いて反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１１９ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１１３ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0775]（工程１２－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１１で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１１９ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（５１．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６９（１Ｈ，ｓ），８．２４（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．０９（１Ｈ，ｓ），６．６８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．３６－５．２７（２Ｈ，ｍ），４．７５－４．７１（１Ｈ，ｍ），４．４１－４．３０（３Ｈ，ｍ），４．２８－４．１２（３Ｈ，ｍ），４．０６－４．００（１Ｈ，ｍ），３．９４－３．８４（１Ｈ，ｍ），３．８２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．５２－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９１－２．６９（４Ｈ，ｍ），２．０４－１．９６（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．３（ｓ），５４．９（ｓ）．

[0776]（工程１２－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１１で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１１３ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－２５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（６５．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７８（１Ｈ，ｓ），８．２４（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．０８（１Ｈ，ｓ），６．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．４Ｈｚ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５９－５．５２（１Ｈ，ｍ），５．４５－５．３７（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．４０－４．１６（６Ｈ，ｍ），４．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），３．８７－３．７５（３Ｈ，ｍ），

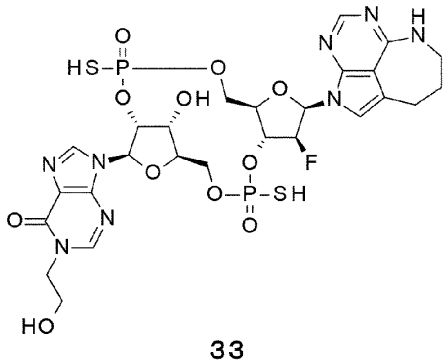
３．５３－３．４６（２Ｈ，ｍ），２．９３－２．８８（２Ｈ，ｍ），２．８７－２．６５（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．９６（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．１（ｓ），５７．３（ｓ）．

[0777] 実施例４３：ＣＤＮ３３の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｓ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0778] [化178]



33

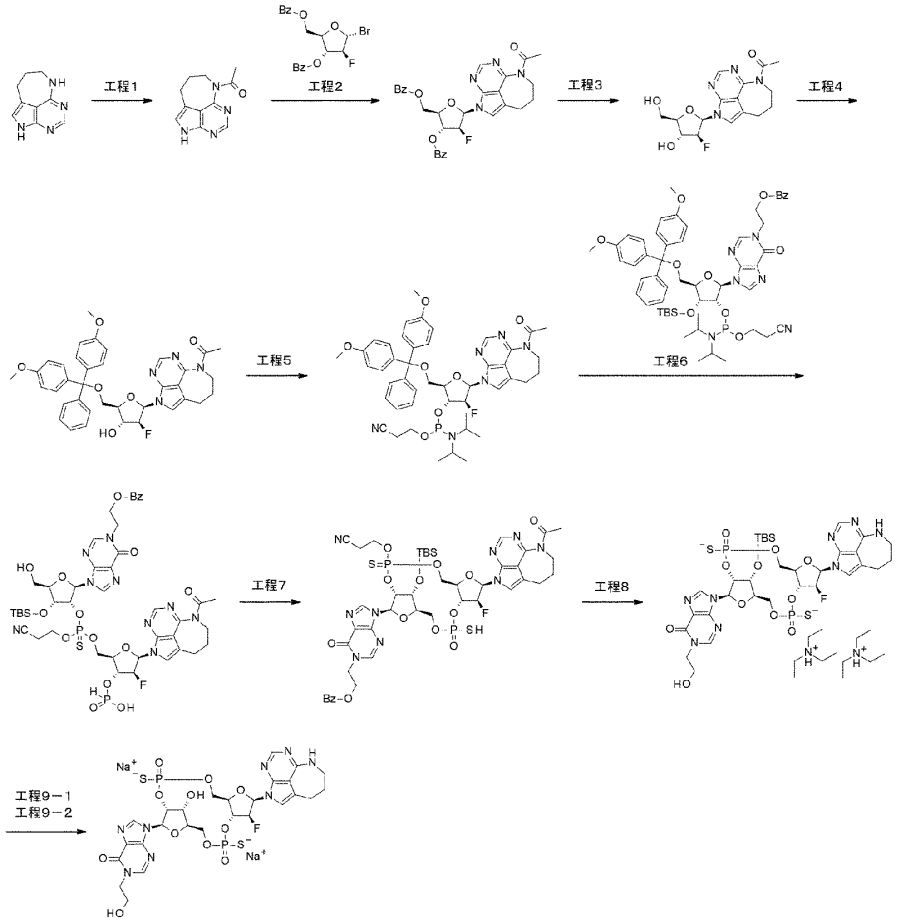
33a（ジアステレオマー1）

33b（ジアステレオマー2）

[0779] ［合成スキーム］

[0780]

[化179]



[0781]（工程１）

１－（２，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－６－イル）エタン－１－オン

実施例４２工程３で得られた化合物（６．８８ｇ）を無水酢酸（４８ｍＬ）に溶解し、９０℃で攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルム（１００ｍＬ）－メタノール（５０ｍＬ）－トリエチルアミン（３０ｍＬ）の混合液に溶解した。室温で４時間攪拌後、反応液をクロロホルムと水の二層に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物にヘキサン／酢酸エチル（１：２）を加えてスラリー状にした後、固体を濾取し、標題化合物（７．１

８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．４７（１Ｈ，ｓ），７．２１（１Ｈ，ｓ），４．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），２．９７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．０６（２Ｈ，ｍ）．

[0782]（工程２）

６－アセチル－２－（３，５－ジ－Ｏ－ベンゾイル－２－デオキシ－２－フルオロ－β－Ｄ－アラビノフラノシル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程１で得られた化合物（６．００ｇ）と市販（ＣＡＲＢＯＳＹＮＴＨ）の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－ベンゾイルオキシ－５－ブロモ－４－フルオロ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル　ベンゾエート（１４．１ｇ）を用いて、実施例４２工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１１．４５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：８．５８（１Ｈ，ｓ），８．１２（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．６９－７．４４（６Ｈ，ｍ），７．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），６．９２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２３．３，２．７Ｈｚ），５．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．５，３．０Ｈｚ），５．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５０．２，３．０Ｈｚ），４．８３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．８，４．５Ｈｚ），４．７６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．１Ｈｚ），４．５６（１Ｈ，ｍ），４．１４（２Ｈ，ｍ），２．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），２．０７（３Ｈ，ｓ）．

[0783]（工程３）

６－アセチル－２－（２－デオキシ－２－フルオロ－β－Ｄ－アラビノフラノシル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程２で得られた化合物（８．７０ｇ）のメタノール（５８ｍＬ）－

テトラヒドロフラン（１１７ｍＬ）混合溶液に、－２０℃で２規定水酸化ナトリウム水溶液（３２ｍＬ）を１２分間かけて滴下した。同温度で３時間攪拌後、１規定塩酸（６６ｍＬ）を加えて反応を停止した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（３．２７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５４（１Ｈ，ｓ），７．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．５，４．２Ｈｚ），５．１６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝５２．０，２．４，１．２Ｈｚ），４．７５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１９．２，２．６，１．３Ｈｚ），４．１６（１Ｈ，ｍ），４．０８（２Ｈ，ｍ），３．９９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，３．６Ｈｚ），３．９２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．２Ｈｚ），２．９３（２Ｈ，ｍ），２．５２（３Ｈ，ｓ），２．０７（２Ｈ，ｍ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0784]（工程４）

６－アセチル－２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－デオキシ－２－フルオロ－β－Ｄ－アラビノフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程３で得られた化合物（３．９５ｇ）を用いて、実施例１１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５．６６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５６（１Ｈ，ｓ），７．５０－７．２０（１０Ｈ，ｍ），６．８５－６．７８（５Ｈ，ｍ），５．０７（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝５１．８，３．２Ｈｚ），４．５９（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１８．１Ｈｚ），４．２１－４．０２（３Ｈ，ｍ），３．８０（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，５．４Ｈｚ），３．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．１Ｈｚ），２．８８（２Ｈ，ｍ），

２．５４（３Ｈ，ｓ），２．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），２．０７（２Ｈ，ｍ）．

[0785]（工程５）

６－アセチル－２－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－２－デオキシ－２－フルオロ－β－Ｄ－アラビノフラノシル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程４で得られた化合物（５．６８ｇ）を用いて、実施例１工程６と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５．０８ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝１：１）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５８（０．５Ｈ，ｓ），８．５７（０．５Ｈ，ｓ），７．５１－７．２０（１０Ｈ，ｍ），６．８５－６．７６（５Ｈ，ｍ），５．２４－５．０２（１Ｈ，ｍ），４．７６－４．６０（１Ｈ，ｍ），４．２１－４．０５（３Ｈ，ｍ），３．９１－３．７４（１Ｈ，ｍ），３．８０（１．５Ｈ，ｓ），３．７９（１．５Ｈ，ｓ），３．７９（１．５Ｈ，ｓ），３．７９（１．５Ｈ，ｓ），３．６９－３．５５（３Ｈ，ｍ），３．４９－３．３７（２Ｈ，ｍ），２．９５－２．８０（２Ｈ，ｍ），２．６１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．５４（３Ｈ，ｓ），２．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），２．１１－２．０３（２Ｈ，ｍ），１．２１－１．１７（９Ｈ，ｍ），１．１１（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[0786]（工程６）

上記工程５で得られた化合物（１．００ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－アセチル－２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－β－Ｄ－アラビノフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。このア

セトニトリル溶液と実施例２２工程３で得られた化合物（１．２１ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0787]（工程７）

２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｓ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－アセチル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル　ベンゾエート

上記工程６で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（７５７ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0788]（工程８）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｓ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程７で得られた化合物（７５７ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０

と同様の手法を用いて反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１１３ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１０８ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0789] （工程９－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｓ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程８で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１１３ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－３０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２８．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}H－NMR（CD_3OD）δ：８．６７（１Ｈ，ｓ），８．２４（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｓ），７．０５（１Ｈ，ｓ），６．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２３．９，２．７Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．４３－５．２４（３Ｈ，ｍ），４．７７－４．７２（１Ｈ，ｍ），４．５１－４．３２（４Ｈ，ｍ），４．２６－４．１２（２Ｈ，ｍ），４．０６－３．９１（２Ｈ，ｍ），３．８２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），３．５０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），２．９２－２．８５（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

^{31}P－NMR（CD_3OD）δ：５７．８（ｓ），５４．７（ｓ）．

[0790]（工程９－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｓ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程８で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１０８ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－２０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（３．２ｍｇ）を得

た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７６（１Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｓ），７．０６（１Ｈ，ｓ），６．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２４．５，２．１Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５３－５．４５（１Ｈ，ｍ），５．４３－５．２７（２Ｈ，ｍ），４．６２－４．４９（１Ｈ，ｍ），４．４５－４．４１（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．２７（２Ｈ，ｍ），４．２７－４．１５（３Ｈ，ｍ），４．０３－３．９２（２Ｈ，ｍ），３．８７－３．７８（２Ｈ，ｍ），３．５１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），２．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），２．０８－１．９６（２Ｈ，ｍ）．

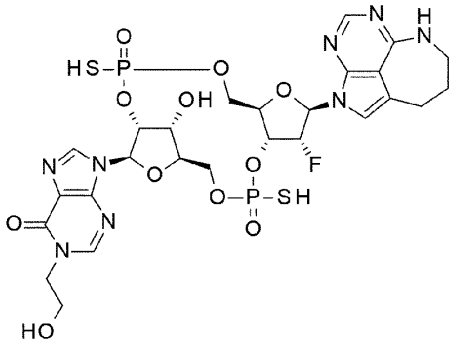
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．０（ｓ），５７．８（ｓ）．

[0791] 実施例４４：ＣＤＮ３４の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0792]

[化180]



34

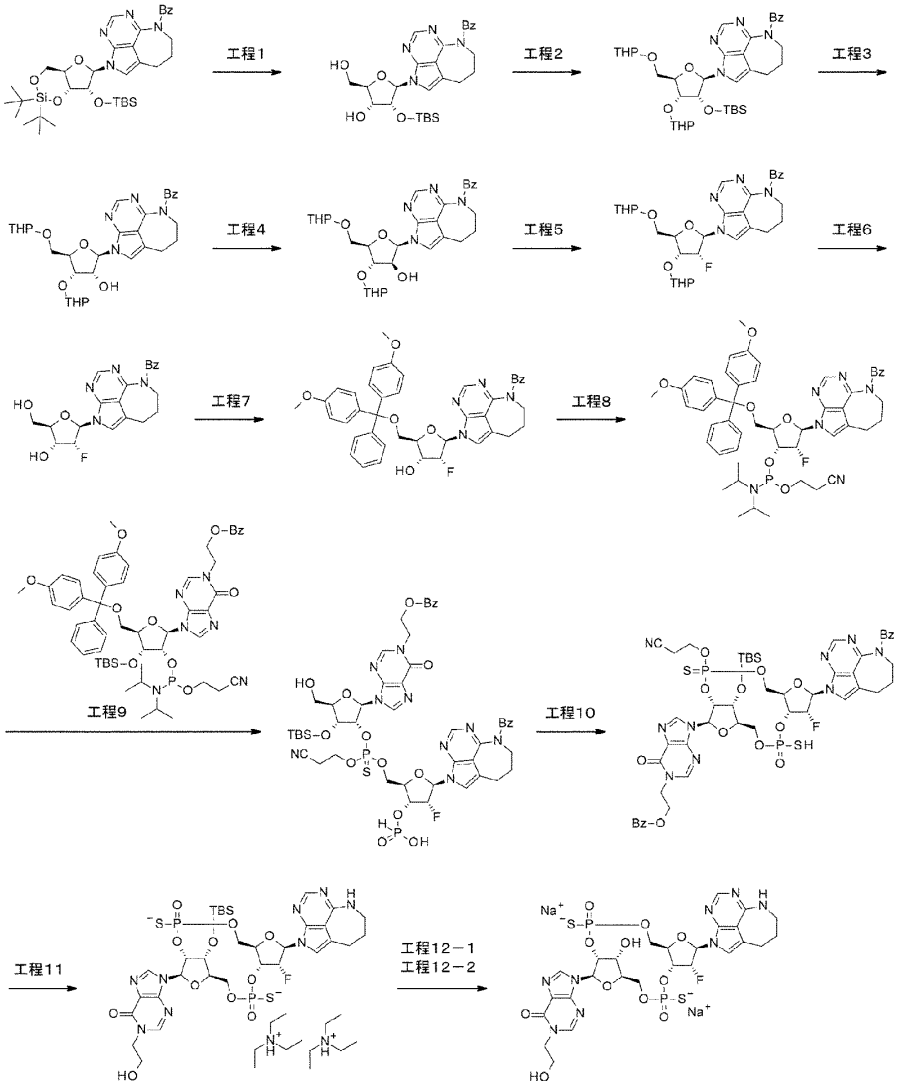
34a （ジアステレオマー1）

34b （ジアステレオマー2）

[0793] ［合成スキーム］

[0794]

[化181]



[0795] （工程１）

６－ベンゾイル－２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

実施例１工程４で得られた化合物（３５．８０ｇ）のジクロロメタン（３２２ｍＬ）－ピリジン（３５ｍＬ）混合溶液に、氷冷下でフッ化水素－ピリジン（６．３３ｇ）のジクロロメタン（３６ｍＬ）溶液を５分間かけて加え

、同温度で３時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２６８ｍＬ）と飽和食塩水（１４３ｍＬ）を順に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物にヘキサン／酢酸エチル（１：１）（１０８ｍＬ）を加えてスラリー状にした後、５０℃で３０分間攪拌し、ヘキサン（１６１ｍＬ）を追加して更に２時間攪拌した。析出した固体を濾取し、ヘキサン／酢酸エチル（４：１）（１４３ｍＬ）で洗浄し、標題化合物（２６．８１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：７．９８（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．３９（１Ｈ，ｍ），７．２６－７．２０（４Ｈ，ｍ），６．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），５．１５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），５．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）４．４８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），４．２７（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．０２（２Ｈ，ｍ），３．９７（１Ｈ，ｍ），３．６７－３．５７（２Ｈ，ｍ），２．９９（２Ｈ，ｍ），２．２３－２．０７（２Ｈ，ｍ），０．６８（９Ｈ，ｓ），－０．１１（３Ｈ，ｓ），－０．２６（３Ｈ，ｓ）．

[0796] （工程２）

６－ベンゾイル－２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３，５－ビス－Ｏ－（オキサン－２－イル）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程１で得られた化合物（１９．９３ｇ）と３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（３５ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（２００ｍＬ）溶液に、氷冷下でｐ－トルエンスルホン酸一水和物（７．２５ｇ）を加え、室温で３時間攪拌した。氷冷下で反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮し

た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（２４．７３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．１０－８．０７（１Ｈ，ｍ），７．５９－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．３５－７．２７（３Ｈ，ｍ），７．２５－７．１７（２Ｈ，ｍ），６．４４－６．３６（１Ｈ，ｍ），４．９０－３．３６（１３Ｈ，ｍ），３．０６－２．９６（２Ｈ，ｍ），２．３１－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．０１－１．４３（１２Ｈ，ｍ），０．８４－０．７３（９Ｈ，ｍ），０．０４－（－０．３５）（６Ｈ，ｍ）．

[0797]（工程３）

６－ベンゾイル－２－［３，５－ビス－Ｏ－（オキサン－２－イル）－β－Ｄ－リボフラノシル］－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程２で得られた化合物（２４．７３ｇ）と酢酸（３．１ｍＬ）のテトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）溶液に、氷冷下でフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１Ｍ，５５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１８．７４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．１２－８．０９（１Ｈ，ｍ），７．４９－７．３０（４Ｈ，ｍ），７．２８－７．２０（２Ｈ，ｍ），６．４１－６．３０（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．１８（７Ｈ，ｍ），４．１２－３．５０（７Ｈ，ｍ），３．０６－２．９７（２Ｈ，ｍ），２．３１－２．１７（２Ｈ，ｍ），１．９６－１．４７（１２Ｈ，ｍ）．

[0798]（工程４）

６－ベンゾイル－２－［３，５－ビス－Ｏ－（オキサン－２－イル）－β－Ｄ－アラビノフラノシル］－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程３で得られた化合物（１８．７４ｇ）とピリジン（１３．１ｍＬ）のジクロロメタン（３００ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（１１ｍＬ）を滴下し１０分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）に溶解し、氷冷下で亜硝酸テトラブチルアンモニウム（２８．３４ｇ）のテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１０．４６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．１３－８．０６（１Ｈ，ｍ），７．６３－７．３０（４Ｈ，ｍ），７．２９－７．１８（２Ｈ，ｍ），６．７９－６．５５（１Ｈ，ｍ），４．９３－３．４５（１４Ｈ，ｍ），３．１１－２．９５（２Ｈ，ｍ），２．３２－２．１４（２Ｈ，ｍ），１．９８－１．４４（１２Ｈ，ｍ）．

[0799] （工程５）

６－ベンゾイル－２－［２－デオキシ－２－フルオロ－３，５－ビス－Ｏ－（オキサン－２－イル）－β－Ｄ－リボフラノシル］－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程４で得られた化合物（１０．４６ｇ）とピリジン（７．３ｍＬ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．１ｍＬ）を滴下し１０分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）に溶解し、氷冷下でフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１Ｍ，１５０ｍＬ）を加え、同温度で

３時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（７．６５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．１３－８．０８（１Ｈ，ｍ），７．５３－７．３１（４Ｈ，ｍ），７．２６－７．２２（２Ｈ，ｍ），６．６８－６．５３（１Ｈ，ｍ），５．４２－５．０８（１Ｈ，ｍ），４．９３－４．１８（６Ｈ，ｍ），４．１０－３．７６（３Ｈ，ｍ），３．７１－３．４７（３Ｈ，ｍ），３．０６－２．９６（２Ｈ，ｍ），２．２９－２．１８（２Ｈ，ｍ），１．９６－１．４７（１２Ｈ，ｍ）．

[0800]（工程６）

６－ベンゾイル－２－（２－デオキシ－２－フルオロ－β－Ｄ－リボフラノシル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程５で得られた化合物（７．６５ｇ）のエタノール（１５０ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（６．６２ｇ）を加え、５０℃で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（３．５５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０５（１Ｈ，ｓ），７．４１－７．３５（３Ｈ，ｍ），７．３０－７．２４（２Ｈ，ｍ），７．０６（１Ｈ，ｓ），６．０７－６．００（２Ｈ，ｍ），５．８５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝５２．８，６．７，４．７Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），４．４２－４．３１（２Ｈ，ｍ），４．２０（１Ｈ，ｍ），３．９３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．９，１．６Ｈｚ），３．７４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１２．３，１

．６Ｈｚ），３．１２－２．９６（２Ｈ，ｍ），２．５１（１Ｈ，ｓ），２．３３－２．１５（２Ｈ，ｍ）．

[0801]（工程７）

６－ベンゾイル－２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－デオキシ－２－フルオロ－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程６で得られた化合物（３．５５ｇ）を用いて、実施例１１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５．７７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０９（１Ｈ，ｓ），７．４５－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．１７（１３Ｈ，ｍ），６．８５－６．７９（４Ｈ，ｍ），６．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．２，２．３Ｈｚ），５．４０（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝５３．２，４．８，２．３Ｈｚ），４．８３－４．７２（１Ｈ，ｍ），４．３２－４．２１（２Ｈ，ｍ），４．１９－４．１４（１Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．７Ｈｚ），３．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，３．５Ｈｚ），２．７９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｓ），２．２４－２．１１（２Ｈ，ｍ）．

[0802]（工程８）

６－ベンゾイル－２－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－２－デオキシ－２－フルオロ－β－Ｄ－リボフラノシル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程７で得られた化合物（５．７７ｇ）を用いて、実施例１の工程６と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５．９５ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝１：１）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．１０（０．５Ｈ，ｓ），８．０９（０．

５Ｈ，ｓ），７．４５－７．１２（１５Ｈ，ｍ），６．８４－６．７５（４Ｈ，ｍ），６．５７－６．４６（１Ｈ，ｍ），５．６１－５．３３（１Ｈ，ｍ），５．０７－４．８３（１Ｈ，ｍ），４．３４－４．１８（３Ｈ，ｍ），３．９３－３．７２（７Ｈ，ｍ），３．６９－３．４９（４Ｈ，ｍ），３．３８－３．２７（１Ｈ，ｍ），２．８７－２．６８（２Ｈ，ｍ），２．６１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．３，１．６Ｈｚ），２．４０（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．４，２．１Ｈｚ），２．２１－２．１２（２Ｈ，ｍ），１．２１－１．１３（９Ｈ，ｍ），１．０３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

[0803]（工程９）

上記工程８で得られた化合物（１．０２ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^5－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と実施例２２工程３で得られた化合物（１．１５ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0804]（工程１０）

２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル　ベンゾエート

上記工程９で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で

反応を行い、標題化合物（８１８ｍｇ：不純物含有）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0805]（工程１１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１０で得られた化合物（８１８ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法を用いて反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１０７ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１０１ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0806]（工程１２－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，

２－Ｉ］［1，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１１で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１０７ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２９．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５８（１Ｈ，ｍ），８．１１（１Ｈ，ｍ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５３－５．３６（２Ｈ，ｍ），５．２９－５．１７（１Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．５４－４．４６（１Ｈ，ｍ），４．４４－４．３８（１Ｈ，ｍ），４．３５－４．３２（１Ｈ，ｍ），４．３０－４．２５（２Ｈ，ｍ），４．２５－４．１６（１Ｈ，ｍ），４．０６－３．９９（１Ｈ，ｍ），３．９６－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．８２－３．７１（２Ｈ，ｍ），３．５４－３．４２（２Ｈ，ｍ），２．７７－２．６８（１Ｈ，ｍ），２．６６－２．５５（１Ｈ，ｍ），２．０２－１．８１（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．５（ｓ），５３．０（ｓ）．

[0807]（工程１２－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロ

キシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１１で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１０１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－２０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１１．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

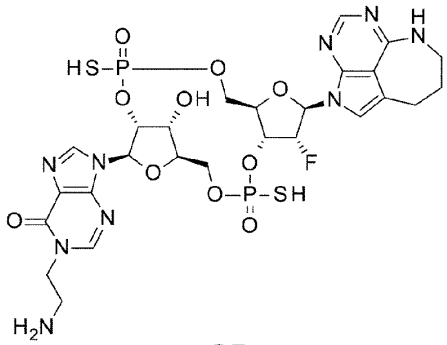
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６１（１Ｈ，ｍ），８．１６（１Ｈ，ｍ），８．０２（１Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｓ），６．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．０，２．１Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５６－５．３３（３Ｈ，ｍ），４．５８－４．４９（２Ｈ，ｍ），４．４５－４．３７（２Ｈ，ｍ），４．３１－４．２７（１Ｈ，ｍ），４．２５－４．１６（１Ｈ，ｍ），４．１０－３．９８（３Ｈ，ｍ），３．８０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），３．４８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，３．６Ｈｚ），２．９０－２．７２（２Ｈ，ｍ），２．００－１．９０（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５９．５（ｓ），５７．７（ｓ）．

[0808] 実施例４５：ＣＤＮ３５の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0809] [化182]



35

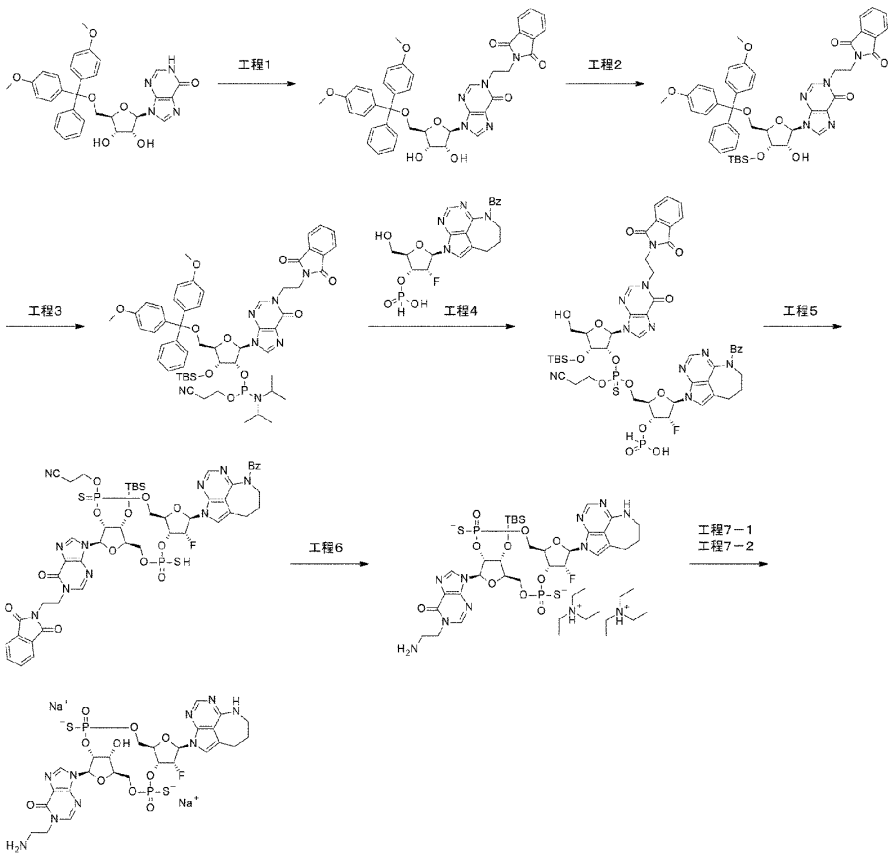
35a（ジアステレオマー1）

35b（ジアステレオマー2）

[0810] ［合成スキーム］

[0811]

[化183]



[0812]（工程１）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－１－［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）エチル］イノシン

市販（Ａａｍｄｉｓ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）の５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］イノシン（１３．０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（６０ｍＬ）懸濁液に、Ｎ－（２－ブロモエチル）フタルイミド（７．０２ｇ）と１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（４．１ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。Ｎ－（２－ブロモエチル）フタルイミド（１．７５ｇ）と１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（１．１ｍＬ）を追加し、更に１日間攪拌した。反応液

に水を加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（１２．４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．８３（１Ｈ，ｓ），７．７６－７．６７（４Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｓ），７．３５－７．３３（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．１１（７Ｈ，ｍ），６．７４－６．７０（４Ｈ，ｍ），５．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），５．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），４．７１（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｍ），４．３７－４．１８（３Ｈ，ｍ），４．１０－４．０６（２Ｈ，ｍ），３．７３０（３Ｈ，ｓ），３．７２８（３Ｈ，ｓ），３．５１（１Ｈ，ｍ），３．３６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．９Ｈｚ），３．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，５．５Ｈｚ）．

[0813] （工程２）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）エチル］イノシン

上記工程１で得られた化合物（１２．４ｇ）を用いて、実施例５工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４．１８ｇ）と標題化合物の位置異性体である５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）エチル］イノシン（６．３１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．００（１Ｈ，ｓ），７．８２－７．７７（２Ｈ，ｍ），７．７４（１Ｈ，ｓ），７．７２－７．６７（２Ｈ，ｍ），７．４１－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．３２－７．１９（７Ｈ，ｍ），６．８３－６．７８（４Ｈ，ｍ），５．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４

．５３－４．４１（３Ｈ，ｍ），４．３２－４．２５（１Ｈ，ｍ），４．１９－４．１１（３Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．１Ｈｚ），３．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，４．１Ｈｚ），２．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８５（９Ｈ，ｓ），０．０４（３Ｈ，ｓ），－０．０３（３Ｈ，ｓ）．

位置異性体（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９７（１Ｈ，ｓ），７．８２－７．７８（２Ｈ，ｍ），７．７３－７．６９（２Ｈ，ｍ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．４４－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．３３－７．１８（７Ｈ，ｍ），６．８１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），５．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．８２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｍ），４．３４－４．２３（３Ｈ，ｍ），４．１８－４．０８（２Ｈ，ｍ），３．７９（６Ｈ，ｓ），３．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．７Ｈｚ），３．３６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．５Ｈｚ），２．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ），０．８３（９Ｈ，ｓ），－０．０４（３Ｈ，ｓ），－０．１９（３Ｈ，ｓ）．

[0814] （工程３）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－１－［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）エチル］イノシン

上記工程２で得られた化合物（８．８９ｇ）を用いて、実施例１工程６と同様の手法で反応を行い、標題化合物（９．４５ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝１：１）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０１（０．５Ｈ，ｓ），８．００（０．５Ｈ，ｓ），７．８２－７．７７（２Ｈ，ｍ），７．７４（０．５Ｈ，ｓ）

，７．７２－７．６７（２．５Ｈ，ｍ），７．４２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．３３－７．１８（７Ｈ，ｍ），６．８１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．１０（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．０４（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．７５（０．５Ｈ，ｍ），４．６０（０．５Ｈ，ｍ），４．４９－４．４１（１Ｈ，ｍ），４．３８－４．２３（２Ｈ，ｍ），４．２２－４．０５（３Ｈ，ｍ），３．７９（６Ｈ，ｓ），３．７８－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．３９（４Ｈ，ｍ），３．３３－３．２３（１Ｈ，ｍ），２．４９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．３４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），１．１２－１．０８（９Ｈ，ｍ），０．９１（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），０．８２（９Ｈ，ｓ），０．０６（１．５Ｈ，ｓ），０．０３（１．５Ｈ，ｓ），－０．０３（３Ｈ，ｓ）．

[0815] （工程４）

実施例４４工程８で得られた化合物（１．３０ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と上記工程３で得られた化合物（１．５０ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0816] （工程５）

３－｛［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－｛１－［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５－フルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオク

タヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－１０－イル］オキシ｝プロパンニトリル

上記工程４で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（８２８ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0817]（工程６）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程５で得られた化合物（８２８ｍｇ）のエタノール（５．０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）混合溶液に、ヒドラジン一水和物（０．３４２ｍＬ）を加え、５０℃で６時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（９０．９ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（９１．１ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0818] （工程７－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（９０．９ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：１０％－５０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２０．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５４（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．１Ｈｚ），６．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．５６－５．３８（２Ｈ，ｍ），５．３３－５．２１（１Ｈ，ｍ），４．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．５８－４．４９（１Ｈ，ｍ），４．４１－４．２４（４Ｈ，ｍ），４．２４－４．１７（１Ｈ，ｍ），４．０５－３．９

８（１Ｈ，ｍ），３．８６－３．７６（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．２７－３．１６（２Ｈ，ｍ），２．７８－２．６８（１Ｈ，ｍ），２．５９－２．４９（１Ｈ，ｍ），１．９８－１．８０（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．５（ｓ），５３．１（ｓ）．

[0819]（工程７－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（９１．１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：１０％－４５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２６．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５６（１Ｈ，ｓ），８．０８（１Ｈ，ｓ

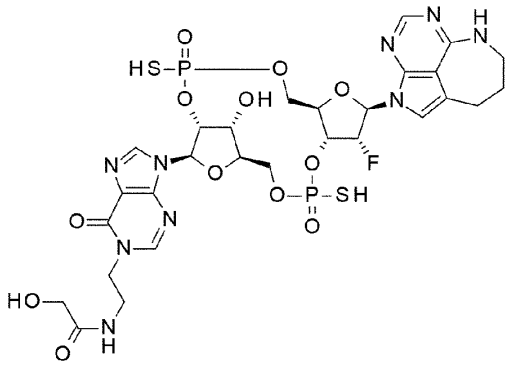
），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），６．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．５８－５．３２（３Ｈ，ｍ），４．６５－４．２７（６Ｈ，ｍ），４．０７－３．９６（３Ｈ，ｍ），３．４８－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．３８－３．２３（２Ｈ，ｍ），２．８５－２．７５（１Ｈ，ｍ），２．６９－２．５９（１Ｈ，ｍ），１．９９－１．８１（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５９．０（ｓ），５７．６（ｓ）．

[0820] 実施例４６：ＣＤＮ３６の合成

Ｎ－（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）－２－ヒドロキシアセトアミド

[0821] [化184]



36

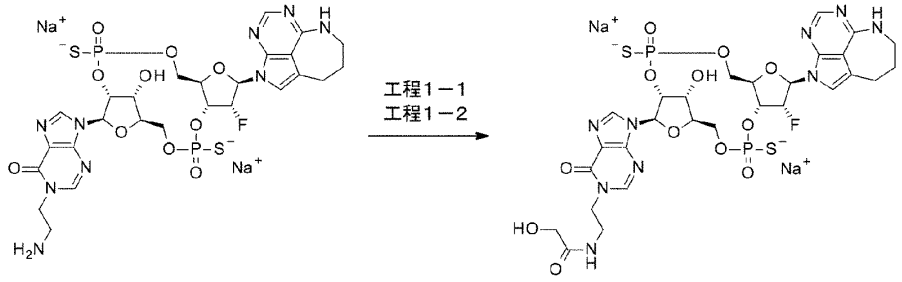
36a（ジアステレオマー1）

36b（ジアステレオマー2）

[0822] ［合成スキーム］

[0823]

[化185]



[0824] （工程１－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－７－｛１－［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

実施例４５工程７－１で得られた化合物（１５．０ｍｇ）を用いて、実施例７工程１－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：１０％－４５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１０．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．４６（１Ｈ，ｂｒｍ），８．０４（１Ｈ，ｓ），７．８２（１Ｈ，ｂｒｍ），７．１５（１Ｈ，ｂｒｍ），６．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ），６．１７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．５Ｈｚ），５．７０－５．２４（３Ｈ，ｍ），４．８１－４．７５（１Ｈ，ｍ），４．５２－４．４４（１Ｈ，ｍ），４．４３－４．２６（４Ｈ，ｍ），４．２４－３．９４（２Ｈ，ｍ），３．８９－３．８４（２Ｈ，ｍ），３．７２－３．３７（５Ｈ，ｍ），２．７５－２．６５（１Ｈ，ｍ），２．４８－２．３２（１Ｈ，ｍ），１．９８－１．７６（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．０（ｓ），５３．０（ｓ）．

[0825] （工程１－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－７－｛１－［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

実施例４５工程７－２で得られた化合物（１５．０ｍｇ）を用いて、実施例７工程１－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：１０％－４５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１０．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３５（１Ｈ，ｂｒｓ），６．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６５－５．３９（３Ｈ，ｍ），４．５７－４．４７（２Ｈ，ｍ），４．４６－４．３６（２Ｈ，ｍ），４．３１－４．１９（２Ｈ，ｍ），４．０７－３．９６（２Ｈ，ｍ），３．９５－３．７８（３Ｈ，ｍ），３．６７－３．４３（４Ｈ，ｍ），２．８５－２．７５（１Ｈ，ｍ），２．７１－２．５９（１Ｈ，ｍ），２．００－１．８４（２Ｈ，ｍ）．

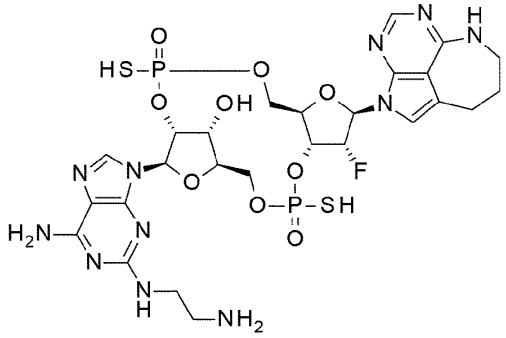
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５９．１（ｓ），５７．５（ｓ）．

[0826] 実施例４７：ＣＤＮ３７の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0827]

[化186]



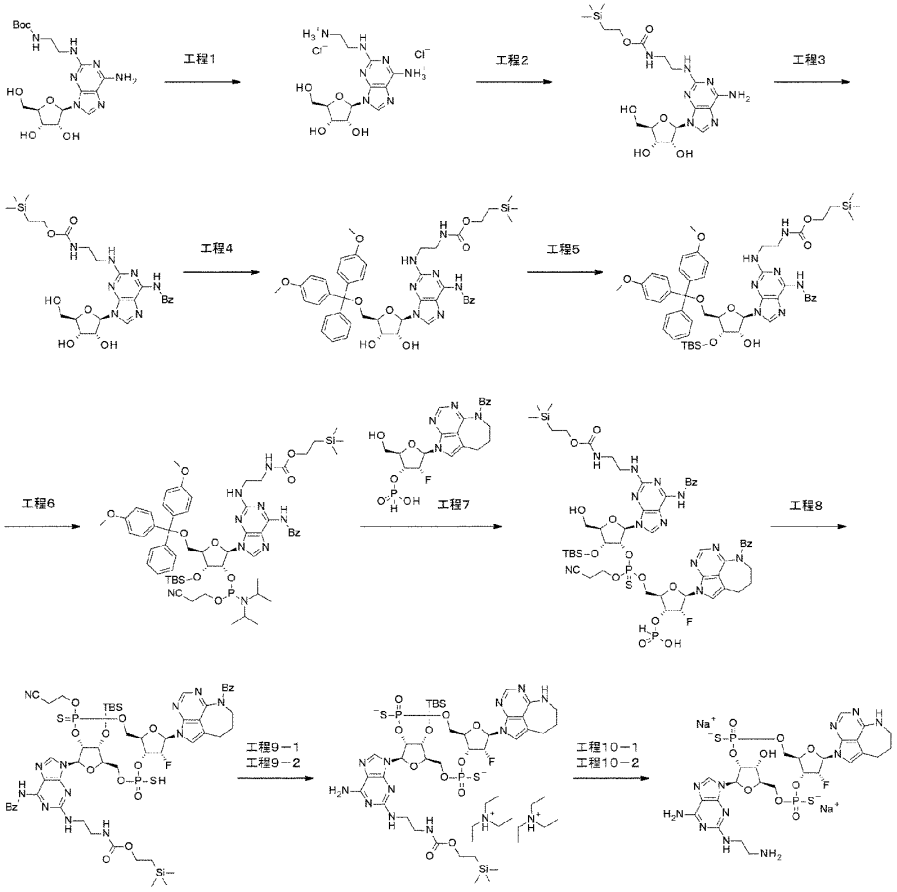
37

37a （ジアステレオマー1）

37b （ジアステレオマー2）

[0828] ［合成スキーム］

[0829] [化187]



[0830] （工程１）

２－［（２－アザニウミルエチル）アミノ］アデノシン　ジクロリド

文献既知（ＷＯ２０１２／１５９０７２）の２－（｛２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］エチル｝アミノ）アデノシン（２８．７ｇ）のメタノール（２４０ｍＬ）溶液に、塩化水素のジオキサン溶液（約４Ｍ，２４０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を５０ｍＬ程度まで減圧濃縮後、析出した固体をジエチルエーテルで懸濁させて濾取し、標題化合物（２８．８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３２（１Ｈ，ｓ），５．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．３Ｈｚ），４．１４－４．１１（１Ｈ，ｍ），３．８６－３．７２（４Ｈ，ｍ），３．２３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．

[0831] （工程２）

２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝アデノシン

上記工程１で得られた化合物（２８．８ｇ）のテトラヒドロフラン（３３０ｍＬ）－水（７０ｍＬ）混合液にトリエチルアミン（３７ｍＬ）と１－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝オキシ）ピロリジン－２，５－ジオン（１８．４ｇ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸した。残留物をトルエンに懸濁させて、固体を濾取した。得られた固体をジクロロメタンとメタノールに溶解させ、減圧濃縮した。残留物にテトラヒドロフランを加え、析出した固体を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をジクロロメタンとメタノールに溶解させ、減圧濃縮した。析出した固体をジクロロメタンに懸濁させて濾取し、標題化合物（２２．５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．９２（１Ｈ，ｓ），５．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．３３（

１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．８，３．０Ｈｚ），４．１４－４．１０（３Ｈ，ｍ），３．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，２．７Ｈｚ），３．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，３．０Ｈｚ），３．５０－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．３２－３．２９（２Ｈ，ｍ），０．９８－０．８６（２Ｈ，ｍ），０．０３（９Ｈ，ｓ）．

[0832] （工程３）

Ｎ－ベンゾイル－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝アデノシン

上記工程２で得られた化合物（２４．７ｇ）を用いて、実施例１１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２２．１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．１９（１Ｈ，ｓ），８．０５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．５４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），５．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．３６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），４．１１－４．０７（３Ｈ，ｍ），３．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，３．３Ｈｚ），３．７５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，３．６Ｈｚ），３．５９－３．４７（２Ｈ，ｍ），３．３６－３．３３（２Ｈ，ｍ），０．９２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），０．００（９Ｈ，ｓ）．

[0833] （工程４）

Ｎ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝アデノシン

上記工程３で得られた化合物（２２．１ｇ）を用いて、実施例１１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２９．５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：１０．７（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），８．０１－７．９９（２Ｈ，ｍ），７．６４－７．６０（１Ｈ，ｍ），７．５２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．３６－７．３４（２Ｈ，ｍ），７．２６－７．１７（７Ｈ，ｍ），７．０５－７．０２（１Ｈ，ｍ）

，６．９５－６．９２（１Ｈ，ｍ），６．８５－６．８０（４Ｈ，ｍ），５．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），４．７２－４．６３（１Ｈ，ｍ），４．３４－４．２６（１Ｈ，ｍ），４．０５－３．９９（３Ｈ，ｍ），３．７２－３．７１（６Ｈ，ｍ），３．３１－３．１０（６Ｈ，ｍ），０．８９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），０．００（９Ｈ，ｓ）．

[0834] （工程５）

Ｎ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝アデノシン

上記工程４で得られた化合物（２９．５ｇ）を用いて、実施例５工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（６．８５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，９０℃）δ：１０．３（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．９９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．６０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．５１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．３７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．２８－７．２０（７Ｈ，ｍ），６．８５－６．８２（４Ｈ，ｍ），６．６９－６．５３（２Ｈ，ｍ），５．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．０７－５．０４（１Ｈ，ｍ），４．８０－４．７４（１Ｈ，ｍ），４．３６－４．３３（１Ｈ，ｍ），４．０８－３．９９（３Ｈ，ｍ），３．７４（６Ｈ，ｓ），３．３７－３．１５（６Ｈ，ｍ），０．８９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），０．８６（９Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ），０．０４（３Ｈ，ｓ），０．０１（９Ｈ，ｓ）．

[0835] （工程６）

Ｎ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファ

ニル｝－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝アデノシン

上記工程５で得られた化合物（６．２２ｇ）を用いて、実施例１工程６と同様の手法で反応を行い、標題化合物（６．１８ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝１：１）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3Cl）δ：８．８２（１Ｈ，ｓ），８．００－７．９７（２Ｈ，ｍ），７．８８（０．５Ｈ，ｓ），７．８５（０．５Ｈ，ｓ），７．５９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．５１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．３３－７．２０（７Ｈ，ｍ），６．８１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．０８－６．０１（１Ｈ，ｍ），５．１９－４．８８（２Ｈ，ｍ），４．５１－４．４２（１Ｈ，ｍ），４．２０－４．０８（３Ｈ，ｍ），３．８２－３．２４（１１Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），２．５２（１Ｈ，５，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．３８－２．３４（１Ｈ，ｍ），１．１４－１．０９（９Ｈ，ｍ），０．９０－０．８５（２Ｈ，ｍ），０．８７（９Ｈ，ｓ），０．１２（１．５Ｈ，ｓ），０．０９（１．５Ｈ，ｓ），０．０３（３Ｈ，ｓ），－０．０１（９Ｈ，ｓ）．

[0836]（工程７）

実施例４４工程８で得られた化合物（１．０３ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^5－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と上記工程６で得られた化合物（９９９ｍｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0837]（工程８）

２－（トリメチルシリル）エチル　［２－（｛６－ベンズアミド－９－［（

５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］カルバメート

上記工程７で得られた混合物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（３７０ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（２０１ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３０７（Ｍ－Ｈ）$^{-}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３０７（Ｍ－Ｈ）$^{-}$.

[0838] （工程９－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程８で得られた化合物（ジアステレオマー１）（３７０ｍｇ：不純

物含有）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１３４ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0839]（工程９－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程８で得られた化合物（ジアステレオマー２）（２０１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４９．１ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0840]（工程１０－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程９－１で得られた化合物（１３４ｍｇ）を用いて実施例４０工程５と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．０６（１Ｈ，ｓ），６．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ），６．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），５．７８－５．５５（１Ｈ，ｍ），５．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５１．７，３．９Ｈｚ），５．３１－５．１８（１Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．５０－４．４４（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．３２（４Ｈ，ｍ），４．１４－４．１０（１Ｈ，ｍ），３．５２－３．４０（２Ｈ，ｍ），３．３５－３．２３（２Ｈ，ｍ），３．０６－２．９０（２Ｈ，ｍ），２．６３－２．５３（１Ｈ，ｍ），２．４０－２．２０（１Ｈ，ｍ），１．９９－１．７６（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．２（ｓ），５２．６（ｓ）．

[0841]（工程１０－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程９－２で得られた化合物（４９．１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例４０工程５と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），６．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），６．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．８０－５．６３（１Ｈ，ｍ），５．４５－５．２８（２Ｈ，ｍ），４．５４－４．４８（２Ｈ，ｍ），４．４１－４．３６（２Ｈ，ｍ），４．２８－４．２０（２Ｈ，ｍ），４．０８－４．０３（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．４１（２Ｈ，ｍ），３．４０－２．５２（６Ｈ，ｍ），２．０３－１．８４（２Ｈ，ｍ）．

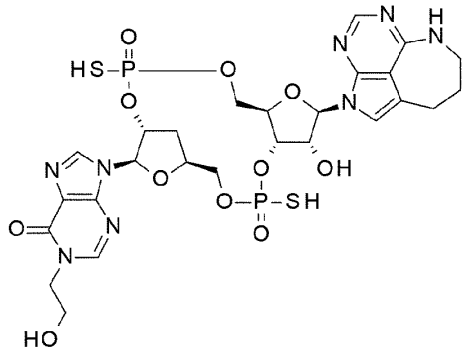
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．８（ｓ）．

[0842] 実施例４８：ＣＤＮ３８の合成

（５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ）－１５－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0843]

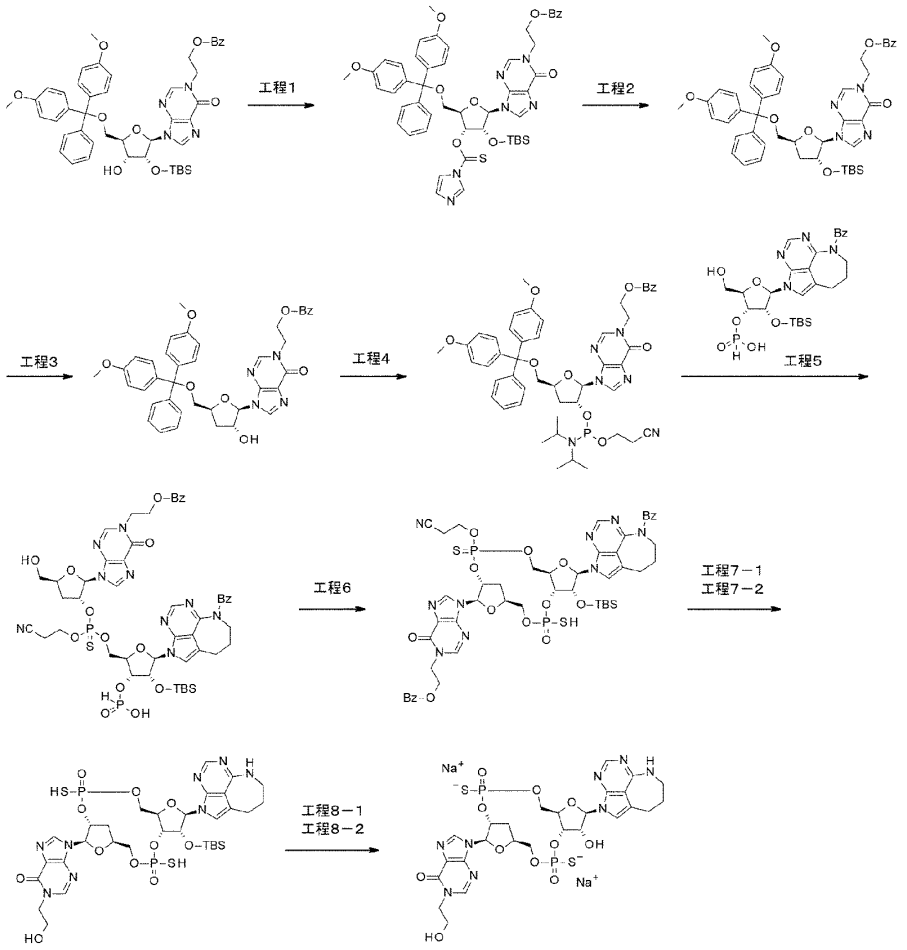
[化188]



38
38a （ジアステレオマー1）
38b （ジアステレオマー2）

[0844] ［合成スキーム］

[0845] [化189]



[0846]（工程１）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３’－Ｏ－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボチオイル）イノシン

実施例２２工程２で得られた化合物（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）（１．４５ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８．７ｍＬ）溶液に、室温でＮ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン（２１３ｍｇ）とジ（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メタンチオン（１．５５ｇ）を加え、２０時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．５８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．３８（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ），８．０２－７．９４（３Ｈ，ｍ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．６６－７．６５（１Ｈ，ｍ），７．６０－７．５２（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．１８（１０Ｈ，ｍ），７．０８（１Ｈ，ｓ），６．８３－６．８０（４Ｈ，ｍ），６．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．０Ｈｚ），６．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），５．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，５．４Ｈｚ），４．７２－４．６３（２Ｈ，ｍ），４．５５－４．３８（３Ｈ，ｍ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７７（３Ｈ，ｓ），３．５７－３．５６（２Ｈ，ｍ），０．６５（９Ｈ，ｓ），－０．１１（３Ｈ，ｓ），－０．２６（３Ｈ，ｓ）．

[0847]（工程２）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３’－デオキシイノシン

上記工程１で得られた化合物（１．６９ｇ）のベンゼン（１０ｍＬ）溶液に、室温で水素化トリブチルスズ（１．４２ｍＬ）と２，２’－アゾビス（イソブチロニトリル）（２９．４ｍｇ）を加え、８０℃で４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．１２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９９－７．９６（４Ｈ，ｍ），７．６０－７．５５（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．１９（１１Ｈ，ｍ），６．８３－６．８１（４Ｈ，ｍ），５．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），４．６８－４．６０（４Ｈ，ｍ），４．５２－４．３９（２Ｈ，ｍ），３．７９（６Ｈ，ｓ），３．４２－３．３４（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．０８（１Ｈ，ｍ），１．９４－１．８９（１Ｈ，ｍ），０．８６（９Ｈ，ｓ），０．０６（３Ｈ，ｓ），０．０４（３Ｈ，ｓ）．

[0848] （工程３）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－デオキシイノシン

上記工程２で得られた化合物（１．７５ｇ）のテトラヒドロフラン（１１ｍＬ）溶液に、０℃でフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１Ｍ，２．６ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．２９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９９－７．９５（４Ｈ，ｍ），７．６０－７．５５（１Ｈ，ｍ），７．４５－７．３７（４Ｈ，ｍ），７．２９－７．１７（７Ｈ，ｍ），６．８１－６．７８（４Ｈ，ｍ），５．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），４．７６－４．６３（４Ｈ，ｍ），４．５２－４．４０（２Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．３６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．０Ｈｚ），３．２９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，４．８Ｈｚ

），２．３０－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．１８－２．１２（１Ｈ，ｍ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0849]（工程４）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－３’－デオキシイノシン

上記工程３で得られた化合物（１．２８ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．４７ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝１：１）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２０（Ｍ－$C_6H_{14}N$＋ＯＨ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．９９－７．９４（４Ｈ，ｍ），７．５９－７．５６（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．４２（４Ｈ，ｍ），７．３３－７．１８（７Ｈ，ｍ），６．８１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．１３（０．５Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．０７（０．５Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．８４－４．３９（６Ｈ，ｍ），３．８４－３．５２（１０Ｈ，ｍ），３．４２－３．３４（２Ｈ，ｍ），２．５９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．３０－２．０７（２Ｈ，ｍ），１．１８－１．０７（１２Ｈ，ｍ）．

[0850]（工程５）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：８３６ｍｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程４で得られた化合物（７３５ｍｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0851]（工程６）

２－｛９－［（５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５－｛［ｔ

ｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル　ベンゾエート

上記工程５で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（６７．６ｍｇ）とジアステレオマー２（９１．６ｍｇ）を得た（ＨＰＬＣの保持時間：ジアステレオマー１＞２）。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0852] （工程７－１）

（５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー１）（６７．６ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法を用いて反応を行い、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：０％－５０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（３４．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0853]（工程７－２）

（５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

上記工程６で得られた化合物（ジアステレオマー２）（９１．６ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法を用いて反応を行い、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：０％－５０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（４４．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0854]（工程８－１）

ジナトリウム　（５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ）－１５－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程７－１で得られた化合物（３４．９ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１

８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２１．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．２３（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．２４（１Ｈ，ｂｒｓ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），６．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），５．３７－５．３２（１Ｈ，ｍ），４．９９－４．９３（１Ｈ，ｍ），４．７４－４．５８（３Ｈ，ｍ），４．３６－４．２９（２Ｈ，ｍ），４．２４－４．１３（３Ｈ，ｍ），４．００－３．９１（１Ｈ，ｍ），３．８２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．５１－３．４９（２Ｈ，ｍ），３．００－２．９０（３Ｈ，ｍ），２．５７－２．５１（１Ｈ，ｍ），２．０２－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５９．７（ｓ），５６．２（ｓ）．

[0855]（工程８－２）

ジナトリウム　（５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ）－１５－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程７－２で得られた化合物（４４．２ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１

８［０．１％トリエチルアミン水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２６．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．４８－８．４６（１Ｈ，ｂｒｍ），８．２４（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．４１－７．３８（１Ｈ，ｂｒｍ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），６．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），５．４６－５．４１（１Ｈ，ｍ），５．２１－５．１７（１Ｈ，ｍ），４．６８－４．６５（１Ｈ，ｍ），４．５９－４．５４（２Ｈ，ｍ），４．５０－４．４４（１Ｈ，ｍ），４．３５－４．３２（１Ｈ，ｍ），４．２１－４．１８（２Ｈ，ｍ），４．０２－３．９２（２Ｈ，ｍ），３．８４－３．８１（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．５０（２Ｈ，ｍ），２．９６－２．８３（３Ｈ，ｍ），２．５４－２．４８（１Ｈ，ｍ），２．０３－１．９８（２Ｈ，ｍ）．

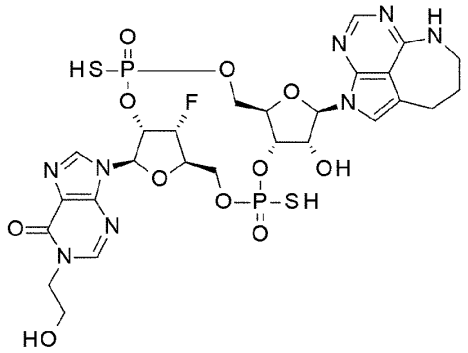
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６０．３（ｓ），５９．１（ｓ）．

[0856] 実施例４９：ＣＤＮ３９の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0857]

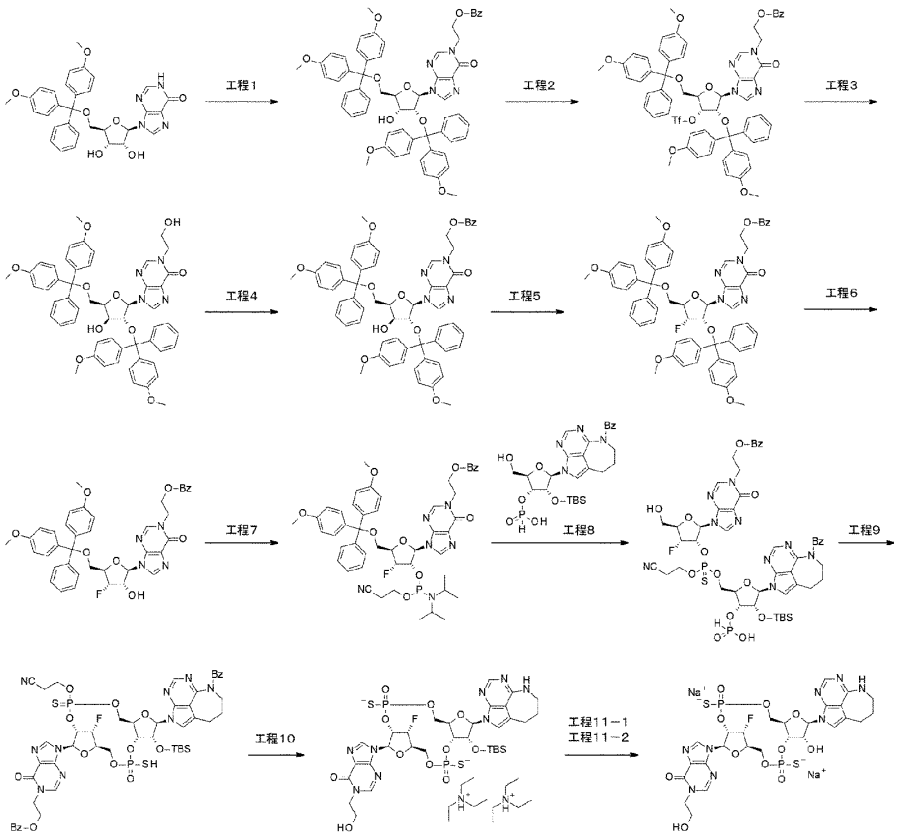
[化190]



39
39a（ジアステレオマー1）
39b（ジアステレオマー2）

[0858]［合成スキーム］

[0859][化191]



[0860]（工程１）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－２’，５’－ビス－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］イノシン

市販（Ａｍａｄｉｓ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）の５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］イノシン（２０．０ｇ）のピリジン（５０ｍＬ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（７０．１ｍＬ）混合溶液に、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（１２．５ｇ）、２－ブロモエチルベンゾエート（６．６０ｍＬ）、及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（１３．１ｍＬ）を加え、室温で２０時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（２４．１ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0861] （工程２）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－２’，５’－ビス－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－（トリフルオロメタンスルホニル）イノシン

上記工程１で得られた化合物（２４．１ｇ）のジクロロメタン（１２０ｍＬ）溶液に、ピリジン（１９．０ｍＬ）を加えた後、０℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（５．９６ｍＬ）をゆっくり滴下し、同温度で１時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加えて反応を停止後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１９．７ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0862] （工程３）

９－｛２，５－ビス－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－β－Ｄ－キシロフラノシル｝－１－（２－ヒドロキシエチル）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン

上記工程２で得られた化合物（１９．７ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８５．４ｍＬ）溶液に、酢酸セシウム（８．２０ｇ）を加え、室温で１６時間攪拌した。反応液に、メタノール（８５．４ｍＬ）と炭酸カリウム（４．７２ｇ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１２．２ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[0863] （工程４）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－９－｛２，５－ビス－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－β－Ｄ－キシロフラノシル｝－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン

上記工程３で得られた化合物（１２．２ｇ）のジクロロメタン（４８．８ｍＬ）溶液に、ピリジン（１．６１ｍＬ）と無水安息香酸（３．１６ｇ）を加え、室温で６４時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（７．３６ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[0864] （工程５）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－２’，５’－ビス－Ｏ－［ビス

（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－デオキシ－３’－フルオロイノシン

上記工程４で得られた化合物（７．３６ｇ）のジクロロメタン（３７．０ｍＬ）溶液に、２，６－ルチジン（３．３４ｍＬ）を加えた後、－７８℃で三フッ化Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ硫黄（１．４２ｇ）を加え、窒素雰囲気下、徐々に室温まで昇温した後、終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり加えて反応を停止した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（６．８９ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0865] （工程６）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－デオキシ－３’－フルオロイノシン

上記工程５で得られた化合物（６．８９ｇ）のジクロロメタン（２５．０ｍＬ）溶液に、水（０．３０３ｍＬ）とジクロロ酢酸（１．３９ｍＬ）を加え、室温で６３時間攪拌した。反応液にピリジン（２．０ｍＬ）を加え、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール］及びＤＩＯＬシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で粗精製した。得られた化合物のピリジン（２５．０ｍＬ）溶液に、０℃で４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（１．８３ｇ）を加え、４℃で２１時間攪拌した。反応液にメタノール（１．０ｍＬ）を加え、４℃で１時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１．３３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．９９（１Ｈ，ｓ），７．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），７．５８－７．５１（１Ｈ，ｍ），７．４３－７．３７（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．３０（２Ｈ，ｍ），７．２６－７．１３（７Ｈ，ｍ），６．８２－６．７５（４Ｈ，ｍ），５．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），５．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５４．７，４．１Ｈｚ），５．０５－４．９２（１Ｈ，ｍ），４．６３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．５６－４．２５（４Ｈ，ｍ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），３．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ）．

[0866]（工程７）

１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－３’－デオキシ－３’－フルオロイノシン

上記工程６で得られた化合物（１．３３ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．４９ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝１：１）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．９９（０．５Ｈ，ｓ），７．９８－７．９３（３Ｈ，ｍ），７．８８（０．５Ｈ，ｓ），７．５８－７．５２（１Ｈ，ｍ），７．４５－７．３７（４Ｈ，ｍ），７．３３－７．１８（７Ｈ，ｍ），６．８５－６．７７（４Ｈ，ｍ），６．１４（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．１０（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．２７－５．０１（２Ｈ，ｍ），４．７０－４．６１（２Ｈ，ｍ），４．５７－４．３０（３Ｈ，ｍ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７７（３Ｈ，ｓ），３．６２－３．３３（６Ｈ，ｍ），２．５６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．３２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．１２（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１

．０４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），０．７６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

[0867]（工程８）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：９４８ｍｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程７で得られた化合物（８５０ｍｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0868]（工程９）

２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１６－フルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル　ベンゾエート

上記工程８で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（７０９ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0869]（工程１０）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１６－フルオロ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ

－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程９で得られた化合物（７０９ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法を用いて反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１０８ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１０２ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0870]（工程１１－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１０で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１０８ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３％－３０％（０分－４０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４０．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６６（１Ｈ，ｍ），８．２６（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．０９（１Ｈ，ｓ），６．２９－６．２４（２Ｈ，ｍ），５．６８－５．４５（２Ｈ，ｍ），５．２６－５．１８（１Ｈ，ｍ），４．７８－４．７３（１Ｈ，ｍ），４．６２－４．４２（３Ｈ，ｍ），４．２６－３．９８（５Ｈ，ｍ），３．８５－３．７８（２Ｈ，ｍ），３．５３－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９１－２．８４（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９６（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．０（ｓ），５６．９（ｓ）．

[0871] （工程１１－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１０で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１０２ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：

３％－２５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２６．７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７３（１Ｈ，ｍ），８．２５（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｂｒｓ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．６５－５．５０（１Ｈ，ｍ），５．４９－５．４３（１Ｈ，ｍ），５．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５４．４，３．６Ｈｚ），４．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．３，４．５Ｈｚ），４．６２－４．３４（４Ｈ，ｍ），４．２７－４．１４（２Ｈ，ｍ），４．０８－４．０１（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８７（１Ｈ，ｍ），３．８６－３．８０（２Ｈ，ｍ），３．５３－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９５－２．８９（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．９７（２Ｈ，ｍ）．

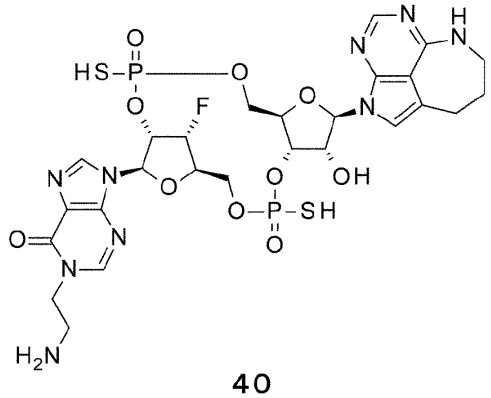
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６３．１（ｓ），５９．７（ｓ）．

[0872] 実施例５０：ＣＤＮ４０の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0873]

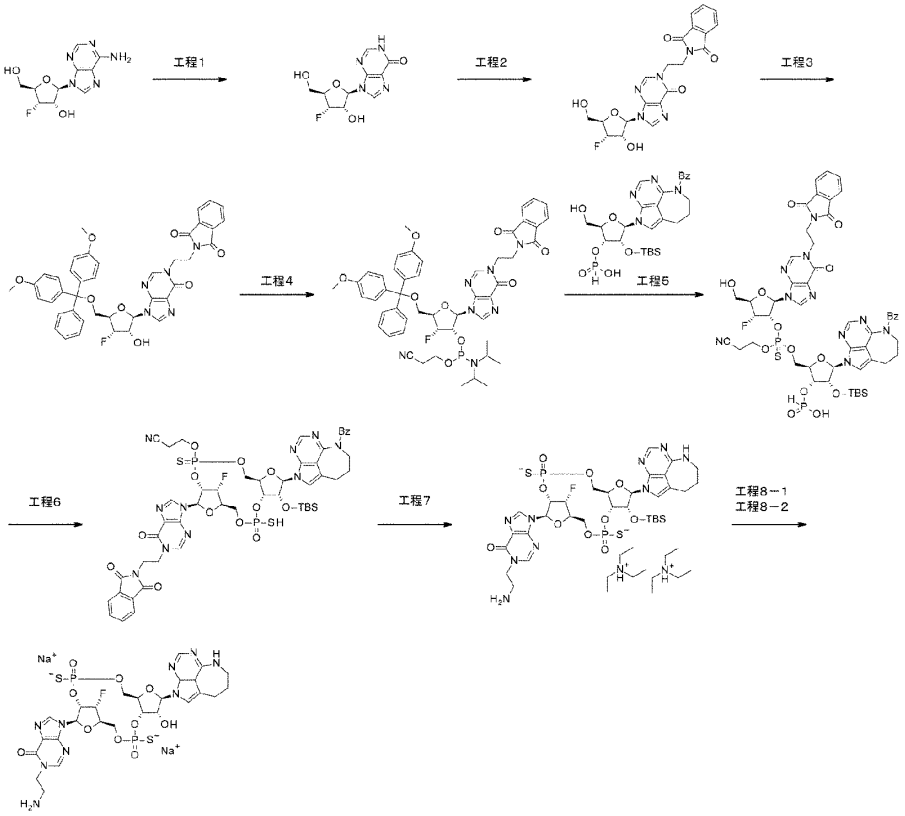
[化192]



40
40a （ジアステレオマー1）
40b （ジアステレオマー2）

[0874] ［合成スキーム］

[0875] [化193]



[0876] （工程１）

３’－デオキシ－３’－フルオロイノシン

市販（Ａｎｇｅｎｅ）の３’－デオキシ－３’－フルオロアデノシン（２．３８ｇ）の酢酸（１２０ｍＬ）溶液に、亜硝酸ナトリウム（６．１０ｇ）の水溶液（４８ｍＬ）を少しずつ加え、室温で４３時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、トルエンで２回共沸した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製し、標題化合物（３．７６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

１Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３０（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ），６．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），５．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５４．４，４．１Ｈｚ），４．８９－４．８５（１Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝２６．８，３．２Ｈｚ），３．８２－３．７３（２Ｈ，ｍ）．

[0877]（工程２）

３’－デオキシ－１－［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）エチル］－３’－フルオロイノシン

上記工程１で得られた化合物（３．７６ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３７．６ｍＬ）溶液に、２－（２－ブロモエチル）－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（６．６０ｍＬ）と１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（３．１２ｍＬ）を加え、室温で３日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（３．５１ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．８７（１Ｈ，ｓ），７．８４（１Ｈ，ｓ），７．８１（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．０Ｈｚ），７．７３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．０Ｈｚ），５．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．２８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．４Ｈｚ），５．１８（１Ｈ，

ｄｄ，Ｊ＝５５．０，４．２Ｈｚ），５．０１－４．８７（１Ｈ，ｍ），４．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２８．４Ｈｚ），４．４３－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．１９－４．０８（２Ｈ，ｍ），３．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），３．９１－３．８４（１Ｈ，ｍ），３．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ）．

[0878] （工程３）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－デオキシ－１－［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）エチル］－３’－フルオロイノシン

上記工程２で得られた化合物（３．５１ｇ）を用いて、実施例１１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４．０５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９５（１Ｈ，ｓ），７．７９（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．０Ｈｚ），７．７３（１Ｈ，ｓ），７．７０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．０Ｈｚ），７．３４－７．２９（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．１８（７Ｈ，ｍ），６．８１－６．７６（４Ｈ，ｍ），５．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），５．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５４．４，４．２Ｈｚ），４．９７－４．８５（１Ｈ，ｍ），４．５５－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．３０－４．２２（１Ｈ，ｍ），４．２１－４．０１（２Ｈ，ｍ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），３．４３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），３．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ）．

[0879] （工程４）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－３’－デオキシ－１－［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）エチル］－３’－フルオロイノシン

上記工程３で得られた化合物（４．０５ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４．３５ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝１：１）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９５（０．５Ｈ，ｓ），７．９４（０．５Ｈ，ｓ），７．８４－７．７８（２Ｈ，ｍ），７．７３－７．６８（２Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．４３－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．３２－７．１５（７Ｈ，ｍ），６．８４－６．７７（４Ｈ，ｍ），６．０９（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），６．０５（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．３１－５．１６（１Ｈ，ｍ），５．１５－４．９８（１Ｈ，ｍ），４．５１－４．２１（３Ｈ，ｍ），４．２０－４．０５（２Ｈ，ｍ），３．７９３（１．５Ｈ，ｓ），３．７８９（３Ｈ，ｓ），３．７８４（１．５Ｈ，ｓ），３．６６－３．５５（２Ｈ，ｍ），３．５０－３．３０（４Ｈ，ｍ），２．５６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．４１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．１６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．１４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．１０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），０．８３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[0880]（工程５）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：１．４７ｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程４で得られた化合物（１．３５ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0881]（工程６）

３－｛［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－｛１－［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）エ

チル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１６－フルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－１０－イル］オキシ｝プロパンニトリル

上記工程５で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．２５ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0882]（工程７）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１６－フルオロ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程６で得られた化合物（１．２５ｇ）のエタノール（７．５ｍＬ）－テトラヒドロフラン（７．５ｍＬ）混合溶液に、ヒドラジン一水和物（０．５９９ｍＬ）を加え、５０℃で６時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（１４５ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１９８ｍｇ：不純物含有）を得た（ＨＰＬＣの保持時間：ジアステレオマー１＞２）。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0883]（工程８－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程７で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１４５ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：５％－５０％（０分－４０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（７０．７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６４（１Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．０７（１Ｈ，ｓ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），６．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．６７－５．４３（２Ｈ，ｍ），５．２３－５．１６（１Ｈ，ｍ），４．７６（１Ｈ，

t，J＝5．1Hz），4．63－4．45（3H，m），4．31－4．03（5H，m），3．51－3．46（2H，m），3．31－3．26（2H，m），2．90－2．83（2H，m），2．03－1．94（2H，m）．

^{31}P－NMR（CD_3OD）δ：57．9（s），56．9（s）．

[0884] （工程8－2）

ジナトリウム （5R，7R，8S，12aR，14R，15R，15aS，16R）－7－［1－（2－アミノエチル）－6－オキソ－1，6－ジヒドロ－9H－プリン－9－イル］－16－フルオロ－15－ヒドロキシ－2，10－ジオキソ－14－（6，7，8，9－テトラヒドロ－2H－2，3，5，6－テトラアザベンゾ［cd］アズレン－2－イル）オクタヒドロ－2H，10H，12H－5，8－メタノ－2λ^5，10λ^5－フロ［3，2－l］［1，3，6，9，11，2，10］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－2，10－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー2）

上記工程7で得られた化合物（ジアステレオマー2）（198mg：不純物含有）を用いて、実施例1工程11と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］C18シリカゲルカラムクロマトグラフィー［10mM酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取HPLC［10mM酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（1：1），アセトニトリル－メタノール溶液（1：1）：5%－50%（0分－40分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例1工程11に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（69．7mg）を得た。

MS（ESI）m／z：776（M＋H）$^+$．

^{1}H－NMR（CD_3OD）δ：8．73（1H，s），8．27（1H，s

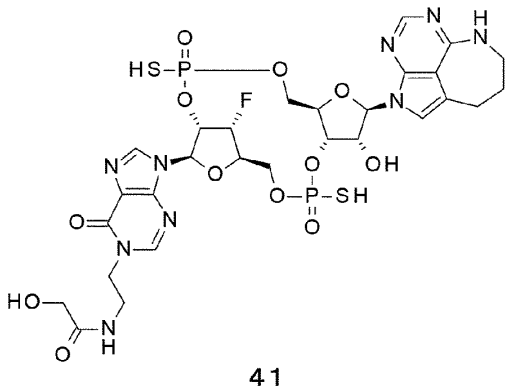
），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．０９（１Ｈ，ｓ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６２－５．４７（１Ｈ，ｍ），５．４７－５．４１（１Ｈ，ｍ），５．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５３．８，３．６Ｈｚ），４．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．２Ｈｚ），４．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２６．０Ｈｚ），４．５１－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．４０－４．２３（３Ｈ，ｍ），４．１１－４．０５（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８６（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．４６（２Ｈ，ｍ），３．３６－３．２８（２Ｈ，ｍ），２．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），２．０５－１．９６（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．８（ｓ），５９．４（ｓ）．

[0885] 実施例５１：ＣＤＮ４１の合成

Ｎ－（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）－２－ヒドロキシアセトアミド

[0886] [化194]



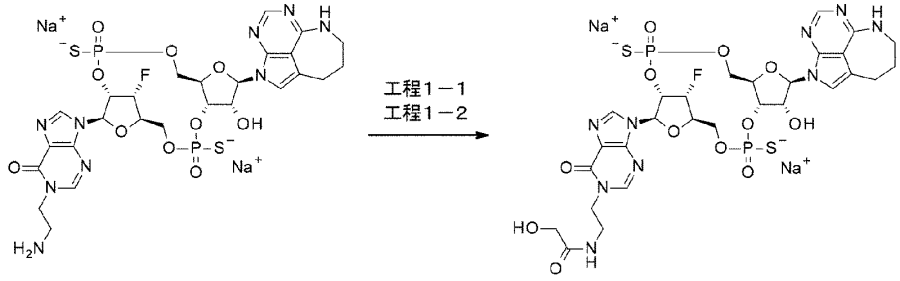
41

41a（ジアステレオマー1）

41b（ジアステレオマー2）

[0887] ［合成スキーム］

[0888] [化195]



[0889] （工程１－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－７－｛１－［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

実施例５０工程８－１で得られた化合物（２５．０ｍｇ）を用いて、実施例７工程１－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１８．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６０（１Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｍ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｂｒｓ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．７５－５．５８（１Ｈ，ｍ），５．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５３．５，３．０Ｈｚ），５．２８－５．２０（１Ｈ，ｍ），４．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），４．６２－４．５２（１Ｈ，ｍ），４．５２－４．４２（２Ｈ，ｍ），４．２９－４．０１（５Ｈ，ｍ），３．９２（２Ｈ，ｓ），３．６４－３．５８（２Ｈ，ｍ），３．５３－３．４７（２Ｈ，ｍ），２．９３－２．７６（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．９３（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．９（ｓ），５６．７（ｓ）．

[0890]（工程１－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－７－｛１－［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

実施例５０工程８－２で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１５．０ｍｇ）を用いて、実施例７工程１－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（７．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６９（１Ｈ，ｍ），８．１６（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），５．６７－５．５１（１Ｈ，ｍ），５．４８－５．４３（１Ｈ，ｍ），５．２９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５４．０，３．７Ｈｚ），４．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．４，４．６Ｈｚ），４．６２－４．３３（２Ｈ，ｍ），４．２５－４．１７（２Ｈ，ｍ），４．０８－４．０１（１Ｈ，ｍ），３．９４（２Ｈ，ｓ），３．９３－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．５６（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４６（２Ｈ，ｍ），２．９３－２．８６（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９７（４Ｈ，ｍ）．

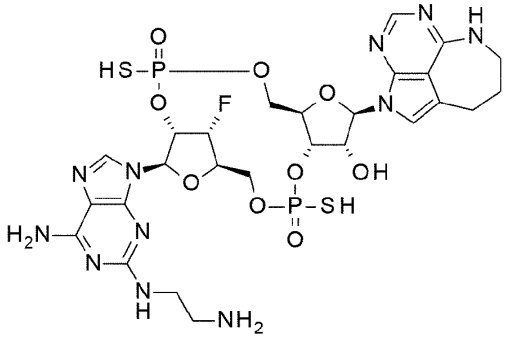
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．８（ｓ），５９．５（ｓ）．

[0891] 実施例５２：ＣＤＮ４２の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0892]

[化196]



42

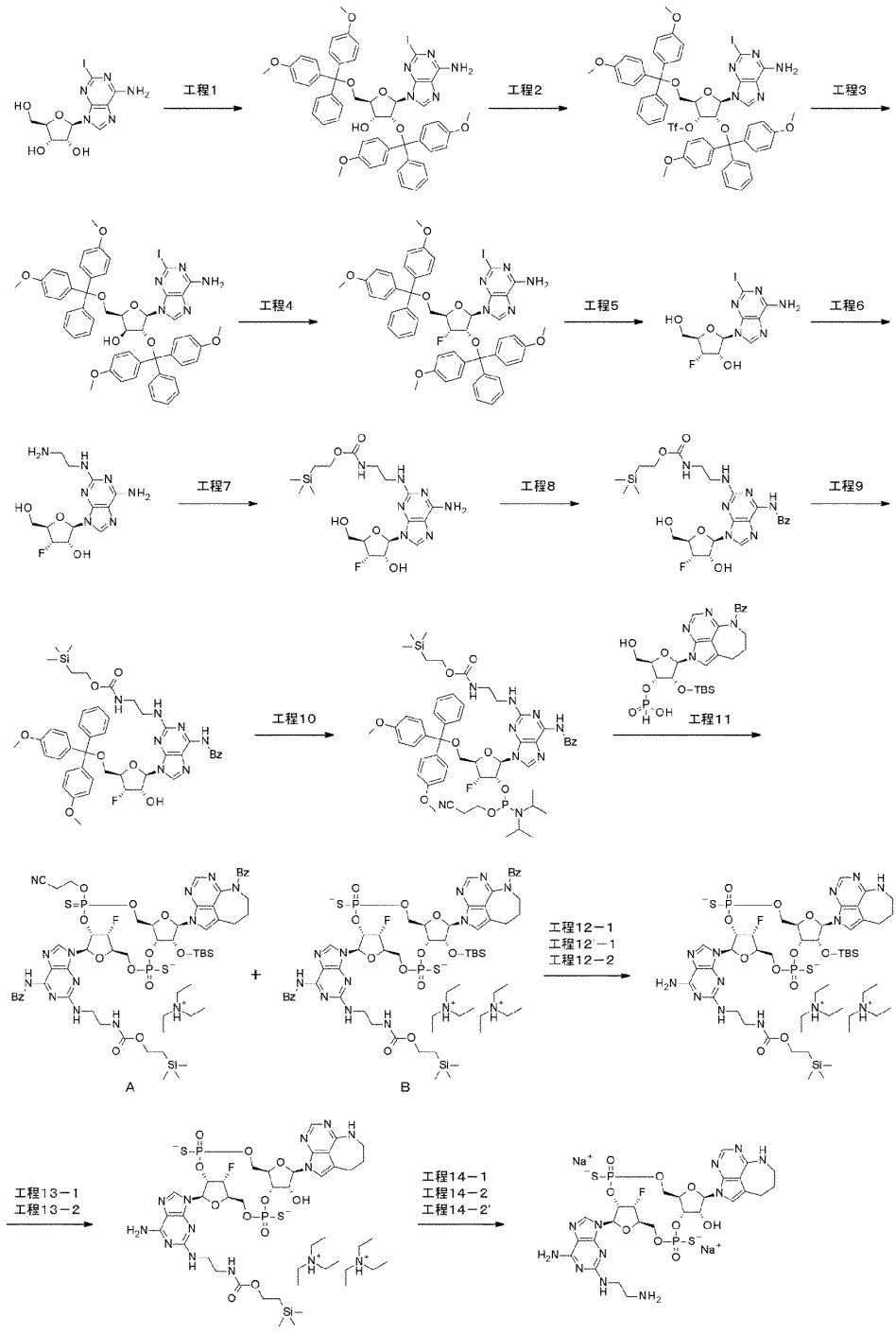
42a （ジアステレオマー1）

42b （ジアステレオマー2）

[0893] ［合成スキーム］

[0894]

[化197]



[0895] （工程１）

２’，５’－ビス－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチ

ル］－２－ヨードアデノシン

市販（Ａｍａｄｉｓ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）の２－ヨードアデノシン（１．３５ｇ）をピリジンで３回共沸した。残留物の脱水ピリジン（１７．０ｍＬ）溶液に、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（２．３５ｇ）を加え、窒素雰囲気、室温で終夜攪拌した。反応液にメタノール（５．００ｍＬ）を加えて反応を停止した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１．９６ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．８８（１Ｈ，ｓ），７．２９－７．１２（１８Ｈ，ｍ），６．７３－６．６０（８Ｈ，ｍ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．６９（２Ｈ，ｂｒｓ），５．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．５Ｈｚ），４．０７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．３Ｈｚ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．７４（３Ｈ，ｓ），３．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），２．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），２．２８（１Ｈ，ｓ）．

[0896] （工程２）

２’，５’－ビス－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－ヨード－３’－Ｏ－（トリフルオロメタンスルホニル）アデノシン

上記工程１で得られた化合物（１００ｍｇ）をトルエンで３回共沸した。残留物の脱水ジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下、０℃でピリジン（０．２０ｍＬ）とトリフルオロメタンスルホン酸無水物（２７．０μＬ）を加え、同温度で８０分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２７．０μＬ）を追加し、更に８０分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢

酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（５７．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．７３（１Ｈ，ｓ），７．３２－７．０９（１８Ｈ，ｍ），６．７９－６．７０（６Ｈ，ｍ），６．６０－６．５６（２Ｈ，ｍ），６．１９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，３．９Ｈｚ），６．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．５９（２Ｈ，ｂｒｓ），４．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），３．９８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７７（３Ｈ，ｓ），３．７１（３Ｈ，ｓ），３．７０（３Ｈ，ｓ），３．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，６．０Ｈｚ），３．１７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．０Ｈｚ）．

[0897]（工程３）

９－｛２，５－ビス－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－β－Ｄ－キシロフラノシル｝－２－ヨード－９Ｈ－プリン－６－アミン

上記工程２で得られた化合物（２．７６ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（２４．４ｍＬ）溶液に酢酸セシウム（１．２０ｇ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液にメタノール（２４．４ｍＬ）と炭酸カリウム（６７５ｍｇ）を加え、更に２時間攪拌した。反応液に水を加えて固体を析出させた後、減圧下でメタノール成分を留去した。得られた固体濾取して標題化合物（２．３８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０２（１Ｈ，ｓ），７．４２－７．１３（１８Ｈ，ｍ），６．７９－６．７２（８Ｈ，ｍ），５．６８（２Ｈ，ｂｒｓ），５．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），５．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｓ），４．４１－４．３７（１Ｈ，ｍ），４．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．１，３．６Ｈｚ），３．７７（９Ｈ，ｓ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．５６－３．４８（２Ｈ，ｍ）．

[0898]（工程４）

２’，５’－ビス－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－デオキシ－３’－フルオロ－２－ヨードアデノシン

上記工程３で得られた化合物（２．５４ｇ）のジクロロメタン（１７．０ｍＬ）溶液に、ピリジン（１．１３ｍＬ）を加えた後、氷冷下で三フッ化Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ硫黄（０．３９７ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、室温で４０分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（２．０２ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[0899] （工程５）

３’－デオキシ－３’－フルオロ－２－ヨードアデノシン

上記工程４で得られた混合物（２．０２ｇ）のジクロロメタン溶液（２０．２ｍＬ）に、氷冷下、水（０．３６４ｍＬ）とジクロロ酢酸（０．９９６ｍＬ）を加え、室温で１５分間攪拌した。反応液にピリジン（１．９５ｍＬ）を加えて反応を停止後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．３４ｇ：不純物含有）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．０９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５４．７，４．３Ｈｚ），４．９５－４．８９（１Ｈ，ｍ），４．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２７．３Ｈｚ），３．８７－３．７６（２Ｈ，ｍ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0900] （工程６）

２－［（２－アミノエチル）アミノ］－３’－デオキシ－３’－フルオロアデノシン

上記工程５で得られた化合物（１．３４ｇ）にエチレンジアミン（１．３５ｍＬ）を加え、１１０℃で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物

をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（５４３ｍｇ：不純物含有）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．９４（１Ｈ，ｓ），５．８８（１，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．０９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５４．７，４．５Ｈｚ），４．９５（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝２５．１，４．２Ｈｚ），４．３８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝２７．６，２．７Ｈｚ），３．８４－３．７６（２Ｈ，ｍ），３．５６－３．５３（２Ｈ，ｍ），３．０１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）．

[0901]（工程７）

３’－デオキシ－３’－フルオロ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝アデノシン

上記工程６で得た化合物（５４３ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍＬ）に、１－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝オキシ）ピロリジン－２，５－ジオン（９６１ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）、及びメタノール（５．０ｍＬ）を加え、室温で１．５時間攪拌した。１－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝オキシ）ピロリジン－２，５－ジオン（８００ｍｇ）を追加し、更に４０分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（４８３ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．８７（１Ｈ，ｓ），５．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．１５－４．９６（２Ｈ，ｍ），４．３５（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝２７．４，２．７Ｈｚ），４．１１－４．０４（２Ｈ，ｍ），３．８４－３．７３（２Ｈ，ｍ），３．４８－３．３８（２Ｈ，ｍ），２．９６－２．８３（２Ｈ，ｍ），０．９５－０．８３（２Ｈ，ｍ），０．００（９Ｈ，ｓ）．

[0902]（工程８）

Ｎ－ベンゾイル－３’－デオキシ－３’－フルオロ－２－｛［２－（｛［２

－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝アデノシン

上記工程７で得た化合物（４８３ｍｇ）を用いて、実施例１１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３７４ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．１６－９．０３（１Ｈ，ｍ），８．０１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．６３－７．３３（４Ｈ，ｍ），５．８５－５．６０（２Ｈ，ｍ），５．２１－４．９１（２Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２７．８Ｈｚ），４．１９－４．０６（２Ｈ，ｍ），３．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），３．７７－３．３４（６Ｈ，ｍ），１．０５－０．８７（２Ｈ，ｍ），－０．０２（９Ｈ，ｓ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0903]（工程９）

Ｎ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－デオキシ－３’－フルオロ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝アデノシン

上記工程８で得られた化合物（３７４ｍｇ）を用いて、実施例１１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３９８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．９４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０１－７．９８（２Ｈ，ｍ），７．８８－７．８１（１Ｈ，ｍ），７．６２－７．４９（３Ｈ，ｍ），７．４０－７．２０（９Ｈ，ｍ），６．８３－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．１２－５．４８（２Ｈ，ｍ），５．２２－４．９８（２Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２７．８Ｈｚ），４．２４－４．１０（２Ｈ，ｍ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．６５－３．２９（８Ｈ，ｍ），１．０４－０．８８（２Ｈ，ｍ），０．０１（９Ｈ，ｂｒｓ）．

[0904]（工程１０）

Ｎ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）

メチル］－2’－O－｛（2－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－2－イル）アミノ］ホスファニル｝－3’－デオキシ－3’－フルオロ－2－｛［2－（｛［2－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝アデノシン

上記工程9で得られた化合物（398mg）を用いて、実施例1工程6と同様の手法で反応を行い、標題化合物（434mg）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝1：1）として得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ：8．79－8．75（1H，m），8．00－7．97（2H，m），7．83（0．5H，s），7．77（0．5H，s），7．61－7．21（12H，m），6．84－6．79（4H，m），6．07－5．96（1H，m），5．58－5．10（3H，m），4．50－4．40（1H，m），4．11－4．06（2H，m），3．87－3．80（1H，m），3．79（3H，s），3．78（3H，s），3．65－3．20（10H，m），2．63－2．59（1H，m），2．39（1H，t，J＝6．3Hz），1．17（3H，d，J＝6．7Hz），1．15（3H，d，J＝6．7Hz），1．10（3H，d，J＝6．7Hz），0．92－0．86（2H，m），0．81（3H，d，J＝6．7Hz），－0．01（9H，s）．

[0905]（工程11）

化合物A：

N，N－ジエチルエタンアミニウム　（5R，7R，8S，12aR，14R，15R，15aR，16R）－7－（6－ベンズアミド－2－｛［2－（｛［2－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－9H－プリン－9－イル）－14－（6－ベンゾイル－6，7，8，9－テトラヒドロ－2H－2，3，5，6－テトラアザベンゾ［cd］アズレン－2－イル）－15－｛［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－10－（2－シアノエトキシ）－16－フルオロ－2－オキソ－10－スルファニリデンオクタヒドロ－2H，10H，12H－5，8－メ

タノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－チオラート

化合物Ｂ：

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－ベンズアミド－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１６－フルオロ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

実施例１工程７と同じ反応を以下のスケールで実施した（原料：５０２ｍｇ）。得られた化合物のアセトニトリル溶液と上記工程１０で得られた化合物（４３４ｍｇ）を用いて、実施例１工程８及び実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物Ａのジアステレオマー１（４３．９ｍｇ）及びジアステレオマー２（２７．０ｍｇ）、並びに標題化合物Ｂのジアステレオマー１（５５．０ｍｇ）及びジアステレオマー２（１２１ｍｇ）を得た（それぞれ不純物含有）。

化合物Ａのジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

化合物Ａのジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

化合物Ｂのジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２５６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

化合物Ｂのジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２５６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0906] （工程１２－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１６－フルオロ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１１で得られた化合物Ａ（ジアステレオマー１）（４３．９ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0907] （工程１２’－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１６－フルオロ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１１で得られた化合物Ｂ（ジアステレオマー１）（５５．０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物を得

た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0908]（工程１２－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１６－フルオロ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１１で得られた化合物Ａ（ジアステレオマー２）（２７．０ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0909]（工程１３－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１２－１及び１２’－１で得られた化合物を併せて、実施例１工

程１１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３６．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0910]（工程１３－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１２－２で得られた化合物を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１２．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0911]（工程１４－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１３－１で得られた化合物（３６．４ｍｇ）を用いて、実施例４０工程５と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－３０％（０分－４０分）］及びＳｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［水／アセトニトリル／０．１％トリエチルアミン］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２１．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２６（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．０４（１Ｈ，ｓ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），６．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．６９－５．５０（１Ｈ，ｍ），５．５７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５３．５，２．７Ｈｚ），５．１４－５．１０（１Ｈ，ｍ），４．７３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．６２－４．５３（１Ｈ，ｍ），４．５０－４．４４（２Ｈ，ｍ），４．２４－４．０１（３Ｈ，ｍ），３．６７－３．５８（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．４４（３Ｈ，ｍ），３．２０－３．０４（２Ｈ，ｍ），２．８３－２．８１（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９４（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．４（ｓ），５６．５（ｓ）．

[0912]（工程１４－２）

ビス（Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリブチルブタン－１－アミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１３－２で得られた化合物（２９．５ｍｇ）を用いて、実施例４０工程５と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物（２４．２ｍｇ：不純物含有）を得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－３０％（０分－３０分）］、Ｓｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［水／アセトニトリル／０．１％トリエチルアミン］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－２５％（０分－３０分）］．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．６３－５．５１（１Ｈ，ｍ），５．３９－５．３５（１Ｈ，ｍ），５．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５４．４，３．６Ｈｚ），４．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．６０－４．３４（４Ｈ，ｍ），４．１９－４．１３（１Ｈ，ｍ），３．９２－３．８８（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．６２（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．４５（３Ｈ，ｍ），３．２６－３．０７（１８Ｈ，ｍ），２．９８－２．８７（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９９（２Ｈ，ｍ），１．７０－１．６２（１６Ｈ，ｍ），１．４７－１．３７（１６Ｈ，ｍ），１．０３（２４Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[0913] （工程１４－２’）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１６－フルオロ－１５－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシ

ン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１４－２で得られた化合物（１９．０ｍｇ：不純物含有）を、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－２５％（０分－３０分）］で精製した。

得られた化合物を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（８．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２７（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．１２（１Ｈ，ｓ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６５－５．４９（１Ｈ，ｍ），５．３８－５．３４（１Ｈ，ｍ），５．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５５．０，３．０Ｈｚ），４．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．７，４．５Ｈｚ），４．６０－４．３４（４Ｈ，ｍ），４．１９－４．１３（１Ｈ，ｍ），３．９２－３．８８（１Ｈ，ｍ），３．６８－３．６１（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．４５（３Ｈ，ｍ），３．２２－３．０７（２Ｈ，ｍ），２．８９－２．８７（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．９８（２Ｈ，ｍ）．

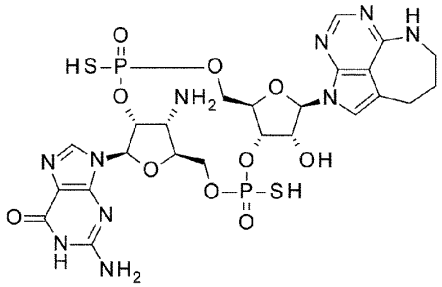
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．６（ｓ），５９．５（ｓ）．

[0914] 実施例５３：ＣＤＮ４３の合成

（５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－アミノ－７－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５－ヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0915]

[化198]

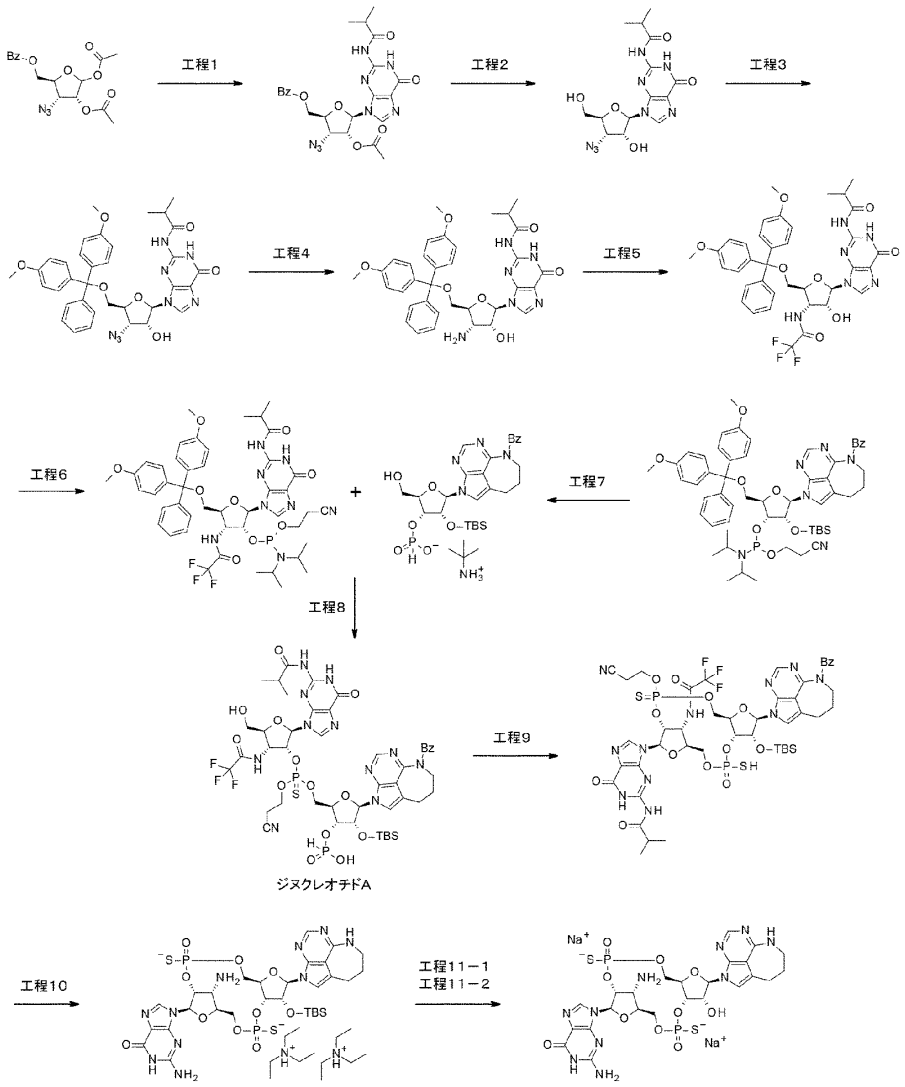


43
43a（ジアステレオマー1）
43b（ジアステレオマー2）

[0916] ［合成スキーム］

[0917]

[化199]



[0918]（工程１）

２’－Ｏ－アセチル－３’－アジド－５’－Ｏ－ベンゾイル－３’－デオキシ－Ｎ－（２－メチルプロパノイル）グアノシン

文献既知（Ｒｅｃｌ．Ｔｒａｖ．Ｃｈｉｍ．Ｐａｙ－Ｂａｓ　１９８６，１０５，８５－９１）の１，２－ジ－Ｏ－アセチル－３－アジド－５－Ｏ－ベンゾイル－３－デオキシ－Ｄ－リボフラノース（４．０ｇ）のアセトニトリル（６０ｍＬ）溶液に、Ｎ２－イソブチリルグアニン（３．６５ｇ）とＮ

，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセトアミド（８．０８ｍＬ）を室温で加え、７０℃で３時間攪拌した。トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート（２．９８ｍＬ）を７０℃で加え、同温度で１日間攪拌した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（４．８２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１２．２（１Ｈ，ｓ），９．４２（１Ｈ，ｓ），８．０２（２Ｈ，ｍ），７．７１（１Ｈ，ｓ），７．６３（１Ｈ，ｍ），７，４８（２Ｈ，ｍ），５．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），５．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．９Ｈｚ），５．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，５．５Ｈｚ），４．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，５．５Ｈｚ），４．１４（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．７７（１Ｈ，ｍ），２．２１（３Ｈ，ｓ），１．３１（６Ｈ，ｍ）．

[0919] （工程２）

３’－アジド－３’－デオキシ－Ｎ－（２－メチルプロパノイル）グアノシン

上記工程１で得られた化合物（５．４８ｇ）のテトラヒドロフラン（６４ｍＬ）－メタノール（３２ｍＬ）混合溶液に、５Ｍ水酸化ナトリウム（１７ｍＬ）を０℃で加え、１５分間攪拌した。反応液に酢酸（５．０８ｍＬ）を加えて反応を停止し、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製し、標題化合物（３．８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：８．２９（１Ｈ，ｓ），５．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），４．８６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），４．２９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），４．１０（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝５．９，２．４

Ｈｚ），３．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，３．１Ｈｚ），３．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．３，３．３Ｈｚ），２．７４（１Ｈ，ｍ），１．２４（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

[0920]（工程３）

３’－アジド－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－デオキシ－Ｎ－（２－メチルプロパノイル）グアノシン

上記工程２で得られた化合物（３．８ｇ）を用いて、実施例１１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５．７８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１１．９（１Ｈ，ｓ），７．６８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．６０（１Ｈ，ｓ），７．５７（２Ｈ，ｄ，Ｊ－８．６Ｈｚ），７．５１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．３９－７．１８（３Ｈ，ｍ），７．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ），６．９５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），６．８９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），５．８４（１Ｈ，ｍ），５．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，２．３Ｈｚ），３．９９（１Ｈ，ｍ），３．８３（３Ｈ，ｓ），３．８１（３Ｈ，ｓ），３．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１．６Ｈｚ），２．９２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．５Ｈｚ），０．９１（１Ｈ，ｍ），６９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．２１（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）．

[0921]（工程４）

３’－アミノ－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－デオキシ－Ｎ－（２－メチルプロパノイル）グアノシン

上記工程３で得られた化合物（５．１７ｇ）のメタノール（６０ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスフィン（３．９８ｇ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（２．２２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．７７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），７．４９－７．１７（８Ｈ，ｍ），６．８６－６．７７（４Ｈ，ｍ），５．９

３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），５．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ），５．０２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，２．７Ｈｚ），４．７４（１Ｈ，ｍ），４．３２（１Ｈ，ｍ），４．０６（１Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．４，３．３Ｈｚ），３．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．４，３．７Ｈｚ），２．２６（１Ｈ，ｍ），１．２１－０．９５（６Ｈ，ｍ）．

[0922]（工程５）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－デオキシ－Ｎ－（２－メチルプロパノイル）－３’－（２，２，２－トリフルオロアセトアミド）グアノシン

上記工程４で得られた化合物（２．２２ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸エチル（４．０ｍＬ）を加え、５０℃で２日間攪拌した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製し、標題化合物（２．０６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１２．０（１Ｈ，ｂｒｓ），７．８１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２７－７．１８（３Ｈ，ｍ），６．８７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），６．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），５．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），５．６７（１Ｈ，ｍ），５．０２（１Ｈ，ｍ），４．３３（１Ｈ，ｍ），３．８０（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，１．６Ｈｚ），３．２９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．７Ｈｚ），１．３６（１Ｈ，ｍ），０．８２（３Ｈ，ｄ

，Ｊ＝７．０Ｈｚ），０．４４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

[0923]（工程６）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－３’－デオキシ－Ｎ－（２－メチルプロパノイル）－３’－（２，２，２－トリフルオロアセトアミド）グアノシン

上記工程５で得られた化合物（１．０ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（７８０ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

[0924]（工程７）

２－メチルプロパン－２－アミニウム　６－ベンゾイル－２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－［オキシド（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

実施例１工程６で得られた化合物（５．０ｇ）のアセトニトリル（３０ｍＬ）溶液に、水（０．１８ｍＬ）とトリフルオロ酢酸ピリジン塩（１．２ｇ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液にｔｅｒｔ－ブチルアミン（３０ｍＬ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をアセトニトリルで２回共沸した。残留物のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液に水（０．８８ｍＬ）とジクロロ酢酸（３．２ｍＬ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液を順に加え、室温で１時間攪拌した。メタノール（５ｍＬ）とピリジン（６．３ｍＬ）を加えて反応を停止した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をＤＩＯＬシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル→ジクロロメタン／メタノール］で精製し、標題化合物（３．０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０１（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．４４（１Ｈ，ｍ），７．３４－７．２６（４Ｈ，ｍ），７．０２（

１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６３９．３Ｈｚ），６．２４（１Ｈ，ｓ），４．８９（１Ｈ，ｍ），４．８１（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１０．６，５．１，１．６Ｈｚ），４．４３－４．２７（３Ｈ，ｍ），３．９０（２Ｈ，ｍ），３．１４（２Ｈ，ｍ），２．３０（２Ｈ，ｍ），１．４２（９Ｈ，ｓ），０．８０（９Ｈ，ｓ），－０．２７（６Ｈ，ｓ）．

[0925] （工程８）

ジヌクレオチドＡ

上記工程７で得られた化合物（５４３ｍｇ）のジクロロメタン（６．０ｍＬ）－アセトニトリル（６．０ｍＬ）混合溶液に、モレキュラーシーブス３Ａ，１／１６（５００ｍｇ）と４，５－ジシアノイミダゾール（１２６ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。反応液に上記工程６で得られた化合物（７８０ｍｇ）を加え、５時間攪拌後、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（３－スルファニリデン－３Ｈ－１，２，４－ジチアゾール－５－イル）メタンイミドアミド（２１９ｍｇ）を加え、更に２時間攪拌した。反応液からモレキュラーシーブス３Ａを濾去し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製した。得られた化合物（７４０ｍｇ）のジクロロメタン（６．０ｍＬ）溶液に、水（０．０８６ｍＬ）とジクロロ酢酸（０．１５８ｍＬ）のジクロロメタン（６．０ｍＬ）溶液を順に加え、室温で１．５時間攪拌した。ピリジン（０．３１ｍＬ）を加えて反応を停止後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製し、標題化合物（５２０ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１６８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[0926] （工程９）

Ｎ－｛９－［（５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ

－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデン－１６－（２，２，２－トリフルオロアセトアミド）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２－イル｝－２－メチルプロパンアミド

上記工程８で得られた化合物（２７０ｍｇ）を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１１０ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0927]（工程１０）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－アミノ－７－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程９で得られた化合物（１１０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法を用いて反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（３４．２ｍｇ）とジアステレオマー２（１９．３ｍｇ）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0928]（工程１１－１）

ジナトリウム　（５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－アミノ－７－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１０で得られた化合物（ジアステレオマー１）（３４．２ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（８．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０１（１Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．０１（１Ｈ，ｓ），６．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），６．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），５．６５（１Ｈ，ｍ），５．１９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．５，４．０Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），４．４０－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．２３（１Ｈ，ｍ），４．１７（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．０１（３Ｈ，ｍ），３．４１（２Ｈ，ｍ），２．７５－２．５３（２Ｈ，ｍ），１．９８－１．７８（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．０（ｓ），５４．３（ｓ）．

[0929]（工程１１－２）

ジナトリウム （５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１６－アミノ－７－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１０で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１９．３ｍｇ）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（５．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

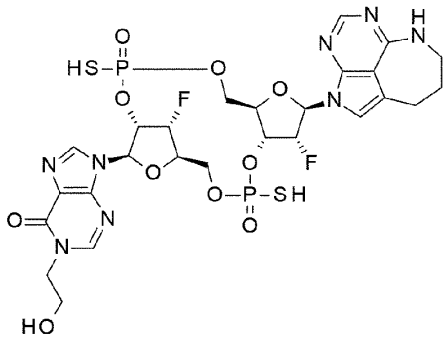
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．７（１Ｈ，ｓ），８．４０（２Ｈ，ｂｒｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．７４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２２（１Ｈ，ｓ），６．９５（１Ｈ，ｂｒｓ），６．５３（２Ｈ，ｂｒｓ），６１．６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．５７（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．２５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，４．３Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．５Ｈｚ），４．３８（１Ｈ，ｓ），４．２７－４．１１（３Ｈ，ｍ），３．８５－３．７１（３Ｈ，ｍ），３．３５（２Ｈ，ｍ），２．８０（２Ｈ，ｍ），１．９３（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：６０．３（ｓ），５８．３（ｓ）．

[0930] 実施例５４：ＣＤＮ４４の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ジフルオロ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0931] [化200]



44

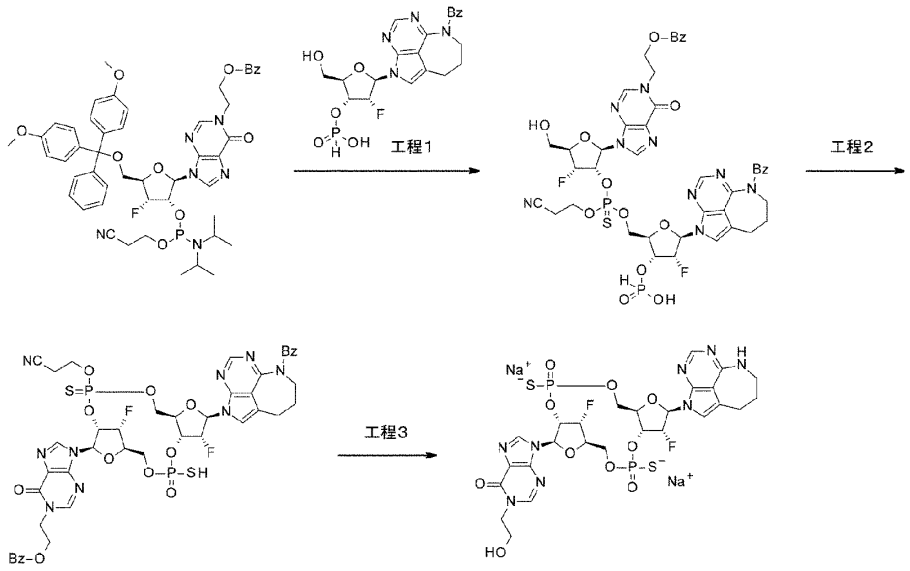
44a（ジアステレオマー1）

44b（ジアステレオマー2）

[0932] ［合成スキーム］

[0933]

[化201]



[0934] （工程１）

実施例４４工程８で得られた化合物（６３６ｍｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ５－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と実施例４９工程７で得られた化合物（６４０ｍｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0935] （工程２）

２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１０－（２－シアノエトキシ）－１５，１６－ジフルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ５，１０λ５－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９

，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル　ベンゾエート

上記工程１で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２２８ｍｇ：不純物含有）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0936]（工程３）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ジフルオロ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程２で得られた化合物（２２８ｍｇ）をメタノール（５ｍＬ）と２８％アンモニア水溶液（５ｍＬ）に溶解し、６０℃で１２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－３０％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：７％－５０％（０分－４０分）］で順に精製し、標題化合物のジアステレオマー１とジアステレオマー２をそれぞれトリエチルアミン塩として得た（ＨＰＬＣの保持時間：ジアステレオマー１＞２）。

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩

への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１２．５ｍｇ）とジアステレオマー２（１５．８ｍｇ）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６３（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．０８（１Ｈ，ｓ），６．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１．８Ｈｚ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．６４－５．３６（３Ｈ，ｍ），５．３１－５．２０（１Ｈ，ｍ），４．６２－４．５０（２Ｈ，ｍ），４．４４－４．３９（１Ｈ，ｍ），４．３２－４．１２（３Ｈ，ｍ），４．１０－４．０３（１Ｈ，ｍ），３．９９－３．９１（１Ｈ，ｍ），３．８３－３．７２（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４６（２Ｈ，ｍ），２．７８－２．７２（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．８５（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．５（ｓ），５５．０（ｓ）．

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６９（１Ｈ，ｓ），８．２１（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．２５（１Ｈ，ｓ），６．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．１，３．０Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．６４－５．２８（４Ｈ，ｍ），４．６１－４．３９（４Ｈ，ｍ），４．２６－４．１７（１Ｈ，ｍ），４．１３－３．９５（３Ｈ，ｍ），３．８４－３．７７（２Ｈ，ｍ），３．５３－３．４５（２Ｈ，ｍ），２．９２－２．７７（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．９２（２Ｈ，ｍ）．

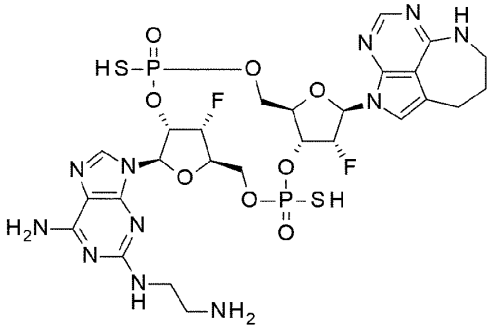
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６０．７（ｓ），５７．４（ｓ）．

[0937] 実施例５５：ＣＤＮ４５の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジフルオロ－２，１０－ビス（スルファニル）－１

４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0938] [化202]



45

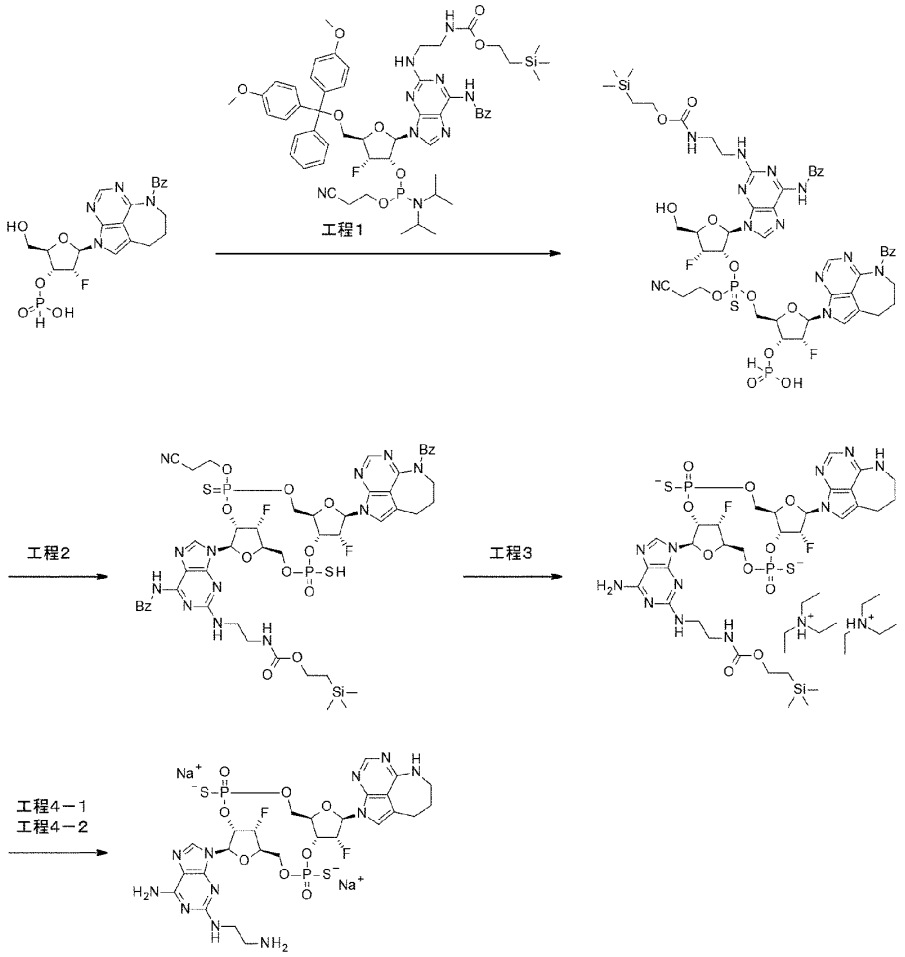
45a （ジアステレオマー1）

45b （ジアステレオマー2）

[0939] ［合成スキーム］

[0940]

[化203]



[0941]（工程１）

実施例４４工程８で得られた化合物（６９６ｍｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^5－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と実施例５２工程１０で得られた化合物（７３８ｍｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0942]（工程２）

２－（トリメチルシリル）エチル　［２－（｛６－ベンズアミド－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１０－（２－シアノエトキシ）－１５，１６－ジフルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］カルバメート

上記工程１で得られた混合物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物を含む混合物（１．３１ｇ）を得た。得られた混合物はそのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１９５（Ｍ－Ｈ）$^{-}$.

[0943] （工程３）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジフルオロ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程２で得られた混合物（１．３１ｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（２４９ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（３４４ｍｇ：不純物含有）をそれぞれ得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0944]（工程４－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジフルオロ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程３で得られた化合物（ジアステレオマー１）（２４９ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例４０工程５と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－４０％（０分－３０分）］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：０％－３０％（０分－３０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（９．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．１７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．０１（１Ｈ，ｓ），６．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ），６．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．８４－５．６４（１Ｈ，ｍ），５．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５３．５，３．３Ｈｚ），５．４０（１Ｈ

，ｄｄ，Ｊ＝５２．０，４．２Ｈｚ），５．３０－５．１８（１Ｈ，ｍ），４．５９－４．１７（６Ｈ，ｍ），３．５４－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．３９－３．３１（２Ｈ，ｍ），３．０５－２．９８（２Ｈ，ｍ），２．６９－２．５１（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．８３（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．３（ｓ），５４．８（ｓ）．

[0945]（工程４－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｓ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５，１６－ジフルオロ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程３で得られた化合物（ジアステレオマー２）（３４４ｍｇ：不純物含む）を用いて、実施例４０工程５と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－４０％（０分－３０分）］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－３０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４．７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０５（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｓ），６．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ）

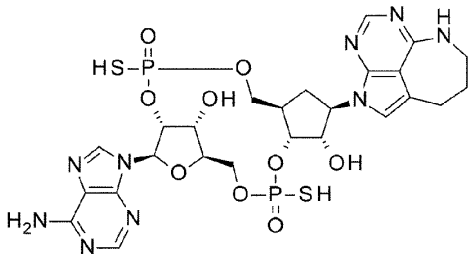
，６．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．９８－５．７５（１Ｈ，ｍ），５．４８－５．２８（３Ｈ，ｍ），４．５９－４．２８（３Ｈ，ｍ），４．２９－４．２２（１Ｈ，ｍ），４．０４－３．９８（１Ｈ，ｍ），３．５６－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．３６－２．６１（６Ｈ，ｍ），２．０５－１．８６（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．４（ｂｒｓ），５７．６（ｓ）．

[0946] 実施例５６：ＣＤＮ４６の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｓ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）デカヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－シクロペンタ［ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0947] [化204]

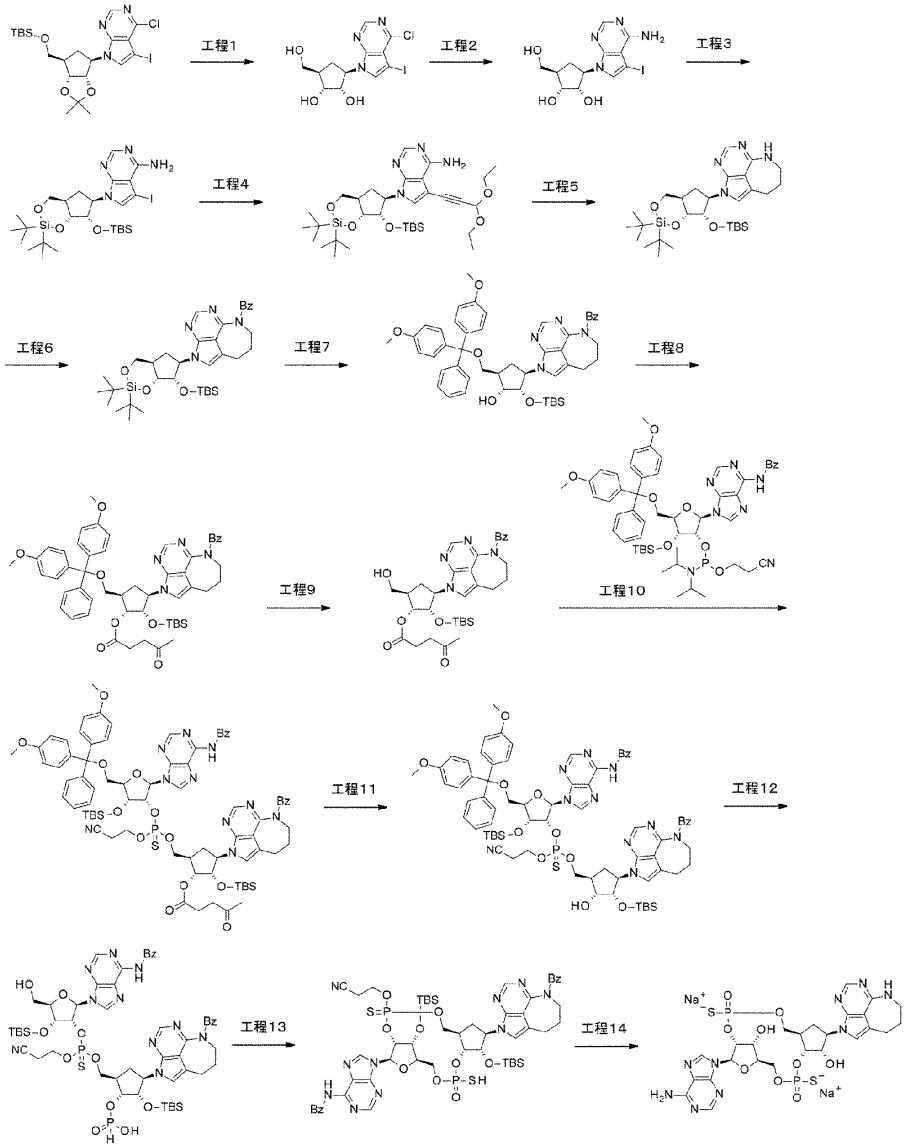


46
46a（ジアステレオマー1）
46b（ジアステレオマー2）

[0948] ［合成スキーム］

[0949]

[化205]



[0950] （工程１）

（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－３－（４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－（ヒドロキシメチル）シクロペンタン－１，２－ジオール

文献既知（ＷＯ２０１５／１９９１３６）の７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メ

チル）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ，３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］－４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（６．０ｇ）に、トリフルオロ酢酸（３６ｍＬ）と水（１２ｍＬ）を順に加え、室温で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、標題化合物の粗体を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0951] （工程２）

（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－３－（４－アミノ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－（ヒドロキシメチル）シクロペンタン－１，２－ジオール

上記工程１で得られた化合物（４．４ｇ）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）溶液に、２８％アンモニア水（４０ｍＬ）を加え、９０℃で７２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［水／メタノール］で精製し、標題化合物（３．４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０７（１Ｈ，ｓ），７．５６（１Ｈ，ｓ），６．５７（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１９．２，８．６Ｈｚ），４．７９（１Ｈ，ｄ，　６．７Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），４．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），４．１５（１Ｈ，ｍ），３．７８（１Ｈ，ｍ），３．４５（２Ｈ，ｍ），２．１４（１Ｈ，ｍ），２．０３（１Ｈ，ｍ），１．４８（１Ｈ，ｍ）．

[0952] （工程３）

７－［（４ａＲ，６Ｒ，７Ｓ，７ａＲ）－２，２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－７－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ［ｄ］［１，３，２］ジオキサシリン－６－イル］－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程２で得られた化合物（３．３ｇ）を用いて、実施例１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４．６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：８．２７（１Ｈ，ｓ），７．００（１Ｈ，ｓ

），５．６９（１Ｈ，ｂｒｓ），４．９２（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．０，１．２Ｈｚ），４．３２（３Ｈ，ｍ），３．９８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），２．５８（１Ｈ，ｍ），２．２６（１Ｈ，ｍ），１．７４（１Ｈ，ｂｒｓ），１．４９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１２．５，８．６Ｈｚ），１．１３（９Ｈ，ｓ），１．０９（９Ｈ，ｓ），０．８６（９Ｈ，ｓ），０．０６（３Ｈ，ｓ），０．００（３Ｈ，ｓ）．

[0953] （工程４）

７－［（４ａＲ，６Ｒ，７Ｓ，７ａＲ）－２，２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－７－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ［ｄ］［１，３，２］ジオキサシリン－６－イル］－５－（３，３－ジエトキシプロパ－１－イン－１－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

上記工程３で得られた化合物（４．６ｇ）を用いて、実施例１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３．６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．３０（１Ｈ，ｓ），７．１５（１Ｈ，ｓ），５．６１（１Ｈ，ｂｒｓ），５．５５（１Ｈ，ｓ），４．９０（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝９．０，１．２Ｈｚ），４．３２（３Ｈ，ｍ），３．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．８６（２Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｍ），２．５８（１Ｈ，ｍ），２．２８（１Ｈ，ｍ），１．６８（１Ｈ，ｓ），１．４８（１Ｈ，ｍ），１．３２（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），１．１３（９Ｈ，ｓ），１．０９（９Ｈ，ｓ），０．８６（９Ｈ，ｓ），０．０５（３Ｈ，ｓ），０．０４（３Ｈ，ｓ）．

[0954] （工程５）

２－［（４ａＲ，６Ｒ，７Ｓ，７ａＲ）－２，２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－７－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ［ｄ］［１，３，２］ジオキサシリン－６－イル］－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程４で得られた化合物（３．６０ｇ）を用いて、実施例１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．４４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．１８（１Ｈ，ｓ），６．６６（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｂｒｓ），４．９４（１Ｈ，ｍ），４．３６－４．２５（３Ｈ，ｍ），３．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．５７（２Ｈ，ｍ），２．９３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），２．５８（１Ｈ，ｍ），２．２７（１Ｈ，ｍ），２．０９（１Ｈ，ｍ），１．４６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１２．５，８．６Ｈｚ），１．２９（１Ｈ，ｍ），１．１２（９Ｈ，ｓ），１．０８（９Ｈ，ｓ），０．８６（９Ｈ，ｓ），０．０４（３Ｈ，ｓ），０．０３（３Ｈ，ｓ）．

[0955]（工程６）

｛２－［（４ａＲ，６Ｒ，７Ｓ，７ａＲ）－２，２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－７－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ［ｄ］［１，３，２］ジオキサシリン－６－イル］－２，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－６－イル｝（フェニル）メタノン

上記工程５で得られた化合物（２．４４ｇ）を用いて、実施例１工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．０１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．１２（１Ｈ，ｓ），７．４２－７．２５（５Ｈ，ｍ），６．９７（１Ｈ，ｓ），５．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），４．４４（１Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，４．９Ｈｚ），４．３３－４．２３（３Ｈ，ｍ），４．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．０６（２Ｈ，ｍ），２．６０（１Ｈ，ｍ），２．２９（３Ｈ，ｍ），１．５７（１Ｈ，ｍ），１．１４（９Ｈ，ｓ），１．１０（９Ｈ，ｓ），０．８４（９Ｈ，ｓ），０．０６（３Ｈ，ｓ），０．０５（３Ｈ，ｓ）．

[0956] （工程７）

｛２－［（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－ヒドロキシシクロペンチル］－２，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－６－イル｝（フェニル）メタノン

上記工程６で得られた化合物（２．０１ｇ）を用いて、実施例１工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．１３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０３（１Ｈ，ｓ），７．４９（２Ｈ，ｍ），７．３８－７．１９（１３Ｈ，ｍ），７．０２（１Ｈ，ｓ），６．８３（４Ｈ，ｍ），５．０７（１Ｈ，ｍ），４．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．１Ｈｚ），４．２９（２Ｈ，ｍ），３．９９（１Ｈ，ｍ），３．７９（６Ｈ，ｓ），３．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．４，３．９Ｈｚ），３．２２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．１Ｈｚ），２．９７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），２．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），２．３７－２．１８（５Ｈ，ｍ），０．７３　（９Ｈ，ｓ），－０．１８（３Ｈ，ｓ），－０．４７（３Ｈ，ｓ）．

[0957] （工程８）

（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－３－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロペンチル　４－オキソペンタノエート

レブリン酸（２．９６ｇ）のテトロヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボジイミド（２．６３ｇ）を加え、室温で１２時間攪拌した。析出物を濾去した後、濾液を減圧濃縮した。残留物のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に、上記工程７で得られた化合物（２．１０ｇ）と４－ジメチルアミノピリジン（１５５ｍｇ）を加え、室温で１時間攪拌し

た。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（２．３５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０２（１Ｈ，ｓ），７．４９（２Ｈ，ｍ），７．４０－７．１９（１３Ｈ，ｍ），７．０４（１Ｈ，ｓ），６．８４（４Ｈ，ｍ），５．２６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，２．０Ｈｚ），５．０６（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．９Ｈｚ），４．２８（２Ｈ，ｍ），３．７９（６Ｈ，ｓ），３．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．７Ｈｚ），３．１９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．４，３．９Ｈｚ），３．００－１．８５（１４Ｈ，ｍ），０．６４（９Ｈ，ｓ），－０．１３（３Ｈ，ｓ），－０．４５（３Ｈ，ｓ）．

[0958] （工程９）

（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－３－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－５－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル－４－オキソペンタノエート

上記工程８で得られた化合物（２．３５ｇ）のジクロロメタン（２５ｍＬ）溶液に、水（０．２４ｍＬ）とジクロロ酢酸（１．０５ｍＬ）のジクロロメタン（２５ｍＬ）溶液を順に加え、室温で１時間攪拌した。反応液にメタノール（１．０ｍＬ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．１５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０５（１Ｈ，ｓ），７．３８－７．１７（５Ｈ，ｍ），７．０４（１Ｈ，ｓ），５．１９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．５

，１．４Ｈｚ），４．８２－４．６９（２Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．５，７．４Ｈｚ），４．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．１５－４．０８（１Ｈ，ｍ），３．８３（１Ｈ，ｍ），３．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．１１－２．９５（２Ｈ，ｍ），２．９０－２．５１（４Ｈ，ｍ），２．４７－２．３２（２Ｈ，ｍ），２．３２－２．１１（３Ｈ．ｍ），２．２２（３Ｈ，ｓ），０．６８（９Ｈ，ｓ），－０．１６（３Ｈ，ｓ），－０．５０（３Ｈ，ｓ）．

[0959] （工程１０）

Ｎ－ベンゾイル－２’－Ｏ－［（｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－［（４－オキソペンタノイル）オキシ］シクロペンチル｝メトキシ）（２－シアノエトキシ）ホスホロチオイル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］アデノシン

上記工程９で得られた化合物（５５０ｍｇ）のアセトニトリル（１２ｍＬ）溶液に、モレキュラーシーブス３Ａ，１／１６（５００ｍｇ）とＮ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン（１．２３ｇ）を加え、室温で１５分攪拌した。反応液に４，５－ジシアノイミダゾールを加えて１時間攪拌後、３Ｈ－１，２－ベンゾチオール－３－オン　１，１－ジオキシド（３５５ｍｇ）を加え、更に１時間攪拌した。反応液からモレキュラーシーブス３Ａを濾去し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．１７ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0960]（工程１１）

Ｎ－ベンゾイル－２’－Ｏ－［｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メトキシ｝（２－シアノエトキシ）ホスホロチオイル］－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］アデノシン

上記工程１０で得られた化合物（１．２２ｇ）のアセトニトリル（２．０ｍＬ）溶液に、ヒドラジン一水和物（０．２５ｍＬ）の酢酸（５．０ｍＬ）－ピリジン（７．５ｍＬ）混合溶液を加え、室温で３０分攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（７７０ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0961]（工程１２）

Ｎ－ベンゾイル－２’－Ｏ－［｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－｛［ヒドロキシ（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］オキシ｝シクロペンチル］メトキシ｝（２－シアノエトキシ）ホスホロチオイル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］アデノシン

上記工程１１で得られた化合物（７７０ｍｇ）のピリジン（８．０ｍＬ）溶液に、亜リン酸ジフェニル（０．６１ｍＬ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に水（２０ｍＬ）、アセトニトリル（８．０　ｍＬ）、及び酢酸

トリエチルアンモニウム水溶液（２Ｍ，１．６ｍＬ）を加え、１時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残留物のジクロロメタン（５．０ｍＬ）溶液に、水（０．０９６ｍＬ）とジクロロ酢酸（０．２２ｍＬ）のジクロロメタン（５．０ｍＬ）溶液を順に加え、３０分間攪拌した。ピリジン（０．４３ｍＬ）を加えて反応を停止した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（４００ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0962]（工程１３）

Ｎ－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｓ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンデカヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－シクロペンタ［ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－６－イル｝ベンズアミド

上記工程１２で得られた化合物（４００ｍｇ）を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３００ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0963]（工程１４）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｓ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）デカヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－シクロペ

ンタ［Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１３で得られた化合物（３００ｍｇ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液に、２８％アンモニア水（１０ｍＬ）を加え、室温で１２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物にトリエチルアミン三フッ化水素酸塩（３．０ｍＬ）を加え、４５℃で２時間攪拌した。氷冷した１Ｍ炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液（１８ｍＬ）－トリエチルアミン（６．０ｍＬ）混合溶液に反応液を滴下して反応を停止した。反応液を減圧濃縮後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１とジアステレオマー２をそれぞれトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物のジアステレオマー１（４５．６ｍｇ）とジアステレオマー２（１２．６ｍｇ）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６９（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．３８（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝９．７．２．７Ｈｚ），４．９９（２Ｈ，ｍ），４．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．２，４．９Ｈｚ），４．３６（１Ｈ，ｍ），４．２９（１Ｈ，ｍ），４．１９（１Ｈ，ｍ），３．９９（１Ｈ，ｍ），３．８９（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝９．９Ｈｚ），３．４７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），２．８０（２Ｈ．ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），２．７２（１Ｈ，ｍ），２．３７（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１６．４，６．７Ｈｚ），１．９４（２Ｈ，ｍ），１．６１（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１６．４，６．７Ｈｚ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．３（ｓ），５４．０（ｓ）．

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

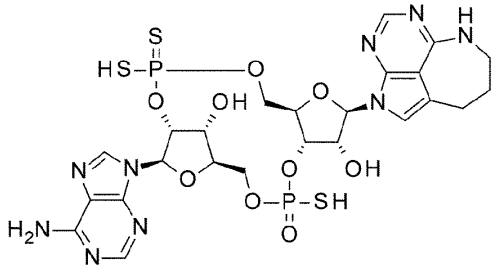
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７４（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），７．９５（１Ｈ，ｓ），７．０９（１Ｈ，ｓ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），５．４４（１Ｈ，ｍ），５．２４（１Ｈ，ｍ），５．０６（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），４．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．３Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），４．３４－４．２１（３Ｈ，ｍ），３．９４（１Ｈ，ｍ），３．７４（１Ｈ，ｍ），３．４７（２Ｈ，ｍ），２．８５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），２．５４（１Ｈ，ｍ），２．４５（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１７．１，６．７Ｈｚ），１．９５（２Ｈ，ｍ），１．３８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１４．６，８．３，５．０Ｈｚ）.

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：６２．７（ｓ），６０．１（ｓ）.

[0964] 実施例５７：ＣＤＮ４７の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）－１０－スルファニリデン－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－オン

[0965] [化206]

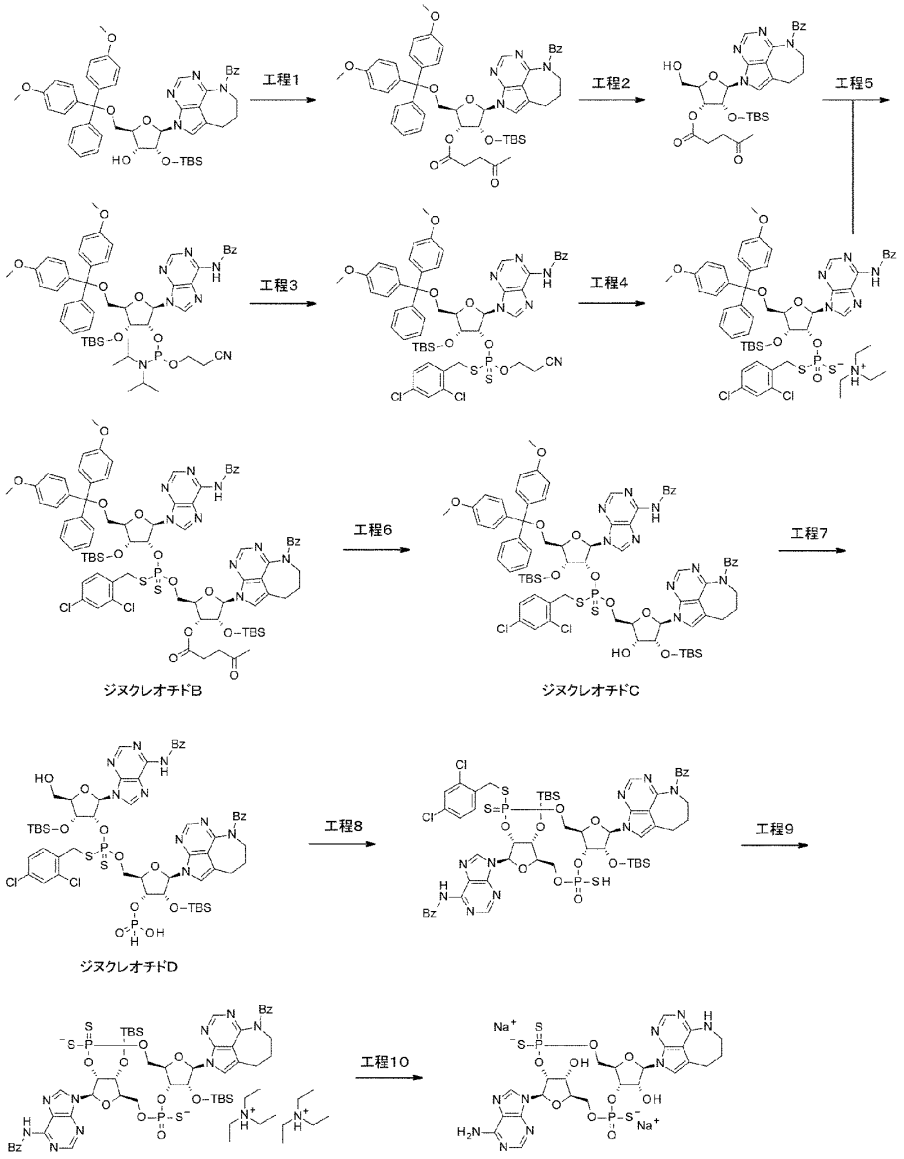


47

47a（ジアステレオマー1）

[0966] ［合成スキーム］

[0967] [化207]



[0968] （工程１）

６－ベンゾイル－２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－（４－オキソペンタノイル）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズ

レン

実施例１工程５で得られた化合物を用いて、実施例５６工程８と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０８（１Ｈ，ｓ），７．４８－７．１９（１５Ｈ，ｍ），６．３７（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，２．３Ｈｚ），４．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．７，５．１Ｈｚ），４．３７－４．００（３Ｈ，ｍ），３．８０（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．６９（１Ｈ，ｍ），３．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．７Ｈｚ），３．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．７Ｈｚ），２．９０－２．５７（６Ｈ，ｍ），２．２０（３Ｈ，ｓ），２．２０－２．１１（２Ｈ，ｍ），０．６９（９Ｈ，ｓ），－０．０３（３Ｈ，ｓ），－０．２９（３Ｈ，ｓ）．

[0969] （工程２）

６－ベンゾイル－２－｛２－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－３－Ｏ－（４－オキソペンタノイル）－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程１で得られた化合物（２．８ｇ）を用いて、実施例５６工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．７４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．０６（１Ｈ，ｓ），７．３８－７．２０（５Ｈ，ｍ），７．０４（１Ｈ，ｓ），６．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，１．６Ｈｚ），５．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），５．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），５．１６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，５．１Ｈｚ），４．４０（１Ｈ，ｍ），４．２９（１Ｈ，ｓ），４．１７（１Ｈ，ｍ），３．９１（１Ｈ，ｍ），３．７５（１Ｈ，ｍ），３．０２（２Ｈ，ｍ），２．９０－２．６０（４Ｈ，ｍ），２．３０－２．１４（２Ｈ，ｍ），２，２２（３Ｈ，ｓ），０．６８（９Ｈ，ｓ），－０．１５（３Ｈ，ｓ），－０．４６（３Ｈ，ｓ）．

[0970]（工程３）

Ｎ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－［（２－シアノエトキシ）｛［（２，４－ジクロロフェニル）メチル］スルファニル｝ホスホロチオイル］アデノシン

市販（ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ）のＮ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝アデノシン（３．７３ｇ）のアセトニトリル（３０ｍＬ）溶液に、モレキュラーシーブス３Ａ，１／１６（１．０ｇ）と２，４－ジクロロベンジルメルカプタン（１．８ｍＬ）を加え、室温で１０分間攪拌した。反応液にイミダゾール過塩素酸塩（３．１８ｇ）を加えて２．５時間攪拌後、硫黄（２４２ｍｇ）を加え、更に１時間攪拌した。反応液からモレキュラーシーブス３Ａを濾去し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（２．７３ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．８９（１Ｈ，ｓ），８．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．３２（０．５Ｈ　ｓ），８．２６（０．５Ｈ，ｓ），８．０２（２Ｈ，ｍ），７．６４－７．６１（１５Ｈ，ｍ），６．８２（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０），６．４５（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．３８（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），５．８８（０．５Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１４．２，６．６，４．８Ｈｚ），５．７４（０．５Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１４．４，６．４，４．８Ｈｚ），４．７５（０．５Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．７，２．７Ｈｚ），４．６４（０．５Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．７，２．３Ｈｚ），４．２２－３．８２（５Ｈ，ｍ），３．７８（６Ｈ，ｓ），３．５８－３

．５３（２Ｈ，ｍ），３．３４－３．２９（２Ｈ，ｍ），２，５７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．４８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），０．９０（４．５Ｈ，ｓ），０．８８（４．５Ｈ，ｓ），０．１６（１．５Ｈ，ｓ），０．１１（１．５Ｈ，ｓ），０．０７（１．５Ｈ，ｓ），０．０４（１．５Ｈ，ｓ）．

[0971]（工程４）

Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム　Ｎ－ベンゾイル－５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－［｛［（２，４－ジクロロフェニル）メチル］スルファニル｝（スルフィド）ホスホリル］アデノシン

上記工程３で得られた化合物（２．６６ｇ）のアセトニトリル（３０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（３０ｍＬ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をＤＩＯＬシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（２．５ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[0972]（工程５）

ジヌクレオチドＢ

上記工程４で得られた化合物（２．５ｇ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、モレキュラーシーブス４Ａ，１／１６（１．０ｇ）、上記工程２で得られた化合物（９３０ｍｇ）、及び１－メチルイミダゾール（１．１８ｍＬ）を順に加え、室温で２０分間攪拌した。反応液に２，４，６－トリイソプロピルベンゼルスルホニルクロリド（９０５ｍｇ）を加え、更に４時間攪拌した。反応液からモレキュラーシーブス４Ａを濾去し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．０４ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0973]（工程６）

ジヌクレオチドＣ

上記工程５で得られた化合物（１．０４ｇ）を用いて、実施例５６工程１１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（８２０ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0974]（工程７）

ジヌクレオチドＤ

上記工程６で得られた化合物（８２０ｍｇ）を用いて、実施例５６工程１２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４４０ｍｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

[0975]（工程８）

Ｎ－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－｛［（２，４－ジクロロフェニル）メチル］スルファニル｝－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－６－イル｝ベンズアミド

上記工程７で得られた化合物（４４０ｍｇ）を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（３６０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0976]（工程９）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－ベンズアミド－９Ｈ

－プリン－９－イル）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－オキソ－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程８で得られた化合物（３６０ｍｇ）のジメチルスルホキシド溶液に、１－ドデカンチオール（４３４ｍｇ）と１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（０．４０ｍＬ）を加え、室温で６時間攪拌した。反応液をそのままＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物（１３０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ．

[0977]（工程１０）

ジナトリウム （２Ｓ，５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２－オキソ－１０－スルファニリデン－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程９で得られた化合物（１３０ｍｇ）を用いて、実施例５６工程１４と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

得られたトリエチルアミン塩を実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩

への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（６２．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７０（１Ｈ，ｓ），８．０７（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．２５（１Ｈ，ｓ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），５．５２（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１４．１，５．２Ｈｚ），５．３６（１Ｈ，ｍ），４．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．７，４．５Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），４．３７－４．２６（３Ｈ，ｍ），４．２１（１Ｈ，ｍ），３．９６（１Ｈ，ｍ），３．８４（１Ｈ，ｍ），３．５０（２Ｈ，ｍ），２．８１（２Ｈ，ｍ），１．９３（２Ｈ，ｍ）．

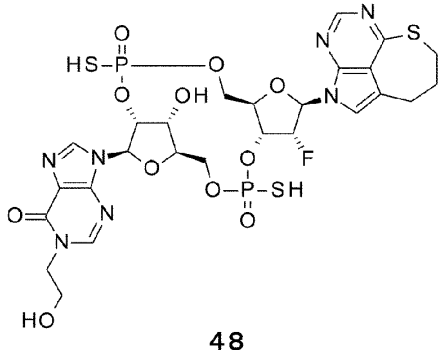
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：１１９．８（ｓ），５９．４（ｓ）．

[0978] 実施例５８：ＣＤＮ４８の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ビス（スルファニル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[0979]

[化208]

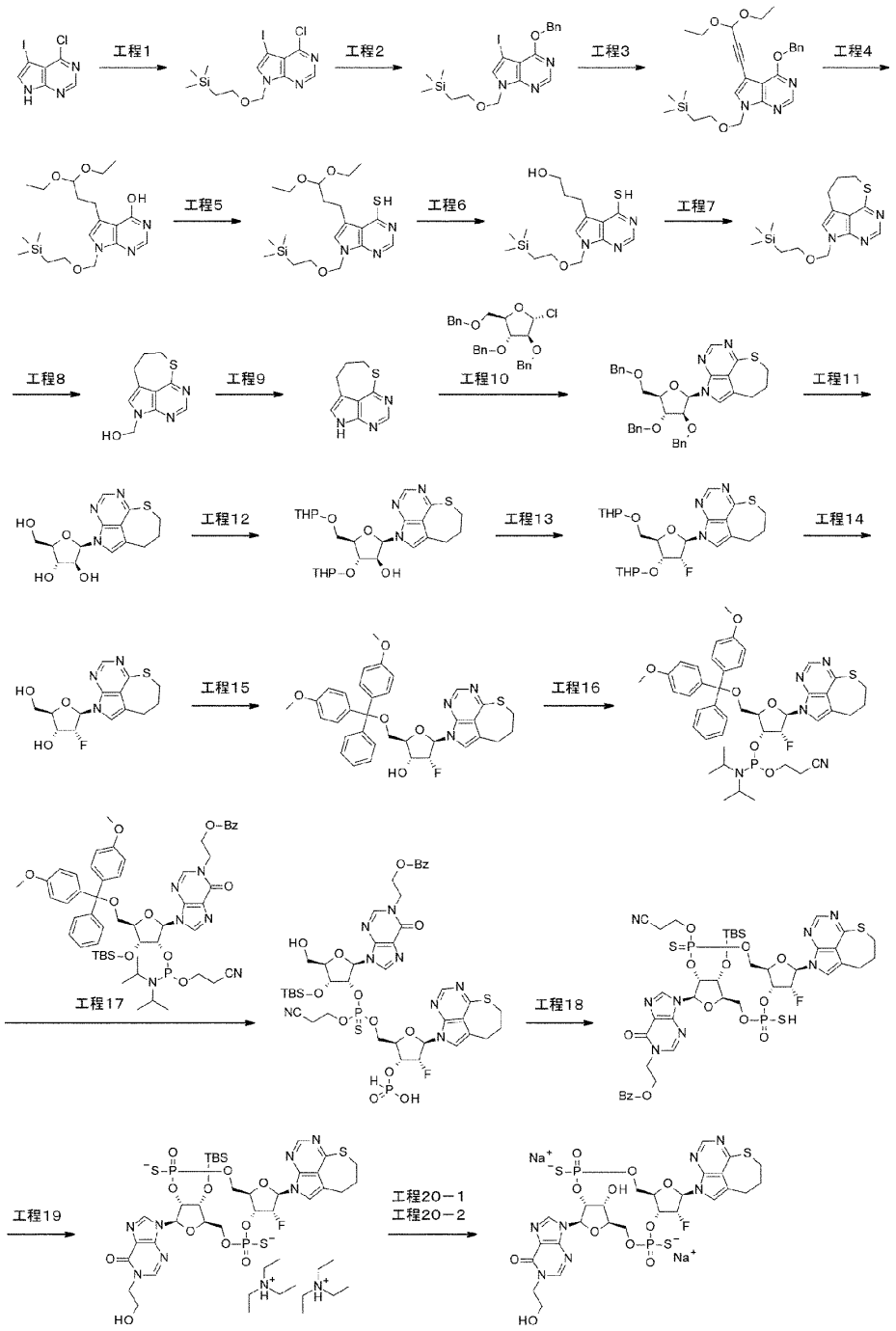


48
48a（ジアステレオマー1）
48b（ジアステレオマー2）

[0980] ［合成スキーム］

[0981]

[化209]



[0982] （工程１）

４－クロロ－５－ヨード－７－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メ

チル｝－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

市販（ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ）の４－クロロ－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（７３．８ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（１０ｍＬ）溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム（ミネラルオイルを４５％含有）（１３．３ｇ）を加え、室温まで昇温しながら４０分間攪拌した。再度氷冷し、［２－（クロロメトキシ）エチル］（トリメチル）シラン（５１．０ｍＬ）を１０分間かけて加えた後、同温度で３０分間攪拌した。大部分が固化した反応液に水（２６０ｍＬ）を少しずつ加えて反応を停止した。固体を濾取し、水（１５００ｍＬ）とヘキサン（６００ｍＬ）で洗浄後、減圧下４０℃で乾燥し、標題化合物（９７．６３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．６４（１Ｈ，ｓ），７．５４（１Ｈ，ｓ），５．６１（２Ｈ，ｓ），３．５２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），０．９２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），－０．０４（９Ｈ，ｓ）．

[0983] （工程２）

４－（ベンジルオキシ）－５－ヨード－７－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

ベンジルアルコール（２７ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（１７０ｍＬ）溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム（ミネラルオイルを４５％含有）（１２ｇ）を加え、室温まで昇温しながら４０分間攪拌した。再度氷冷し、上記工程１で得られた化合物（９７．６３ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（３６０ｍＬ）懸濁液を４０分間かけて加え、同温度で３５分間攪拌した。反応液に氷片と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルの二層に注ぎ、酢酸エチル：トルエン（９：１）で抽出した。有機層を水と飽和食塩水で２回ずつ洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１０７．７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．４７（１Ｈ，ｓ），７．６１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．４１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．３６－７．３０（１Ｈ，ｍ），７．３０（１Ｈ，ｓ），５．６５（２Ｈ，ｓ），５．５７（２Ｈ，ｓ），３．５２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），０．９１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），－０．０５（９Ｈ，ｓ）．

[0984] （工程３）

４－（ベンジルオキシ）－５－（３，３－ジエトキシプロパ－１－イン－１－イル）－７－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

上記工程２で得られた化合物（１１３．４ｇ）のアセトニトリル（１０００ｍＬ）－トリエチルアミン（９８ｍＬ）混合溶液に、窒素雰囲気下、室温でヨウ化銅（４．４９ｇ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）（８．１７ｇ）、及び３，３－ジエトキシプロパ－１－イン（１０４ｍＬ）を加え、同温度で４．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に酢酸エチルとヘキサンを加え、析出した固体を濾去した。固体を酢酸エチル：ヘキサン（１：１）の混合液で洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１４５．５ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[0985] （工程４）

５－（３，３－ジエトキシプロピル）－７－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オール

上記工程３で得られた化合物（１４５．５ｇ）のエタノール（９００ｍＬ）溶液に、１０％パラジウム炭素触媒（Ｍ）ｗｅｔ（５０．２ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で５時間攪拌した。反応液にジクロロメタン（５００ｍＬ）を加え、セライトで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で２回精製し、

標題化合物（５９．６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１８（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$，３９４［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１１．２３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．８５（１Ｈ，ｓ），６．７９（１Ｈ，ｓ），５．４７（２Ｈ，ｓ），４．５８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．６９（２Ｈ，ｍ），３．５７－３．４９（４Ｈ，ｍ），２．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．０７（２Ｈ，ｍ），１．２３（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），０．９１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），－０．０４（９Ｈ，ｓ）．

[0986]（工程５）

５－（３，３－ジエトキシプロピル）－７－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－チオール

上記工程４で得られた化合物（５９．６ｇ）の脱水ジクロロメタン（３００ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下、２，６－ルチジン（４２ｍＬ）を加えた。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（３１ｍＬ）を－２０℃で２０分間かけて滴下し、同温度で２０分間攪拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５００ｍＬ）と一硫化水素ナトリウムｎ水和物（３３．５ｇ）を氷冷下で加え、室温まで昇温した後、２．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、低沸点成分を留去した。残留物を酢酸エチルと氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液の二層に注ぎ、酢酸エチル：トルエン（９：１）の混合液で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で１回、飽和食塩水で２回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物と２，６－ルチジンの混合物を得た。得られた混合物を酢酸エチルと１規定塩酸の二層に注ぎ、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和食塩水で３回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮し、標題化合物（５７．６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

^{1}H－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１１．６９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），６．９６（１Ｈ，ｓ），５．４９（２Ｈ，ｓ），４．６１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．７１（２Ｈ，ｍ），３．５５（２Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），３．１４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．０８（２Ｈ，ｍ），１．２３（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），０．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），－０．０４（９Ｈ，ｓ）．

[0987] （工程６）

３－（４－スルファニル－７－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）プロパン－１－オール

上記工程５で得られた化合物（３１．６２ｇ）を８０％酢酸水溶液（３００ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間攪拌した。原料の消失を確認後、氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム（１．４５ｇ）を少量ずつ注意深く加え、同温度で３０分間攪拌した。次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（２４．４ｇ）を１５分間かけて加え、同温度で１．５時間攪拌した。反応液を５分の１程度の量まで減圧濃縮した。残留物に炭酸水素ナトリウム（固体）を注意深く加えてある程度中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１７．９３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

^{1}H－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１１．９２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．９５（１Ｈ，ｓ），７．０１（１Ｈ，ｓ），５．５１（２Ｈ，ｓ），３．７０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．５０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），３．２３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．３３（１Ｈ，ｂｒｓ），１．９９（２Ｈ，ｍ），０．９１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），－０．０４（９Ｈ，ｓ）．

[0988]（工程７）

２－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程６で得られた化合物（３１．３１ｇ）の脱水テトラヒドロフラン（６００ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下、０℃でトリフェニルホスフィン（２５．４ｇ）とジイソプロピルアゾジカルボキシラート（２１．８ｇ）を加え、同温度で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／酢酸エチル］及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で順に精製し、標題化合物（３５．９３ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５７（１Ｈ，ｓ），７．０８（１Ｈ，ｓ），５．５８（２Ｈ，ｓ），３．５２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），３．１７（２Ｈ，ｍ），３．０６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），２．３６（２Ｈ，ｍ），０．９２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），－０．０５（９Ｈ，ｓ）．

[0989]（工程８）

（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）メタノール

上記工程７で得られた化合物（３５．９３ｇ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）溶液に、室温でトリフルオロ酢酸（１５０ｍＬ）を加え、同温度で１．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンで４回共沸した。残留物にジクロロメタン：ヘキサン（１：２）の混合液を加え、析出した固体を濾取した（固体１）。濾液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール］で精製し、固体２を得た。固体１と固体２を併せて、標題化合物（２０．１３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．６０（１Ｈ，ｓ），７．１９（１Ｈ，ｓ），５．７１（２Ｈ，ｓ），３．２１（２Ｈ，ｍ），３．０７（２Ｈ，ｍ），２．３８（２Ｈ，ｍ）．（観測可能なピークのみ記載）

[0990]（工程９）

２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程８で得られた化合物（２０．１３ｇ）のメタノール（２５０ｍＬ）懸濁液に、２８％アンモニア水溶液（１５０ｍＬ）を加え、室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧下で半分程度の量まで濃縮した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄し、固体１を得た。濾液を減圧濃縮し、同様の操作で固体２を得た。濾液をシリカゲルに塗した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製した。目的物を含むフラクションを減圧濃縮し、エタノールでスラリー洗浄後、固体を濾取した（固体３）。固体１、固体２、及び固体３を併せて、標題化合物（１２．３６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１０．５３（１Ｈ，ｂｒｓ），８．５７（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），３．１８（２Ｈ，ｍ），３．０８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），２．３７（２Ｈ，ｍ）．

[0991]（工程１０）

２－（２，３，５－トリ－Ｏ－ベンジル－β－Ｄ－アラビノフラノシル）－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程９で得られた化合物（１３．４７ｇ）の脱水アセトニトリル（３５０ｍＬ）懸濁液に、窒素雰囲気下、粉末状の水酸化カリウム（１０．３ｇ）とトリス［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］アミン（１．１３ｍＬ）を加え、室温で１．５時間攪拌した。氷冷下、文献既知（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９７６，１９，６，８１４－８１６）の２，３，５－トリ－Ｏ－

ベンジル－α－Ｄ－アラビノフラノシルクロリド（４０．２ｇ）のアセトニトリル（１００ｍＬ）溶液を少しずつ加えた後、室温まで昇温して４時間攪拌した。不溶物を濾去し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で２回精製し、標題化合物（２６．１９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５１（１Ｈ，ｓ），７．３７－７．１７（１４Ｈ，ｍ），６．８６（２Ｈ，ｍ），６．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），４．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），４．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），４．３６－４．３３（２Ｈ，ｍ），４．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），４．１４－４．０８（２Ｈ，ｍ），３．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，３．９Ｈｚ），３．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．５，４．１Ｈｚ），３．１３（２Ｈ，ｍ），２．８１（２Ｈ，ｍ），２．２７（２Ｈ，ｍ）．

[0992]（工程１１）

２－β－Ｄ－アラビノフラノシル－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程１０で得られた化合物（２６．１９ｇ）の脱水ジクロロメタン（３００ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下、－７８℃で三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液（１Ｍ，２００ｍＬ）を加え、同温度で２時間攪拌した後、０℃まで昇温して更に４時間攪拌した。反応液を再度－７８℃まで冷却し、メタノール（８０ｍＬ）のジクロロメタン（１６０ｍＬ）溶液を加え、室温まで昇温しながら３０分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、エタノールで２回共沸した。残留物にエタノール（２００ｍＬ）とジエチルエーテル（１００ｍＬ）を加えてスラリー状にし、固体を濾取した（固体１）。濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製した。目的物を含むフラクションを減圧濃縮後、エタノールを

加えてスラリー状にし、固体を濾取した（固体２）。固体１と固体２を併せて標題化合物（１３．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７３（１Ｈ，ｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ），６．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），４．３２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），４．２５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），３．９７（１Ｈ，ｍ），３．９０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．０，３．２Ｈｚ），３．８５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．６Ｈｚ），３．５３（２Ｈ，ｍ），３．１７（２Ｈ，ｍ），２．４３（２Ｈ，ｍ）．

[0993]（工程１２）

２－［３，５－ビス－Ｏ－（オキサン－２－イル）－β－Ｄ－アラビノフラノシル］－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程１１で得られた化合物（１５．３５ｇ）の脱水ジメチルスルホキシド（１６０ｍＬ）溶液に、０℃で３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１７．２ｍＬ）とｐ－トルエンスルホン酸一水和物（９．０２ｇ）を加え、室温で３時間攪拌した。３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（８．６ｍＬ）を追加し、４５分間攪拌した後、直ぐにトリエチルアミン（１３ｍＬ）を加えて反応を停止した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の二層に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で１回、飽和食塩水で２回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１０．８１ｇ）を４種類のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：８．５４８（０．２Ｈ，ｓ），８．５４６（０．３Ｈ，ｓ），８．５４（０．３Ｈ，ｓ），８．５３（０．２Ｈ，ｓ），７．５４（０．２Ｈ，ｓ），７．５３（０．３Ｈ，ｓ），７．５１（０．２

Ｈ，ｓ），７．４４（０．３Ｈ，ｓ），６．７５（０．２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），６．７１（０．２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．５７（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），６．５６（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．８７－４．６９（２Ｈ，ｍ），４．５５－３．５４（１０Ｈ，ｍ），３．１８－３．１２（２Ｈ，ｍ），３．１０－２．９６（２Ｈ，ｍ），２．４０－２．３０（２Ｈ，ｍ），１．９２－１．５１（１２Ｈ，ｍ）．

[0994] （工程１３）

２－［２－デオキシ－２－フルオロ－３，５－ビス－Ｏ－（オキサン－２－イル）－β－Ｄ－リボフラノシル］－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程１２で得られた化合物（１０．８１ｇ）の脱水ジクロロメタン（１５０ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下、０℃でピリジン（５．３ｍＬ）とトリフルオロメタンスルホン酸無水物（５．６ｍＬ）を加え、同温度で１時間攪拌した。反応液に氷片を入れて反応を停止した後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の二層に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で２回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮し、トリフラートの粗体をアモルファスとして得た。得られたトリフラートの粗体を脱水テトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）に溶解し、氷冷下でフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（約１Ｍ，１５４ｍＬ）を少しずつ加え、同温度で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。反応液を半分程度の量まで減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液の二層に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で１回、飽和食塩水で２回洗浄した。水層を酢酸エチルで再度抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮し、標題化合物（４０．３７ｇ）の粗体を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

[0995]（工程１４）

２－（２－デオキシ－２－フルオロ－β－Ｄ－リボフラノシル）－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程１３で得られた化合物（４０．３７ｇ）のメタノール（４００ｍＬ）溶液にｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２．０９ｇ）を加え、６０℃で４時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン（１６ｍＬ）を加えて反応を停止した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール］で精製した。目的物を含むフラクションをスラリー状になるまで減圧濃縮し、固体を濾取した。得られた固体をヘキサン／酢酸エチル（１：１）で洗浄し、固体１を得た。濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製し、固体２を得た。固体１と固体２を併せて標題化合物（５．３２ｇ）得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５１（１Ｈ，ｓ），７．０１（１Ｈ，ｓ），６．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．７，６．３Ｈｚ），５．９５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，２．０Ｈｚ），５．８７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝５２．７，６．３，４．９Ｈｚ），４．６９（１Ｈ，ｍ），４．３２（１Ｈ，ｂｒｓ），３．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），３．７７（１Ｈ，ｍ），３．１７（２Ｈ，ｍ），３．０４（２Ｈ，ｍ），２．４１－２．３１（３Ｈ，ｍ）．

[0996]（工程１５）

２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－デオキシ－２－フルオロ－β－Ｄ－リボフラノシル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程１４で得られた化合物（５．３２ｇ）を用いて、実施例１１工程１と同様の手法を用いて反応を行い、標題化合物（１０．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５４（１Ｈ，ｓ），７．４２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．３２－７．２１（８Ｈ，ｍ），６．８１（４Ｈ，ｍ），６．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．３，２．２Ｈｚ），５．３７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝５３．３，４．４，２．４Ｈｚ），４．７６（１Ｈ，ｍ），４．１６（１Ｈ，ｍ），３．７８９（３Ｈ，ｓ），３．７８６（３Ｈ，ｓ），３．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．４Ｈｚ），３．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，３．４Ｈｚ），３．１２（２Ｈ，ｍ），２．７６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），２．２７（２Ｈ，ｍ），２．１８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．９Ｈｚ）．

[0997]（工程１６）

２－（５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－２－デオキシ－２－フルオロ－β－Ｄ－リボフラノシル）－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程１５で得られた化合物（１０．１ｇ）を用いて、実施例１工程６と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１２．６ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝１：１）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．５３（１Ｈ，ｓ），７．４０（２Ｈ，ｍ），７．３４－７．１７（８Ｈ，ｍ），６．８４－６．７４（４Ｈ，ｍ），６．５３（０．５Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．３，２．２Ｈｚ），６．４８（０．５Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１．５Ｈｚ），５．５０－５．３１（１Ｈ，ｍ），４．９９（０．５Ｈ，ｍ），４．８５（０．５Ｈ，ｍ），４．３１－４．２６（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．７６（１Ｈ，ｍ），３．７９２（１．５Ｈ，ｓ），３．７８９（１．５Ｈ，ｓ），３．７７９（１．５Ｈ，ｓ），３．７７６（１．５Ｈ，ｓ），３．６７－３．５１（４Ｈ，ｍ），３．３４－３．３０（１Ｈ，ｍ），３．１３－３．１０（２Ｈ，ｍ），２．７６－２

．６９（２Ｈ，ｍ），２．６１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．３，２．４Ｈｚ），２．３９（１Ｈ，ｍ），２．２８－２．２１（２Ｈ，ｍ），１．１９－１．１５（９Ｈ，ｍ），１．０３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

[0998]（工程１７）

上記工程１６で得られた化合物（７４０ｍｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^5－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と実施例２２工程３で得られた化合物（９２４ｍｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0999]（工程１８）

２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－ｆｕｒｏ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル　ベンゾエート

上記工程１７で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５０２ｍｇ：不純物含有）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

[1000]（工程１９）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａ

Ｒ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１８で得られた化合物（５０２ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法を用いて反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（６７．８ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（６９．５ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1001]（工程２０－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程１９で得られた化合物（ジアステレオマー１）（６７．８ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、

以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：１０％－４５％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：２５％－７５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２１．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５５（１Ｈ，ｂｒｓ），８．４１（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５１（１Ｈ，ｓ），６．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ），６．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．５５－５．３４（２Ｈ，ｍ），５．３０－５．１７（１Ｈ，ｍ），４．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．５５－４．４７（１Ｈ，ｍ），４．４６－４．４０（１Ｈ，ｍ），４．３７－４．３０（２Ｈ，ｍ），４．２８－４．１６（２Ｈ，ｍ），４．０５－３．９９（１Ｈ，ｍ），３．９０－３．７０（３Ｈ，ｍ），３．２８－３．２０（１Ｈ，ｍ），３．１８－３．１０（１Ｈ，ｍ），２．９１－２．８２（１Ｈ，ｍ），２．７６－２．６４（１Ｈ，ｍ），２．３３－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．２１－２．０９（１Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．６（ｓ），５２．７（ｓ）．

[1002] （工程２０－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒ

ドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程１９で得られた化合物（ジアステレオマー２）（６９．５ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：１０％－４５％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：２５％－７５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１４．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

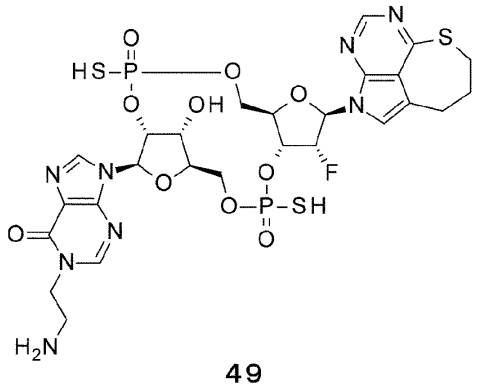
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６０（１Ｈ，ｓ），８．４１（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｓ），７．７２（１Ｈ，ｓ），６．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．６１－５．３３（３Ｈ，ｍ），４．５９－４．４９（２Ｈ，ｍ），４．４８－４．３９（２Ｈ，ｍ），４．３４－４．２７（１Ｈ，ｍ），４．２５－４．１６（１Ｈ，ｍ），４．１１－３．９９（３Ｈ，ｍ），３．８６－３．７５（２Ｈ，ｍ），３．２５－３．１１（２Ｈ，ｍ），３．０５－２．９０（２Ｈ，ｍ），２．３５－２．１７（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５９．１（ｓ），５７．９（ｓ）．

[1003] 実施例５９：ＣＤＮ４９の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[1004] [化210]

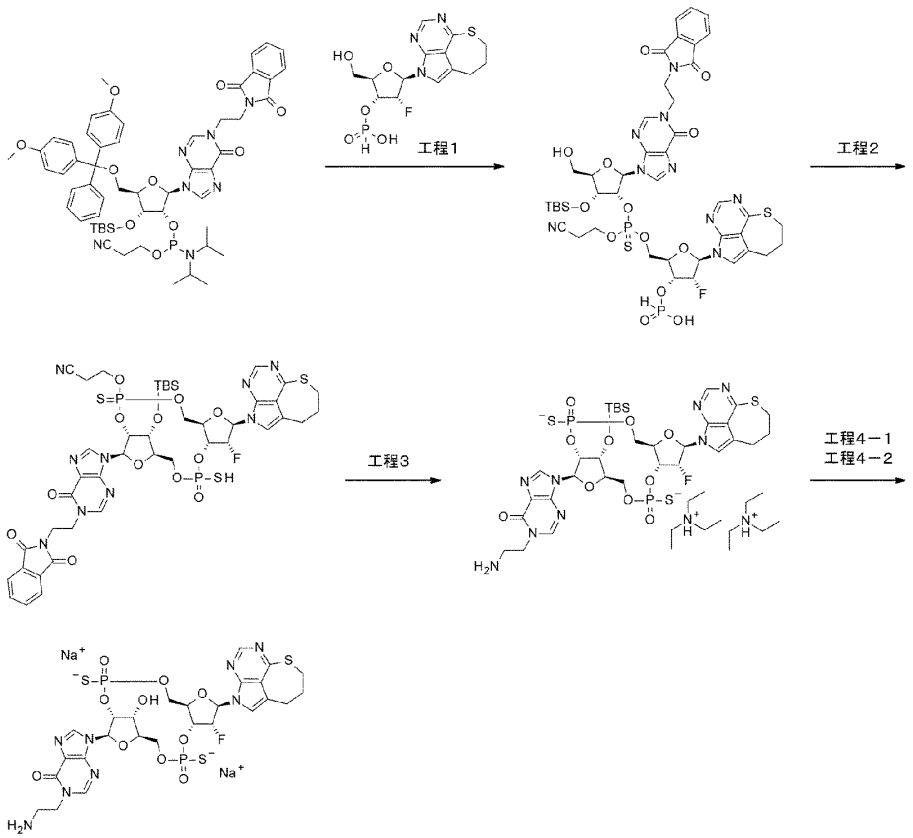


49
49a（ジアステレオマー1）
49b（ジアステレオマー2）

[1005] ［合成スキーム］

[1006]

[化211]



[1007]（工程１）

実施例５８工程１６で得られた化合物（１．８０ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ５－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と実施例４５工程３で得られた化合物（２．３０ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[1008]（工程２）

３－｛［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１４－

（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－７－｛１－［２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１５－フルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－１０－イル］オキシ｝プロパンニトリル

上記工程１で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．２２ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1009]（工程３）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程２で得られた化合物（１．２２ｇ）を用いて、実施例４５工程６と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（１０８ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１１１ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1010]（工程４－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程３で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１０８ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：１０％－５０％（０分－４０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４４．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５０（１Ｈ，ｓ），８．４２（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．５６（１Ｈ，ｓ），６．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），６．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），５．５７－

５．４０（２Ｈ，ｍ），５．３５－５．２２（１Ｈ，ｍ），４．７３－４．６７（１Ｈ，ｍ），４．５８－４．４９（１Ｈ，ｍ），４．４５－４．２６（４Ｈ，ｍ），４．２４－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．０５－３．９６（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．５１（１Ｈ，ｍ），３．２６－３．０６（４Ｈ，ｍ），２．９３－２．８２（１Ｈ，ｍ），２．７０－２．５１（１Ｈ，ｍ），２．２９－２．０７（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．５（ｓ），５２．９（ｓ）．

[1011]（工程４－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－［１－（２－アミノエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程３で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１１１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－２５％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：２０％－６０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４０．６ｍｇ）を

得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５７（１Ｈ，ｓ），８．４１（１Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｓ），７．７２（１Ｈ，ｓ），６．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．７，１．８Ｈｚ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６１－５．３４（３Ｈ，ｍ），４．５７－４．４８（２Ｈ，ｍ），４．４８－４．３８（２Ｈ，ｍ），４．３８－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．０８－３．９８（３Ｈ，ｍ），３．２９－３．２１（２Ｈ，ｍ），３．２０－３．１２（２Ｈ，ｍ），３．０２－２．９２（１Ｈ，ｍ），２．９２－２．８１（１Ｈ，ｍ），２．２９－２．１５（２Ｈ，ｍ）．

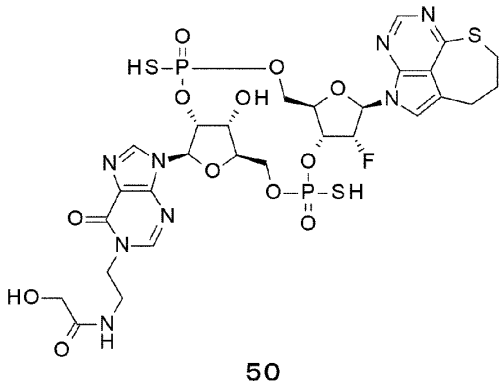
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．７（ｓ），５７．８（ｓ）．

[1012] 実施例６０：ＣＤＮ５０の合成

Ｎ－（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ビス（スルファニル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）－２－ヒドロキシアセトアミド

[1013]

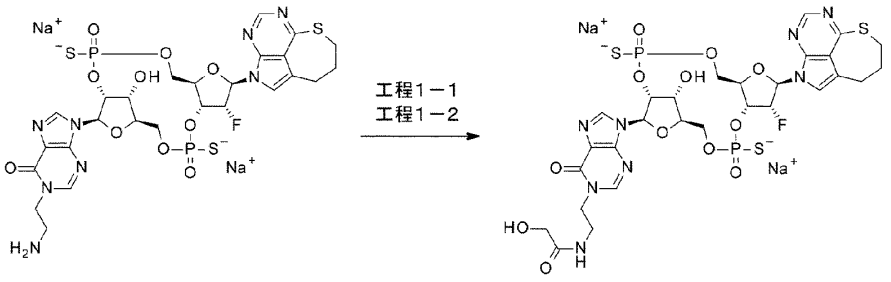
[化212]



50
50a （ジアステレオマー1）
50b （ジアステレオマー2）

[1014] ［合成スキーム］

[1015] [化213]



[1016] （工程１－１）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－｛１－［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

実施例５９工程４－１で得られた化合物（２０．０ｍｇ）を用いて、実施

例７工程１－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－３０％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１５．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．４３（１Ｈ，ｓ），８．４０（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６６（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５８（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），６．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．７３－５．６４（１Ｈ，ｍ），５．５９－５．４２（１Ｈ，ｍ），５．４２－５．２９（１Ｈ，ｍ），４．８０－４．７４（１Ｈ，ｍ），４．５３－４．２６（５Ｈ，ｍ），４．２１－４．１２（１Ｈ，ｍ），３．９９－３．９２（１Ｈ，ｍ），３．８３（２Ｈ，ｓ），３．６６－３．５６（１Ｈ，ｍ），３．４３－３．２６（２Ｈ，ｍ），３．２３－３．０６（２Ｈ，ｍ），２．８９－２．７９（１Ｈ，ｍ），２．４９－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．１５－２．０２（１Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．０（ｓ），５２．６（ｓ）．

[1017]（工程１－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－｛１－［２－（２－ヒドロキシアセトアミド）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ

^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

実施例５９工程４－２で得られた化合物（１０．０ｍｇ）を用いて、実施例７工程１－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：７％－２５％（０分－４０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（６．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．４６（１Ｈ，ｓ），８．４２（１Ｈ，ｓ），７．８４（１Ｈ，ｓ），７．７８（１Ｈ，ｓ），６．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），６．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．６９－５．３８（３Ｈ，ｍ），４．６０－４．５０（２Ｈ，ｍ），４．４８－４．３８（２Ｈ，ｍ），４．３１－４．２０（２Ｈ，ｍ），４．１０－３．９３（２Ｈ，ｍ），３．８７（２Ｈ，ｓ），３．７３－３．５７（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．２５－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．０１－２．９０（１Ｈ，ｍ），２．８３－２．７１（１Ｈ，ｍ），２．３０－２．１１（２Ｈ，ｍ）．

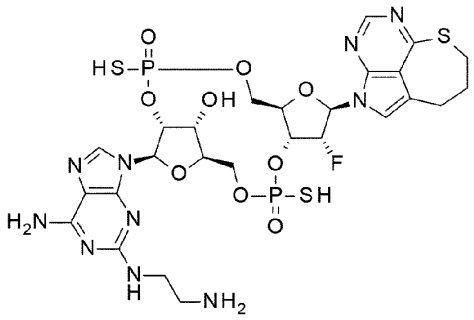
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．２（ｓ），５７．６（ｓ）．

[1018] 実施例６１：ＣＤＮ５１の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベ

ンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ビス（スルファニル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[1019] [化214]

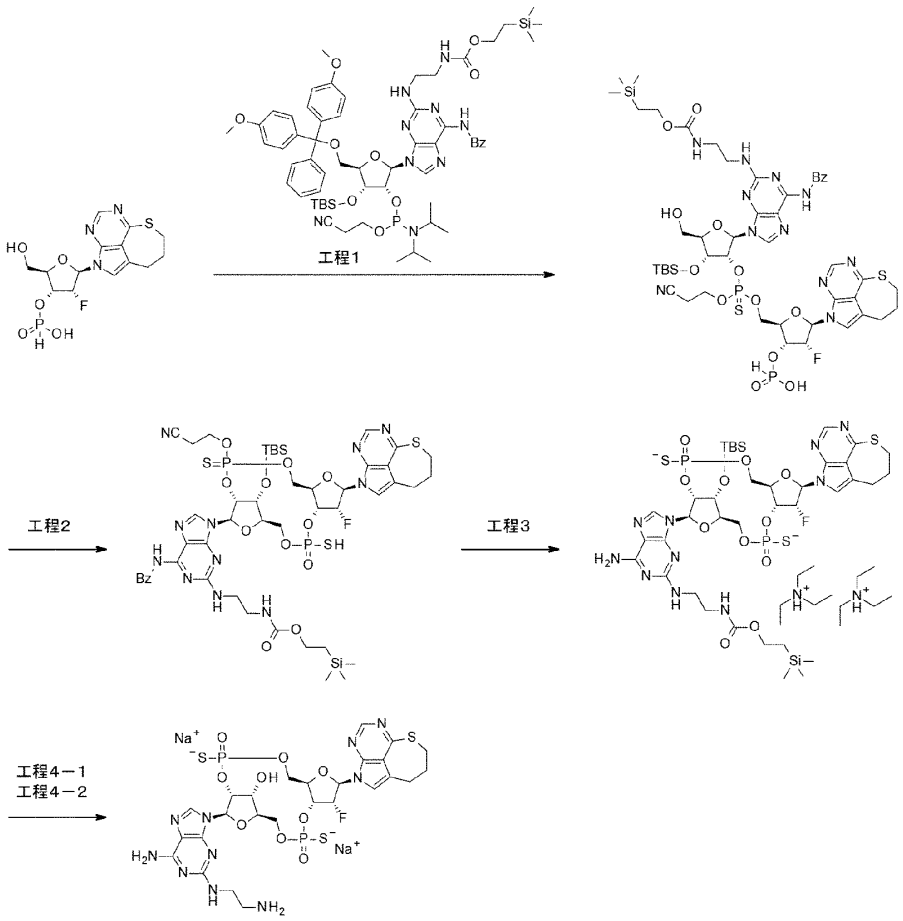


51
51a（ジアステレオマー1）
51b（ジアステレオマー2）

[1020] ［合成スキーム］

[1021]

[化215]



[1022]（工程１）

実施例５８工程１６で得られた化合物（１．８０ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ５－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－２，７，８，９－テトラヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と実施例４７工程６で得られた化合物（３．１０ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[1023]（工程２）

２－（トリメチルシリル）エチル　［２－（｛６－ベンズアミド－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］カルバメート

上記工程１で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．８３ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1024]（工程３）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－（６－アミノ－２－｛［２－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）エチル］アミノ｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程２で得られた混合物（１．８３ｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１５１ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（１０３ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1025]（工程４－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー１）

上記工程３で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１５１ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例４０工程５と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－３０％（０分－３０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１０．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３９（１Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５５（１Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），６．００－５．９２（１Ｈ，ｍ），５．８３－５．６５（１Ｈ，ｍ），５．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５２．０，３．６Ｈｚ），５．３４－５．２０（１Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．４９－４．３１

（５Ｈ，ｍ），４．１１－４．０７（１Ｈ，ｍ），３．２８－２．７２（８Ｈ，ｍ），２．２９－１．９９（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．３（ｓ），５２．３（ｓ）．

[1026]（工程４－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛６－アミノ－２－［（２－アミノエチル）アミノ］－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

（ジアステレオマー２）

上記工程３で得られた化合物（ジアステレオマー２）（１０３ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例４０工程５と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－３０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１２．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３９（１Ｈ，ｓ），７．９５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．８２（１Ｈ，ｓ），６．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），６．００－５．９５（１Ｈ，ｍ），５．９０－５．７１（１Ｈ，ｍ），５．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５１．７，３．３Ｈｚ），５．３８－５．２５（

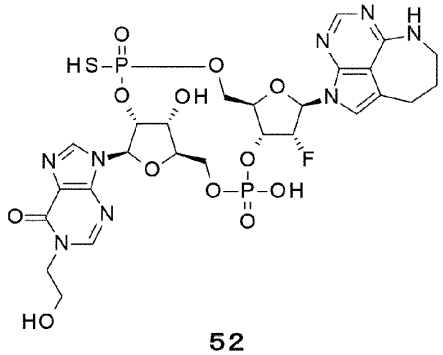
１Ｈ，ｍ），４．５３－４．３９（４Ｈ，ｍ），４．２８－４．１８（２Ｈ，ｍ），４．１０－４．０５（１Ｈ，ｍ），３．２７－２．５４（８Ｈ，ｍ），２．３４－２．１０（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５７．９（ｓ），５７．３（ｓ）．

[1027] 実施例６２：ＣＤＮ５２の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－２，１６－ジヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１０－スルファニル－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[1028] [化216]



52

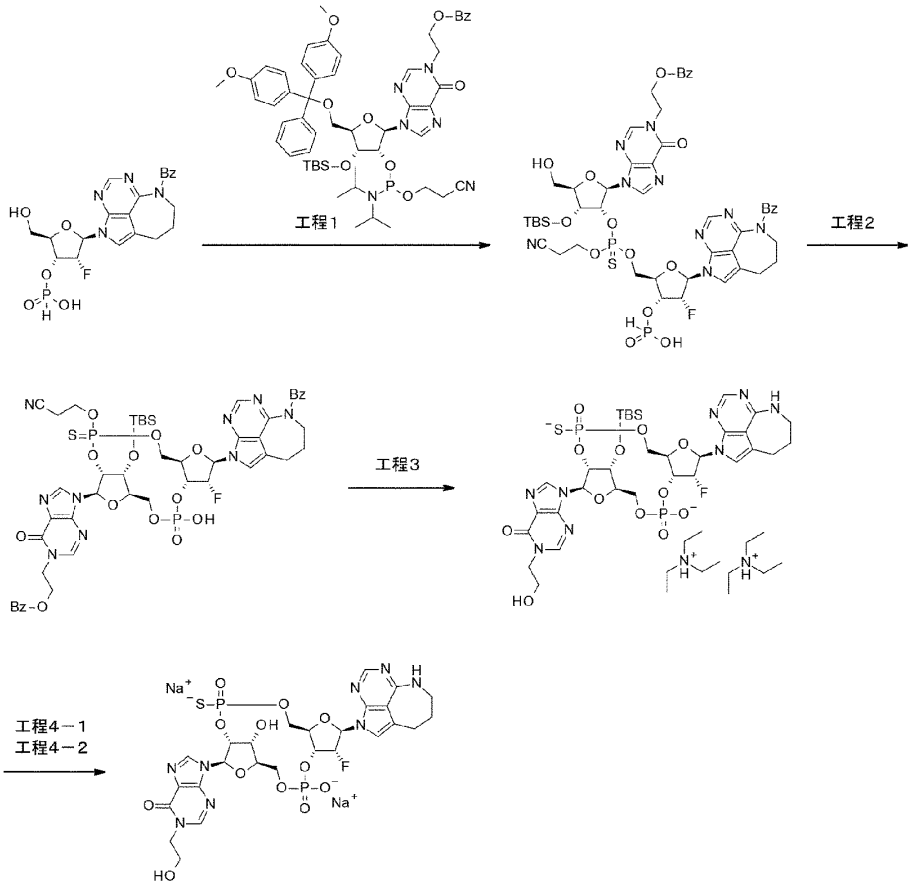
52a（ジアステレオマー1）

52b（ジアステレオマー2）

[1029] ［合成スキーム］

[1030]

[化217]



[1031]（工程１）

実施例４４工程８で得られた化合物（１．００ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^5－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と実施例２２工程３で得られた化合物（１．１３ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[1032]（工程２）

２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，

１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２－ヒドロキシ－２－オキソ－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－ｆｕｒｏ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル　ベンゾエート

上記工程１で得られた粗生成物のピリジン（３２．５ｍＬ）溶液を２５ｍＬ程度まで濃縮後、２－クロロ－５，５－ジメチル－１，３，２λ^{5}－ジオキサホスフィナン－２－オン（９４５ｍｇ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液にヨウ素（１．１１ｇ）を加え、１時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム（４．３０ｇ）の水溶液（１５０ｍＬ）に注ぎ、３０分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール］で精製し、標題化合物（６７１ｍｇ：不純物含有）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1033]（工程３）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１０－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－オラート

上記工程２で得られた化合物（６７１ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（５５．６ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（６５．７ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1034]（工程４－１）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１０－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－オラート

（ジアステレオマー１）

上記工程３で得られた化合物（ジアステレオマー１）（５５．６ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：５％－２５％（０分－３０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（１１．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５５（１Ｈ，ｍ），８．１５（１Ｈ，ｍ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），６．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．１Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．５０－５．２９（２Ｈ，ｍ），５．１６－５．０４（１Ｈ，ｍ），４．７４－４．６９（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．１８（６Ｈ，ｍ），４．１３－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．０２－３．９１（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．７４（２Ｈ，ｍ），３．５３－３．４３（２Ｈ，ｍ），２．８１－２．６３（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．８５（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５３．４（ｓ），－０．８６（ｓ）．

[1035]（工程４－２）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１０－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－オラート

（ジアステレオマー２）

上記工程３で得られた化合物（ジアステレオマー２）（６５．７ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３％－２０％（０分－３０分）］．

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム

塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（２３．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），６．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．３，　１．８Ｈｚ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５１－５．２２（３Ｈ，ｍ），４．５９－４．５５（１Ｈ，ｍ），４．４３－４．１７（５Ｈ，ｍ），４．１４－４．０１（３Ｈ，ｍ），３．８５－３．７８（２Ｈ，ｍ），３．５１－３．４４（２Ｈ，ｍ），２．９０－２．７５（２Ｈ，ｍ），１．９９－１．９０（２Ｈ，ｍ）．

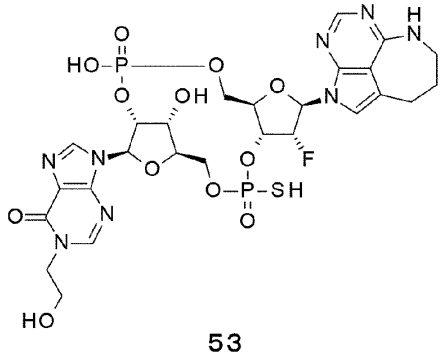
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５９．７（ｓ），－０．７５（ｓ）．

[1036] 実施例６３：ＣＤＮ５３の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１０，１６－ジヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２－スルファニル－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[1037]

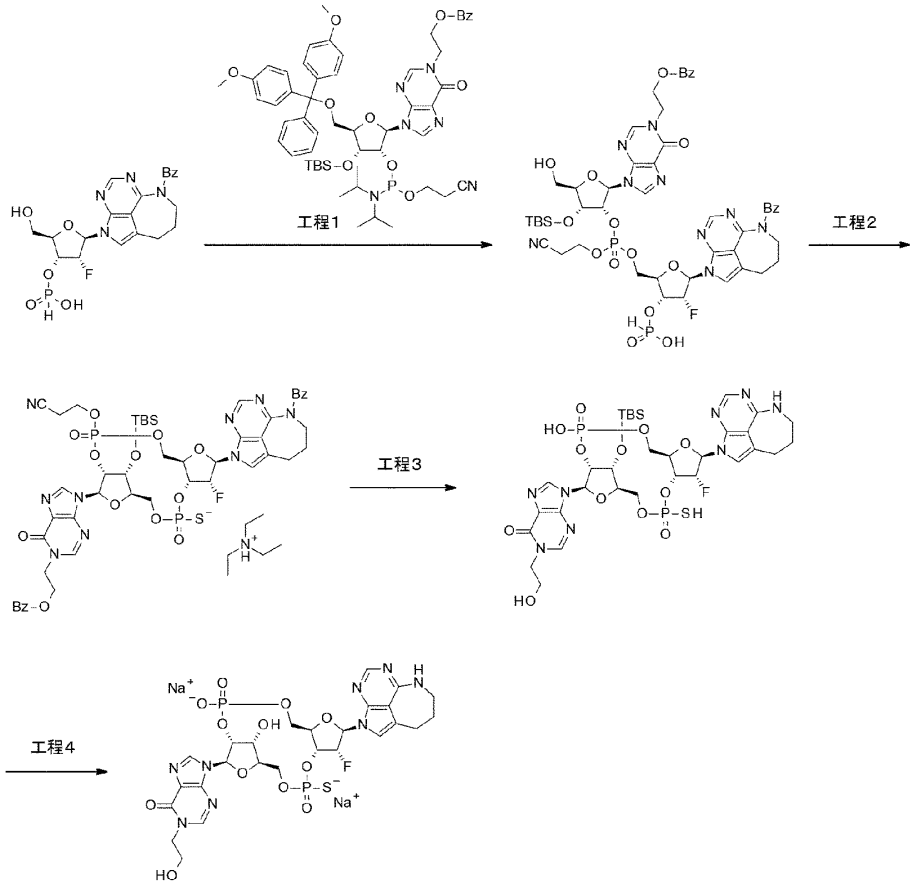
[化218]



53
53a（ジアステレオマー1）

[1038]［合成スキーム］

[1039][化219]



[1040]（工程１）

実施例４４工程８で得られた化合物（１．０２ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^5－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た（アセトニトリル溶液Ａ）。実施例２２工程３で得られた化合物（１．２３ｇ）を脱水アセトニトリル（１０ｍＬ）で３回共沸脱水した。最後の１回は７ｍＬ程度のアセトニトリルを残し、モレキュラーシーブス３Ａ，１／１６（ペレット状のもの５粒）を加えた（アセトニトリル溶液Ｂ）。アセトニトリル溶液Ａとアセトニトリル溶液Ｂを混合し、窒素雰囲気下、室温で１５分間攪拌した。反応液にｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシドのデカン溶液（５．５Ｍ，０．５０ｍＬ）を加え、４０分間攪拌後、反応液を氷冷し、チオ硫酸ナトリウム５水和物（８２６ｍｇ）の水溶液（１．１ｍＬ）を加え、１０分間攪拌した。反応液に水（２０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン－メタノール混合液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物のジクロロメタン（１５．９ｍＬ）溶液に水（０．２００ｍＬ）とジクロロ酢酸（１．００ｍＬ）のジクロロメタン（１５．９ｍＬ）溶液を順に加え、室温で１５分間攪拌した。反応液にピリジン（１１．０ｍＬ）を加えて反応を停止後、反応液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[1041] （工程２）

Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－７－｛１－［２－（ベンゾイルオキシ）エチル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル｝－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２

Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－チオラート

上記工程１で得られた粗生成物を、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１２２ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1042]（工程３）

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－１０－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２－スルファニル－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

上記工程２で得られた化合物（１２２ｍｇ，不純物含有）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1043]（工程４）

ジナトリウム （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－２－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサ

ジホスファシクロテトラデシン－１０－オラート

上記工程３で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２％－３０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（３０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５８（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．１Ｈｚ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．４１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５１．７，３．９Ｈｚ），５．２９－５．１６（２Ｈ，ｍ），４．５８－４．５２（２Ｈ，ｍ），４．３６－４．１７（５Ｈ，ｍ），４．０５－３．９０（２Ｈ，ｍ），３．８２－３．７１（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４３（２Ｈ，ｍ），２．７６－２．６３（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．８５（２Ｈ，ｍ）．

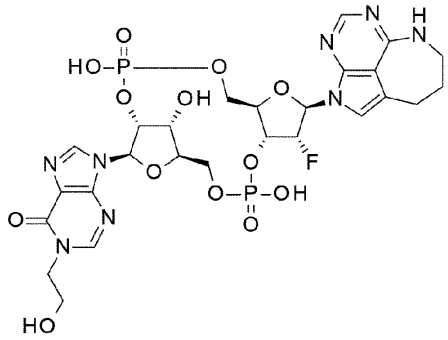
^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：５８．０（ｓ），－０．９７（ｓ）．

[1044] 実施例６４：ＣＤＮ５４の合成

（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－２，１０，１６－トリヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ジオン

[1045]

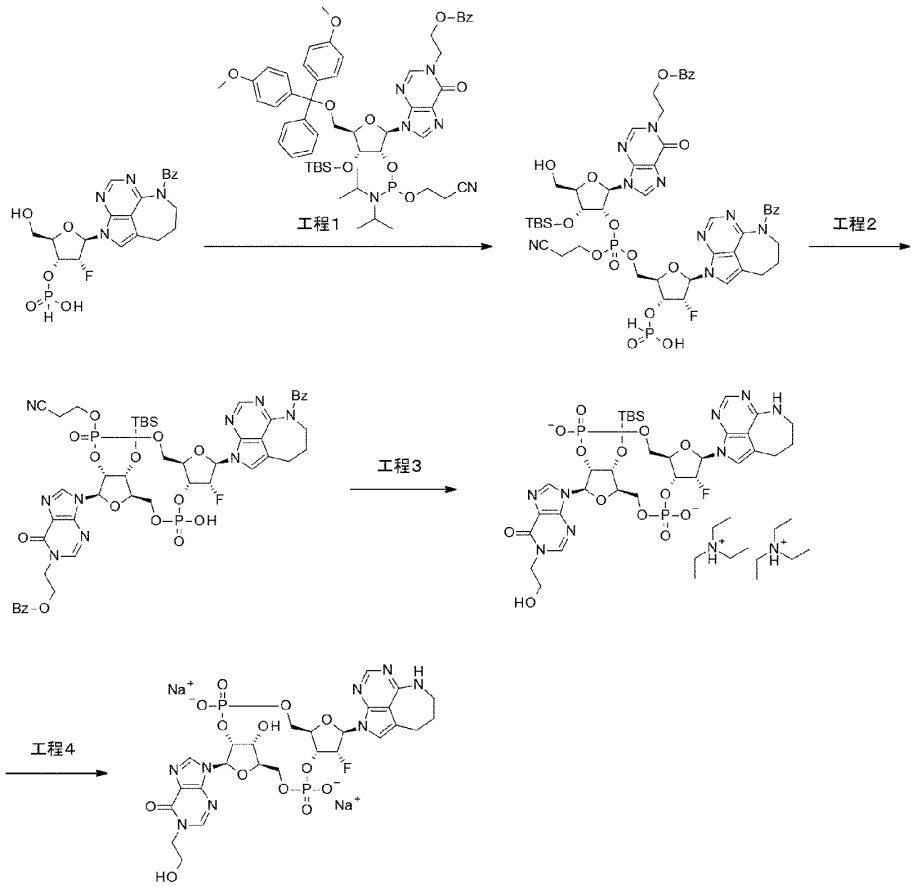
[化220]



54

[1046] [合成スキーム]

[1047] [化221]



[1048] (工程１)

実施例４４工程８で得られた化合物（１．００ｇ）と実施例２２工程３で

得られた化合物（１．１３ｇ）を用いて、実施例６３工程１と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[1049] （工程２）

２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル　ベンゾエート

上記工程１で得られた粗生成物を用いて、実施例６２工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（６０２ｍｇ：不純物含有）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1050] （工程３）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（オラート）

上記工程２で得られた化合物（６０２ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物（９０．８ｍｇ：不純物含有）を得

た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1051]（工程４）

ジナトリウム　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（オラート）

上記工程３で得られた化合物（９０．８ｍｇ：不純物含有）を用いて、実施例１工程１１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１％－２０％（０分－４０分）］.

得られたトリエチルアミン塩を、実施例１工程１１に記載の［ナトリウム塩への変換］と同様の手法で塩交換を行い、標題化合物（４０．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５６（１Ｈ，ｓ），８．１９（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．７Ｈｚ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５１－５．３２（１Ｈ，ｍ），５．２４－５．０１（２Ｈ，ｍ），４．６１－４．５６（１Ｈ，ｍ），４．４１－４．２１（５Ｈ，ｍ），４．２１－３．９７（３Ｈ，ｍ），３．８７－３．７５（２Ｈ，ｍ），３．５４－３．４１（２

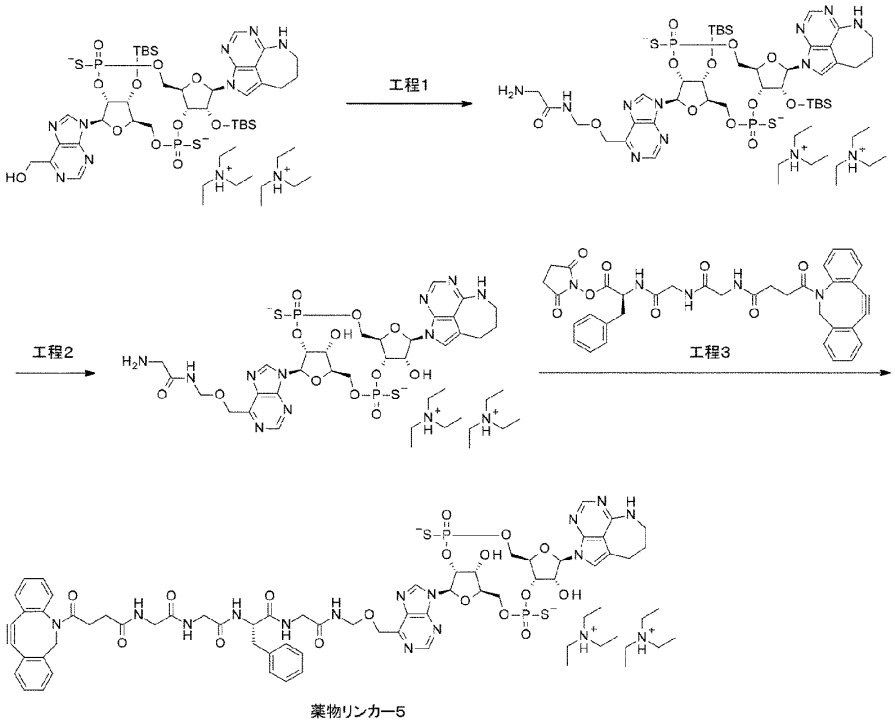
Ｈ，ｍ），２．８３－２．６７（２Ｈ，ｍ），２．０２－１．８５（２Ｈ，ｍ）．

^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：－０．５９（ｓ），－０．８１（ｓ）．

[1052] 実施例６５：薬物リンカー５の合成

［合成スキーム］

[1053] [化222]



[1054] （工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５，１６－ビス｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－７－（６－｛［（グリシルアミノ）メトキシ］メチル｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^5，１０λ^5－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１

０－ビス（チオラート）

実施例１７工程７で得られた化合物（ジアステレオマー２）（８０．６ｍｇ）を用いて、実施例２２工程７－１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（６６．１ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1055]（工程２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－７－（６－｛［（グリシルアミノ）メトキシ］メチル｝－９Ｈ－プリン－９－イル）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程１で得られた化合物（６６．１ｍｇ）を用いて、実施例２２工程８－１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（４０．４ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1056]（工程３）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル

］－９Ｈ－プリン－６－イル｝メトキシ）メチル］グリシンアミド

（薬物リンカー５）

上記工程２で得られた化合物（４０．４ｍｇ）を用いて、実施例２２工程９－１と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－４５％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（５．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

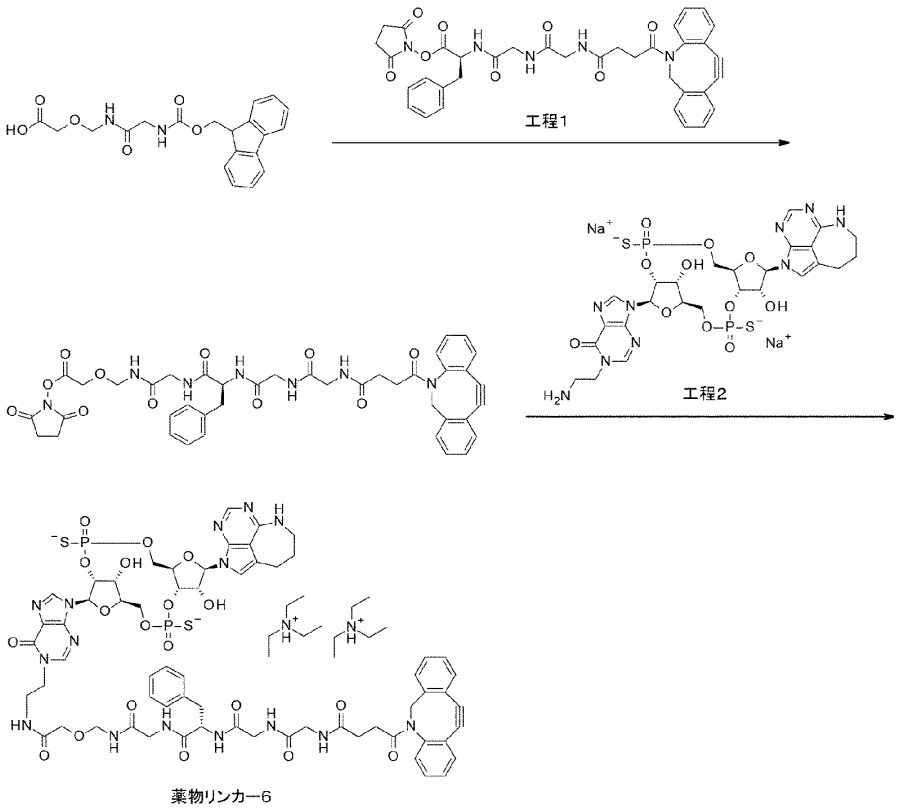
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：９．１７（１Ｈ，ｓ），８．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），８．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），７．６３－７．４５（２Ｈ，ｍ），７．４０－７．３４（３Ｈ，ｍ），７．２９－７．１２（８Ｈ，ｍ），７．０９（１Ｈ，ｓ），６．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．５６－５．４７（２Ｈ，ｍ），５．０５－４．９１（４Ｈ，ｍ），４．８８－４．７３（３Ｈ，ｍ），４．５７－４．３０（５Ｈ，ｍ），４．０９－４．０１（１Ｈ，ｍ），４．００－３．５５（９Ｈ，ｍ），３．５２－３．４５（２Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０２－２．９４（１Ｈ，ｍ），２．９０－２．７１（３Ｈ，ｍ），２．３５－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９２（３Ｈ，ｍ），１．２７（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1057] 実施例６６：薬物リンカー６の合成

［合成スキーム］

[1058]

[化223]



[1059]（工程１）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－（｛２－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２－オキソエトキシ｝メチル）グリシンアミド

文献既知（ＷＯ２０１４／０５７６８７）の｛［（Ｎ－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メトキシ｝酢酸（９５５ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８．０ｍＬ）溶液に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（０．７４ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した（反応液Ａ）。実施例２２工程１０で得られた化合物（９３８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８．０ｍＬ）溶液にＮ－ヒドロキシスクシンイミド（２２９ｍｇ）と１－エチル－３－（

３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（３８０ｍｇ）を加え、室温で５０分間攪拌した（反応液Ｂ）。反応液Ａを反応液Ｂに加え、室温で１時間攪拌した。反応液にジクロロメタン（５０ｍＬ）と１０％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／（クロロホルム／メタノール／水＝７：３：１の下層）］で精製した。得られた化合物のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８．０ｍＬ）溶液に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（２２９ｍｇ）と１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（３８０ｍｇ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液にジクロロメタン（１００ｍＬ）と水（２５ｍＬ）を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製した。目的物を含むフラクションを減圧濃縮し、残留物にジエチルエーテルを加えてスラリー状にした。得られた固体を濾取し、標題化合物（４１２ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．７２（１Ｈ，ｍ），８．３２（１Ｈ，ｍ），８．１７－７．９６（３Ｈ，ｍ），７．７１－７．１５（１３Ｈ，ｍ），５．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），４．７０－４．４８（５Ｈ，ｍ），３．８１－３．５１（７Ｈ，ｍ），３．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．２，３．９Ｈｚ），２．８３（４Ｈ，ｓ），２．８０（１Ｈ，ｍ），２．６４（１Ｈ，ｍ），２．２８（１Ｈ，ｍ），２．０７（１Ｈ，ｍ），１．７９（１Ｈ，ｍ）．

[1060]（工程２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－（｛２－［（２

－｛9－［（5R，7R，8R，12aR，14R，15R，15aS，16R）－15，16－ジヒドロキシ－2，10－ジオキソ－2，10－ジスルフィド－14－（6，7，8，9－テトラヒドロ－2H－2，3，5，6－テトラアザベンゾ［cd］アズレン－2－イル）オクタヒドロ－2H，10H，12H－5，8－メタノ－2λ5，10λ5－フロ［3，2－l］［1，3，6，9，11，2，10］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－7－イル］－6－オキソ－6，9－ジヒドロ－1H－プリン－1－イル｝エチル）アミノ］－2－オキソエトキシ｝メチル）グリシンアミド

（薬物リンカー6）

実施例5工程8－2で得られた化合物（20．0mg）と上記工程1で得られた化合物（23．7mg）を用いて、実施例21工程4と同様の手法で反応を行った後、C18シリカゲルカラムクロマトグラフィー［10mM酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取HPLC［10mM酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：20%－45%（0分－40分）］、及び分取HPLC［10mM酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：30%－80%（0分－40分）］で精製し、標題化合物（14．1mg）を得た。

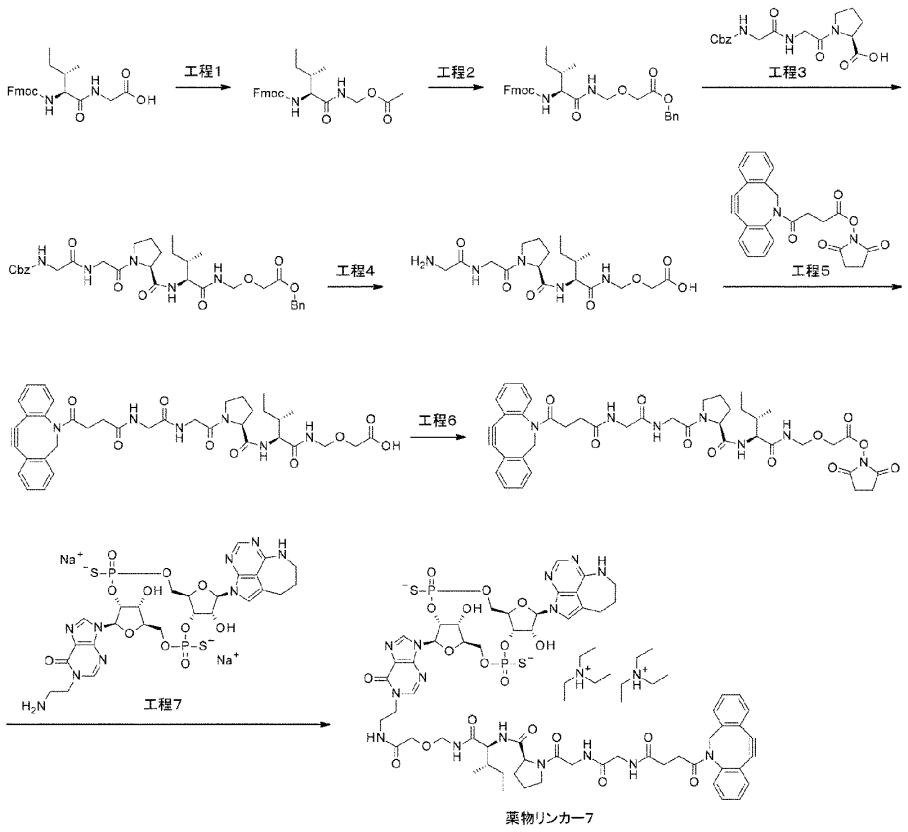
MS（ESI）m／z：1466（M＋H）+．

1H－NMR（CD3OD）δ：8．74－8．69（1H，m），8．17－8．12（1H，m），8．04－7．96（1H，m），7．65－7．13（13H，m），7．13－7．04（1H，m），6．33－6．23（2H，m），5．50－5．31（2H，m），5．07－4．94（2H，m），4．85－4．76（1H，m），4．71－4．26（10H，m），4．18－3．53（13H，m），3．53－3．33（3H，m），3．19（12H，q，J＝7．3Hz），3．05－2．92（1H，m），2．91－2．70（3H，m），2．40－2．20（2H，m），2．07－1．87（2H，m），1．29（18H，t，J＝7．3Hz）．

[1061] 実施例６７：薬物リンカー７の合成

［合成スキーム］

[1062] [化224]



[1063] （工程１）

［（Ｎ－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ］カルボニル｝－Ｌ－イソロイシル）アミノ］メチル　アセテート

市販（ＩＲＩＳ）のＮ－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ］カルボニル｝－Ｌ－イソロイシルグリシン（２．５０ｇ）のテトラヒドロフラン（４５ｍＬ）－トルエン（１５ｍＬ）混合液に、室温でピリジン（０．５８８ｍＬ）と四酢酸鉛（３．２４ｇ）を加え、６５℃で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し

、標題化合物（２．０６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４７（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．７７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．４０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．３２（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．２Ｈｚ），６．９７－６．９２（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），５．３２－５．２０（３Ｈ，ｍ），４．４７－４．３７（２Ｈ，ｍ），４．２１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），４．０５－４．０１（１Ｈ，ｍ），２．０４（３Ｈ，ｓ），１．９２－１．８４（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），１．５１－１．４１（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），１．１７－１．０７（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），０．９３－０．８９（６Ｈ，ｍ）．

[1064]（工程２）

ベンジル　｛［（Ｎ－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ］カルボニル｝－Ｌ－イソロイシル）アミノ］メトキシ｝アセテート

上記工程１で得られた化合物（２．０６ｇ）のテトラヒドロフラン（４８ｍＬ）懸濁液に、０℃でグリコール酸ベンジル（１．３８ｍＬ）とｐ－トルエンスルホン酸一水和物（９２．３ｍｇ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（１．７２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５３（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．４２－７．２９（９Ｈ，ｍ），６．７４－６．６９（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），５．２４－５．２１（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），５．１７（２Ｈ，ｓ），４．８６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），４．４８－４．３９（２Ｈ，ｍ），４．２３－４．１９（３Ｈ，ｍ），４．０４－４．００（１Ｈ，ｍ），１．９５－１．８７（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），１

．５０－１．４１（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），１．１５－１．０７（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），０．９３－０．８９（６Ｈ，ｍ）．

[1065]（工程３）

Ｎ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｎ－｛［２－（ベンジルオキシ）－２－オキソエトキシ］メチル｝－Ｌ－イソロイシンアミド

上記工程２で得られた化合物（１．７２ｇ）のアセトニトリル（４０ｍＬ）懸濁液に、室温で１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（０．２９０ｍＬ）を加え、１時間攪拌した（反応液Ａ）。市販のＮ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリン（１．４１ｇ）のアセトニトリル（２０ｍＬ）懸濁液に、室温で３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－オール（５２９ｍｇ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（７４６ｍｇ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６７８ｍＬ）を加え、１時間攪拌した。この反応液を室温で上記反応液Ａに加え、６時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製し、標題化合物（１．５６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７６（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．３７－７．２７（１０Ｈ，ｍ），５．１７（２Ｈ，ｓ），５．０９（２Ｈ，ｓ），４．８２－４．７０（２Ｈ，ｍ），４．５６－４．４４（１Ｈ，ｍ），４．１７－４．１４（３Ｈ，ｍ），４．０７－３．９６（２Ｈ，ｍ），３．８３－３．８２（２Ｈ，ｍ），３．６４－３．４８（２Ｈ，ｍ），２．３４－１．７８（５Ｈ，ｍ），１．６１－１．５１（１Ｈ，ｍ），１．２５－１．１３（１Ｈ，ｍ），０．９５－０．８７（６Ｈ，ｍ）．

[1066]（工程４）

グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｎ－［（カルボキシメトキシ）メチル］－Ｌ－イソロイシンアミド

上記工程３で得られた化合物（１．５６ｇ）のメタノール（８ｍＬ）－テトラヒドロフラン（２４ｍＬ）－ジクロロメタン（８ｍＬ）混合液に、１０％パラジウム炭素（Ｍ）ｗｅｔ（１．４ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２３時間攪拌した。反応液にメタノール／テトラヒドロフラン（１：１）混合液（５０ｍＬ）を加え、セライトで濾過した。セライトをメタノール／テトラヒドロフラン（１：１）混合液で洗浄した。濾液を減圧濃縮後、残留物にメタノール（２０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）、及び１０％パラジウム炭素（Ｍ）ｗｅｔ（１．０ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、セライトをメタノール／テトラヒドロフラン（１：１）で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、標題化合物の粗体（１．０２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1067] （工程５）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｎ－［（カルボキシメトキシ）メチル］－Ｌ－イソロイシンアミド

上記工程４で得られた化合物（１．０２ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２４ｍＬ）溶液に、１－｛［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］オキシ｝ピロリジン－２，５－ジオン（９５６ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４９６ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］で精製した。目的物を含むフラクションを減圧濃縮後、残留物に酢酸エチルを加えて固化させた。得られた固体を濾取し、標題化合物（１．０６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３９（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$，７１５（Ｍ－Ｈ）$^{-}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．６４－７．５９（２Ｈ，ｍ），７．４８－７．４４（３Ｈ，ｍ），７．３８－７．２３（３Ｈ，ｍ），５．１５－５

．１２（１Ｈ，ｍ），４．７４－４．７０（２Ｈ，ｍ），４．６４－４．４８（１Ｈ，ｍ），４．２５－４．１８（１Ｈ，ｍ），４．１１－３．９６（３Ｈ，ｍ），３．９１－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．５７（５Ｈ，ｍ），２．８４－２．７５（１Ｈ，ｍ），２．３９－２．１６（３Ｈ，ｂｒ　ｍ），２．０８－１．８４（５Ｈ，ｂｒ　ｍ），１．６１－１．５２（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），１．２３－１．１５（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），０．９６－０．８７（６Ｈ，ｍ）．

[1068]（工程６）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｎ－（｛２－［（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ］－２－オキソエトキシ｝メチル）－Ｌ－イソロイシンアミド

上記工程５で得られた化合物（１．０６ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１６ｍＬ）懸濁液に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（１８７ｍｇ）と１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（３１２ｍｇ）を加え、室温で１６時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水で３回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチルを加え、得られた固体を濾取した。濾取した固体にジエチルエーテルを加え、スラリー状にした後、固体を濾取し、標題化合物（７６７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３６（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．６８－７．５６（２Ｈ，ｍ），７．４８－７．４４（３Ｈ，ｍ），７．３８－７．２３（３Ｈ，ｍ），５．１５－５．１２（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．７０（２Ｈ，ｍ），４．６４－４．５０（３Ｈ，ｍ），４．２４－３．５５（８Ｈ，ｍ），２．８３－２．７６（５Ｈ，ｍ），２．３８－２．１８（３Ｈ，ｍ），２．１１－１．８４（５Ｈ，ｂｒ　ｍ），１．６０－１．５２（１Ｈ，ｍ），１．２５－１．１３（１Ｈ，ｍ），０．９８－０．８７（６Ｈ，ｍ）．

[1069]（工程７）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｎ－（｛２－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）アミノ］－２－オキソエトキシ｝メチル）－Ｌ－イソロイシンアミド

（薬物リンカー７）

実施例５工程８－２で得られた化合物（２０．０ｍｇ）と上記工程６で得られた化合物（２０．９ｍｇ）を用いて、実施例２１工程４と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－４５％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：３０％－８０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物（１１．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

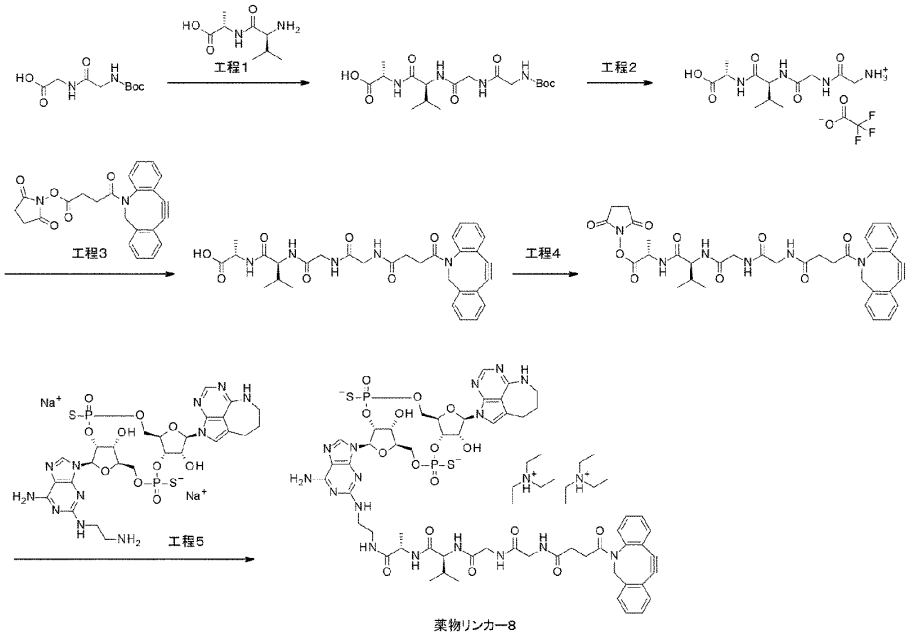
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．７１（１Ｈ，ｂｒｓ），８．１９－８．１３（１Ｈ，ｍ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６４－７．５６（２Ｈ，ｍ），７．４８－７．４１（３Ｈ，ｍ），７．３７－７．０８（４Ｈ，ｍ），６．３４－６．２３（２Ｈ，ｍ），５．４８－５．３６（２Ｈ，ｍ），５．１６－５．０８（１Ｈ，ｍ），４．９８－４．５５（６Ｈ，ｍ），４．５２－４．１５（７Ｈ，ｍ），４．０７－３．８１（６Ｈ，ｍ），３．８０－３

．４５（８Ｈ，ｍ），３．１９（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．９３－２．８５（２Ｈ，ｍ），２．８５－２．７１（１Ｈ，ｍ），２．４５－２．３０（１Ｈ，ｍ），２．３０－２．１１（２Ｈ，ｍ），２．０８－１．８３（６Ｈ，ｍ），１．６６－１．４５（１Ｈ，ｍ），１．２９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．２８－１．１０（１Ｈ，ｍ），１．０１－０．８５（７Ｈ，ｍ）．

[1070] 実施例６８：薬物リンカー８の合成

［合成スキーム］

[1071] [化225]



[1072] （工程１）

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシル－Ｌ－バリル－Ｌ－アラニン

市販（ＣｈｅｍＦｕｎ）のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシン（５．００ｇ）とＮ－ヒドロキシスクシンイミド（２．９７ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（５０ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下、０℃で１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸

塩（４．９５ｇ）を加え、室温に昇温して１時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン（３．６ｍＬ）と市販（国産化学）のＬ－バリル－Ｌ－アラニン（４．０５ｇ）を加え、同温度６時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製した。目的物を含むフラクションを減圧濃縮し、ジエチルエーテルを加えてスラリー状にした。得られた固体を濾取し、標題化合物（４．９９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１（Ｍ－Ｈ）$^{-}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．４３（１Ｈ，ｂｒ），８．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），６．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．１９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），４．１３（１Ｈ，ｍ），３．７３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），３．５２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），１．９２（１Ｈ，ｄｄ，ｍ），１．３５（９Ｈ，ｓ），１．２４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），０．８５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），０．７９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

[1073] （工程２）

Ｎ－（アザニウミルアセチル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｌ－アラニン　トリフルオロアセテート

上記工程１で得られた化合物（１．００ｇ）を用いて、実施例２１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．１０ｇ）の粗体を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０１（Ｍ－Ｈ）$^{-}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．４９（１Ｈ，ｂｒ），８．５４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），８．００（３Ｈ，ｂｒｓ），４．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，６．８Ｈｚ），４．１７（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８４（２Ｈ，ｍ），３．６２－３．５８（２Ｈ，ｍ），１．９６（１Ｈ，ｍ），１．２７（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），０．８９（３Ｈ，

ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），０．８４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

[1074]（工程３）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－バリル－Ｌ－アラニン

上記工程２で得られた化合物（８６１ｍｇ）を用いて、実施例２１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（７３７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．４６（１Ｈ，ｓ），８．２８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），８．１８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），８．１３（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．０４（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．９９（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．７３（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｍ），７．５３－７．４４（３Ｈ，ｍ），７．４０－７．２８（３Ｈ，ｍ），５．０３（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），５．００（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），４．２１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．０，７．１Ｈｚ），４．１８－４．０８（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．６７（２Ｈ，ｍ），３．６５－３．５５（３Ｈ，ｍ），２．７２－２．５９（１Ｈ，ｍ），２．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．０９－２．０３（１Ｈ，ｍ），１．９９－１．９１（１Ｈ，ｍ），１．７９（１Ｈ，ｍ），１．２５（１．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），１．２４（１．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），０．８７（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），０．８２－０．７９（３Ｈ，ｍ）．

[1075]（工程４）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－バリル－Ｌ－アラニナート

上記工程３で得られた化合物（２６０ｍｇ）を用いて、実施例２１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（８４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．７３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），８．１８（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．１２（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．０４（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），７．９８（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），７．８４－７．６０（３Ｈ，ｍ），７．５２－７．４４（３Ｈ，ｍ），７．４０－７．２８（３Ｈ，ｍ），５．０３（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），５．００（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．６９－４．５８（１Ｈ，ｍ），４．２２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），３．８０－３．５４（５Ｈ，ｍ），２．８０（４Ｈ，ｓ），２．７３－２．５９（１Ｈ，ｍ），２．３４－２．２４（１Ｈ，ｍ），２．１１－２．０２（１Ｈ，ｍ），１．９９－１．９１（１Ｈ，ｍ），１．７９（１Ｈ，ｍ），１．４５（１．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），１．４３（１．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），０．８５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８３－０．７９（３Ｈ，ｍ）．

[1076] （工程５）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－バリル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］－Ｌ－アラニンアミド

（薬物リンカー８）

実施例８工程８－２で得られた化合物（５．３ｍｇ）と上記工程４で得ら

れた化合物（４．５ｍｇ）を用いて、実施例２３工程１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５％－３５％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（５．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

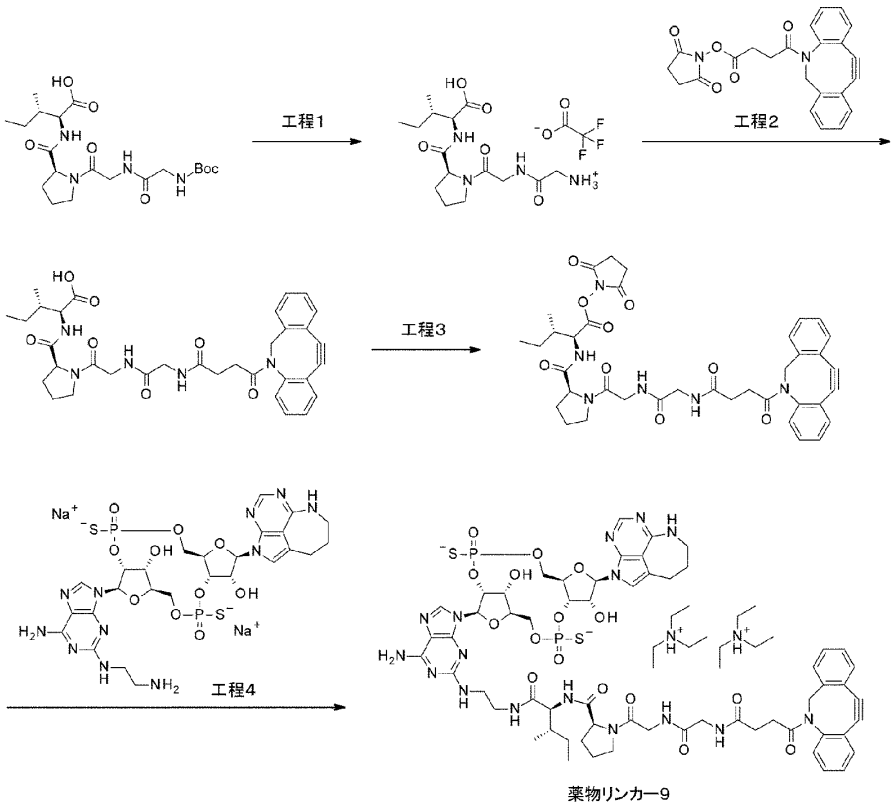
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６６－７．１３（９Ｈ，ｍ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．４９－５．４２（２Ｈ，ｍ），５．１３－５．０４（１Ｈ，ｍ），４．８３－４．８０（１Ｈ，ｍ），４．５１－３．６３（１４Ｈ，ｍ），３．５１－３．３７（４Ｈ，ｍ），３．１４（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．９０－２．７２（５Ｈ，ｍ），２．３６－１．９６（６Ｈ，ｍ），１．３４－１．２５（２１Ｈ，ｍ），０．９８－０．８６（６Ｈ，ｍ）．

[1077] 実施例６９：薬物リンカー９の合成

［合成スキーム］

[1078]

[化226]



[1079] （工程１）

Ｎ－（アザニウミルアセチル）グリシル－Ｌ－プロリル－Ｌ－イソロイシン　トリフルオロアセテート

市販（Ｈａｎｇｚｈｏｕ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｂｉｏｃｈｅｍ）のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｌ－イソロイシン（１．００ｇ）を用いて、実施例２１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．０２ｇ）の粗体を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．６１（１Ｈ，ｓ），８．５１（０．７Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），８．４８（０．３Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），８．３５（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．０５（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．９９（３Ｈ，ｂｒｓ），４．５５（０．３Ｈ，ｄ

ｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ），４．４６（０．７Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．９Ｈｚ），４．２３（０．３Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．６Ｈｚ），４．１５（０．７Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，５．９Ｈｚ），４．０６（０．７Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．６，５．４Ｈｚ），３．９９－３．９５（１Ｈ，ｍ），３．６３－３．３６（４．３Ｈ，ｍ），２．２８－２．２０（０．３Ｈ，ｍ），２．０７－２．００（０．７Ｈ，ｍ），１．９６－１．７４（４Ｈ，ｍ），１．４６－１．３６（１Ｈ，ｍ），１．２６－１．１３（１Ｈ，ｍ），０．８９－０．８３（６Ｈ，ｍ）．

[1080] （工程２）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｌ－イソロイシン

上記工程１で得られた化合物（１．０２ｇ）を用いて、実施例２１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（９９３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．５７（１Ｈ，ｓ），８．３０（０．３Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，３．６Ｈｚ），８．１４－８．０６（１Ｈ，ｍ），８．００（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．８８－７．８０（１Ｈ，ｍ），７．７０－７．６６（１Ｈ，ｍ），７．６３－７．６０（１Ｈ，ｍ），７．５３－７．２７（６Ｈ，ｍ），５．０４（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），５．０２（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），４．５６（０．３Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４Ｈｚ），４．４７－４．４３（０．７Ｈ，ｍ），４．２０（０．３Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．７Ｈｚ），４．１２（０．７Ｈ，ｍ），３．９９－３．３６（７Ｈ，ｍ），２．６８－２．５８（１Ｈ，ｍ），２．３４－２．１８（１．３Ｈ，ｍ），２．０９－１．７４（６．７Ｈ，ｍ），１．４４－１．３４（１Ｈ，ｍ），１．２５－１．１２（１Ｈ，ｍ），０．８７－０．８０（６Ｈ，ｍ）．

[1081] （工程３）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｌ－イソロイシナート

上記工程２で得られた化合物（３００ｍｇ）を用いて、実施例２１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２８７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．７７－８．６７（０．３Ｈ，ｍ），８．５０（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．３１（０．２Ｈ，ｍ），８．１０－８．０４（１Ｈ，ｍ），７．８８－７．７９（１Ｈ，ｍ），７．６８－７．５７（２Ｈ，ｍ），７．４９－７．２６（６Ｈ，ｍ），５．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），４．８０－４．４２（２Ｈ，ｍ），３．９７－３．８４（１Ｈ，ｍ），３．７９－３．３４（６Ｈ，ｍ），２．７８（４Ｈ，ｓ），２．６４－２．５７（１Ｈ，ｍ），２．３０－１．７４（８Ｈ，ｍ），１．５６－１．１７（２Ｈ，ｍ），１．００－０．８０（６Ｈ，ｍ）．

[1082]（工程４）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］－Ｌ－イソロイシンアミド

（薬物リンカー９）

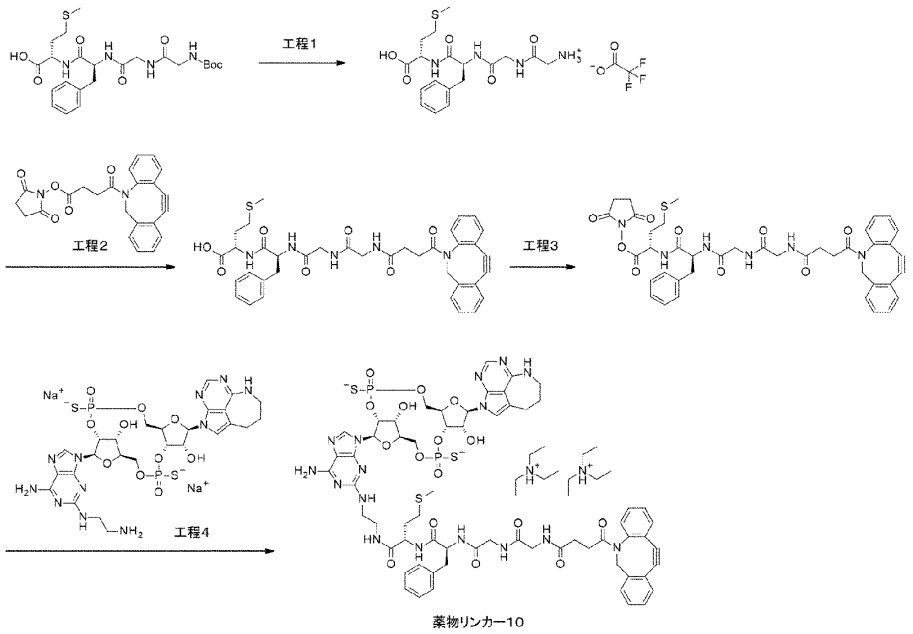
実施例８工程８－２で得られた化合物（５１．８ｍｇ）と上記工程３で得られた化合物（３６．９ｍｇ）を用いて、実施例２３工程１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－３５％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（６２．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３９７（Ｍ－Ｈ）⁻．

[1083] 実施例７０：薬物リンカー１０の合成

［合成スキーム］

[1084] [化227]



[1085] （工程１）

Ｎ－（アザニウミルアセチル）グリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｌ－メチオニン　トリフルオロアセテート

市販（Ｈａｎｇｚｈｏｕ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｂｉｏｃｈｅｍ）のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｌ－メチオニン（１．００ｇ）を用いて、実施例２１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．１９ｇ）の粗体を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．４８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），８．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．９７（３Ｈ，ｍ），７．２８－７．１８（５Ｈ，ｍ），４．５８（１Ｈ，ｍ），４．３２（１Ｈ，ｍ），３．８５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，５．９Ｈｚ），３．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６，５．４Ｈｚ），３．５６（２Ｈ，ｍ），３．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，３．７Ｈｚ），２．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．７，１０．３Ｈｚ），２．４７（１Ｈ，ｍ），２．０５（３Ｈ，ｓ），２．００（１Ｈ，ｍ），１．８８（１Ｈ，ｍ），１．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ）．（観測可能なピークのみ記載）

[1086]（工程２）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｌ－メチオニン

上記工程１で得られた化合物（１．０３ｇ）を用いて、実施例２１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（６５２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．６７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．２８（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），８．２５（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），８．１７（０．７Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．１０（０．３Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．０４－７．９３（２Ｈ，ｍ），７．７３－７．１５（１３Ｈ，ｍ），５．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），４．５６－４．４９（１Ｈ，ｍ），４．３５－４．２８（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．４９（５Ｈ，ｍ），３．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，３．６Ｈｚ），２．７９－２．２２（５Ｈ，ｍ），２．１１－１．７６（４Ｈ，ｍ），２．０２（２．１Ｈ，ｓ），２．０２（０．９Ｈ，ｓ）．

[1087]（工程３）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｌ－メチオニナート

上記工程２で得られた化合物（２０１ｍｇ）を用いて、実施例２１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（９５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．８４－８．５９（１Ｈ，ｍ），８．１７－７．９６（３Ｈ，ｍ），７．７２－７．１５（１３Ｈ，ｍ），５．０１（０．５５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），５．００（０．４５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），４．８６－４．７４（１Ｈ，ｍ），４．５６－４．４８（１Ｈ，ｍ），３．７５－３．５０（５Ｈ，ｍ），３．０５－２．５２（６Ｈ，ｍ），２．８２（４Ｈ，ｂｒｓ），２．３３－１．７３（４Ｈ，ｍ），２．０５（３Ｈ，ｓ）．

[1088]（工程４）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］－Ｌ－メチオニンアミド

（薬物リンカー１０）

実施例８工程８－２で得られた化合物（６．０ｍｇ）と上記工程３で得られた化合物（５．５ｍｇ）を用いて、実施例２３工程１と同様の手法で反応

を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－４０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（２．０ｍｇ）を得た。

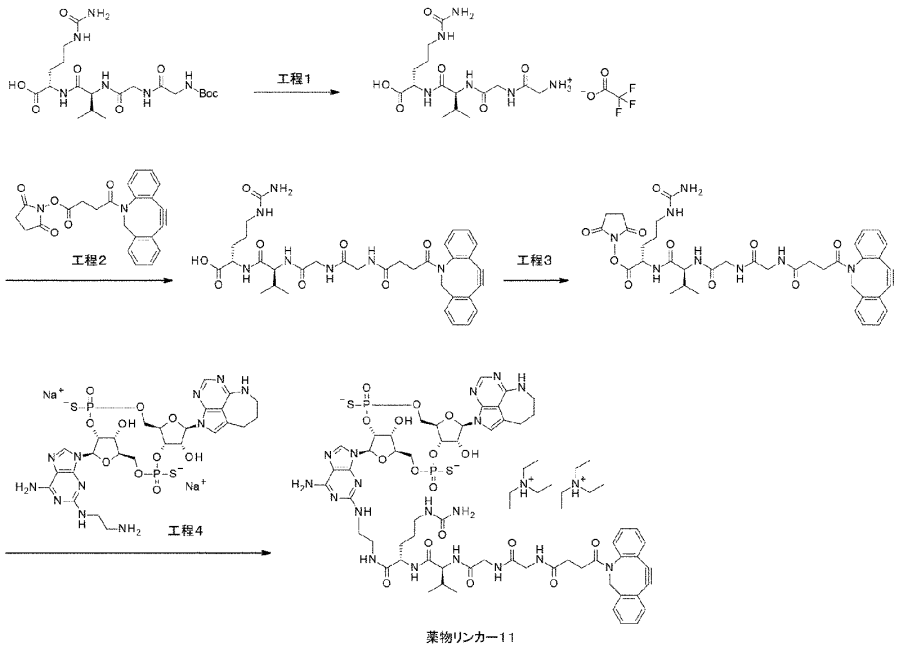
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．２３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．５４－７．０７（１４Ｈ，ｍ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．０５－５．９８（１Ｈ，ｍ），５．４１－５．３１（２Ｈ，ｍ），５．００－４．９３（１Ｈ，ｍ），４．７３－４．６９（１Ｈ，ｍ），４．４１－３．５２（１４Ｈ，ｍ），３．４４－２．６２（１２Ｈ，ｍ），３．０８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．３８－２．１３（３Ｈ，ｍ），２．０２－１．８０（８Ｈ，ｍ），１．１９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1089] 実施例７１：薬物リンカー１１の合成

［合成スキーム］

[1090] [化228]



[1091] （工程１）

Ｎ－（アザニウミルアセチル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｎ^5－カルバモイル－Ｌ－オルニチン　トリフルオロアセテート

市販（Ｈａｎｇｚｈｏｕ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｂｉｏｃｈｅｍ）のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシル－Ｌ－バリル－Ｎ^5－カルバモイル－Ｌ－オルニチン（１．００ｇ）を用いて、実施例２１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．０２ｇ）の粗体を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１２．５２（１Ｈ，ｂｒｓ），８．５５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），８．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．０３－７．９６（４Ｈ，ｍ），５．９７（１Ｈ，ｂｒｓ），５．４０（１Ｈ，ｂｒｓ），４．２６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．１１（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．８５（２Ｈ，ｍ），３．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），２．９５（２Ｈ，ｂｒｓ），１．９７（１Ｈ，ｍ），１．６９（１Ｈ，ｍ），１．５６（１Ｈ，ｍ），１．３９（２Ｈ，ｍ），０．８８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），０．８４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．（観測可能なピークのみ記載）

[1092] （工程２）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－バリル－Ｎ^5－カルバモイル－Ｌ－オルニチン

上記工程１で得られた化合物（１．０２ｇ）を用いて、実施例２１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（７９５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１２．４９（１Ｈ，ｓ），８．２８－８．２２（１Ｈ，ｍ），８．１８（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．１３（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．０６（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．０１（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．７５－７．７１（１Ｈ，ｍ），７．６９－７．６５（１Ｈ，ｍ），７．６２－７．５９（

１Ｈ，ｍ），７．５２－７．４３（３Ｈ，ｍ），７．４０－７．２８（３Ｈ，ｍ），５．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），５．３８（２Ｈ，ｂｒｓ），５．０２（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），５．０１（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），４．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，７．０Ｈｚ），４．１０（１Ｈ，ｍ），３．７９－３．５４（５Ｈ，ｍ），２．９３（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），２．７３－２．６０（１Ｈ，ｍ），２．２９（１Ｈ，ｍ），２．０９－１．９１（２Ｈ，ｍ），１．７９（１Ｈ，ｍ），１．７２－１．６３（１Ｈ，ｍ），１．６０－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．４３－１．３３（２Ｈ，ｍ），０．８６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８１（１．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８０（１．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

[1093]（工程３）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－バリル－Ｎ^{5}－カルバモイル－Ｌ－オルニチナート

上記工程２で得られた化合物（３００ｍｇ）を用いて、実施例２１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１７７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），８．２０（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），８．１５（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．０６（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），８．０２（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．８３（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７７（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７２（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．６７（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），７．６２－７．５９（１Ｈ，ｍ），７．５２－７．４４（３Ｈ，ｍ），７．３９－７．２９（３Ｈ，ｍ），６．０３（１Ｈ，ｂｒｓ），５．４３（２Ｈ，ｂｒｓ），５．０３（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），５．０１（０．

５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），４．５９－４．５４（１Ｈ，ｍ），４．２５（１Ｈ，ｍ），３．７９－３．６８（５Ｈ，ｍ），２．９７（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），２．８０（４Ｈ，ｓ），２．７１－２．６０（１Ｈ，ｍ），２．２８（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．０３（１Ｈ，ｍ），２．００－１．９３（１Ｈ，ｍ），１．８８－１．７２（３Ｈ，ｍ），１．５４－１．４９（２Ｈ，ｍ），０．８５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），０．８１（１．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），０．８０（１．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

[1094]（工程４）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－バリル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］－Ｎ^{5}－カルバモイル－Ｌ－オルニチンアミド

（薬物リンカー１１）

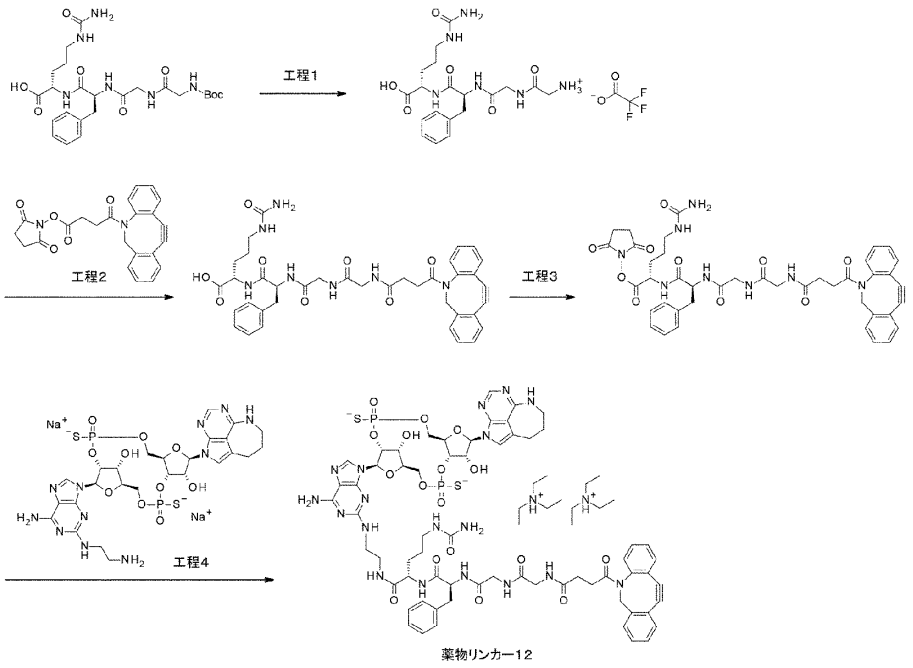
実施例８工程８－２で得られた化合物（５．０ｍｇ）と上記工程３で得られた化合物（３．８ｍｇ）を用いて、実施例２３工程１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－３５％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（３．０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４４３（Ｍ－Ｈ）$^{-}$．

[1095] 実施例７２：薬物リンカー１２の合成

［合成スキーム］

[1096]［化229］



[1097]（工程１）

Ｎ－（アザニウミルアセチル）グリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ^{5}－カルバモイル－Ｌ－オルニチン　トリフルオロアセテート

市販（Ｈａｎｇｚｈｏｕ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｂｉｏｃｈｅｍ）のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ^{5}－カルバモイル－Ｌ－オルニチン（１．００ｇ）を用いて、実施例２１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．０５ｇ）の粗体を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．６３（１Ｈ，ｂｒｓ），８．４９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），８．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），８．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．９７（３Ｈ，ｂｒｓ），７．２８－７．１７（５Ｈ，ｍ），６．００（１Ｈ，ｂｒｓ），５．４１（２Ｈ，ｂｒｓ），４．６０（１Ｈ，ｍ），４．１７（１Ｈ，ｍ），３．８５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６，５．４Ｈｚ），３．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６

．６，５．４Ｈｚ），３．５６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，３．７Ｈｚ），２．９６（２Ｈ，ｂｒｓ），２．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，１０．５Ｈｚ），１．７３（１Ｈ，ｍ），１．５８（１Ｈ，ｍ），１．４０（２Ｈ，ｍ）．

[1098] （工程２）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－N^5－カルバモイル－Ｌ－オルニチン

上記工程１で得られた化合物（１．０５ｇ）を用いて、実施例２１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５５０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：１２．６０（１Ｈ，ｓ），８．２９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），８．１７（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．１０（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．０４－７．９４（２Ｈ，ｍ），７．７２－７．１４（１３Ｈ，ｍ），５．９４（１Ｈ，ｂｒ），５．３９（２Ｈ，ｓ），５．０１（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），５．００（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），４．５６（１Ｈ，ｍ），４．１５（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．４９（５Ｈ，ｍ），３．０４－２．９３（３Ｈ，ｍ），２．７７－２．５８（２Ｈ，ｍ），２．２８（１Ｈ，ｍ），２．０５（１Ｈ，ｍ），１．８３－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．６２－１．５２（１Ｈ，ｍ），１．４６－１．３２（２Ｈ，ｍ）．

[1099] （工程３）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－N^5－カルバモイル－Ｌ－オルニチナート

上記工程２で得られた化合物（２２５ｍｇ）を用いて、実施例２１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２２６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．８０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），８．１９－７．９６（３Ｈ，ｍ），７．７２－７．１５（１３Ｈ，ｍ），６．０３－５．８９（１Ｈ，ｂｒ），５．４３（２Ｈ，ｂｒｓ），５．０１（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），４．９９（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），４．６５－４．５３（２Ｈ，ｍ），３．７４－３．５０（５Ｈ，ｍ），３．０３－２．９５（３Ｈ，ｍ），２．８１（４Ｈ，ｓ），２．７８－２．５８（２Ｈ，ｍ），２．２８（１Ｈ，ｍ），２．０７（１Ｈ，ｍ），１．９１－１．７３（３Ｈ，ｍ），１．５６－１．４９（２Ｈ，ｍ）．

[1100]（工程４）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］－Ｎ^{5}－カルバモイル－Ｌ－オルニチンアミド

（薬物リンカー１２）

実施例８工程８－２で得られた化合物（５．１ｍｇ）と上記工程３で得られた化合物（４．０ｍｇ）を用いて、実施例２３工程１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－３５％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（４．６ｍｇ）を得た。

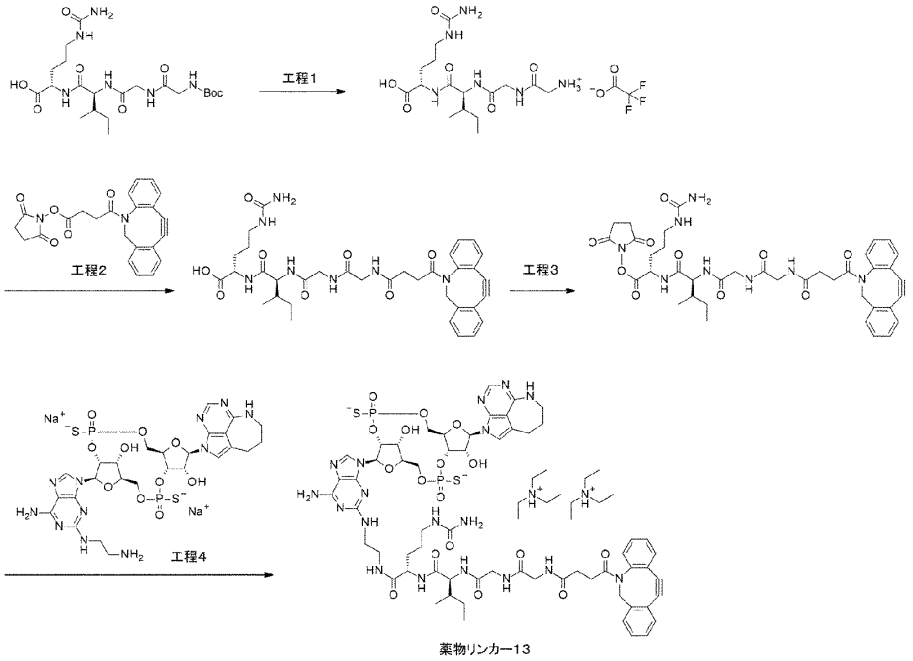
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}H－NMR（CD_3OD）δ：８．３１（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６２－７．１４（１４Ｈ，ｍ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．１１（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．５５－５．４１（２Ｈ，ｍ），５．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，１１．５Ｈｚ），４．８６－２．７３（２８Ｈ，ｍ），３．１９（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），２．３９－２．１６（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．９４（３Ｈ，ｍ），１．８４－１．７４（１Ｈ，ｍ），１．７３－１．６２（１Ｈ，ｍ），１．５１－１．３７（２Ｈ，ｍ），１．２９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1101] 実施例７３：薬物リンカー１３の合成

［合成スキーム］

[1102] [化230]



[1103] （工程１）

Ｎ－（アザニウミルアセチル）グリシル－Ｌ－イソロイシル－Ｎ^5－カルバモイル－Ｌ－オルニチン　トリフルオロアセテート

市販（Ｈａｎｇｚｈｏｕ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｂｉｏｃｈｅｍ）のＮ－（ｔ

ｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシル－Ｌ－イソロイシル－Ｎ^{5}－カルバモイル－Ｌ－オルニチン（１．００ｇ）を用いて、実施例２１工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．０９ｇ）の粗体を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．５４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），８．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），７．９９（３Ｈ，ｂｒｓ），５．９９（１Ｈ，ｂｒｓ），４．２７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），４．１１（１Ｈ，ｍ），３．９２－３．８３（２Ｈ，ｍ），３．６０（２Ｈ，ｍ），２．９５（２Ｈ，ｍ），１．７１（２Ｈ，ｍ），１．５６（１Ｈ，ｍ），１．４８－１．３３（３Ｈ，ｍ），１．０８（１Ｈ，ｍ），０．８６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），０．８１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．（観測可能なピークのみ記載）

[1104] （工程２）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－イソロイシル－Ｎ^{5}－カルバモイル－Ｌ－オルニチン

上記工程１で得られた化合物（１．０８ｇ）を用いて、実施例２１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（５２４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．４７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．２５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．１７（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．１２（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．０４（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．９９（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．７６－７．６６（２Ｈ，ｍ），７．６２－７．５９（１Ｈ，ｍ），７．５２－７．２９（６Ｈ，ｍ），５．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．３８（２Ｈ，ｓ），５．０２（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），５．０１（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），４．２５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．０９（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．５４（５Ｈ，ｍ），２．９３（

２Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），２．７３－２．５９（１Ｈ，ｍ），２．３３－２．２４（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．０２（１Ｈ，ｍ），１．７９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１６．６，７．３，５．７Ｈｚ），１．７４－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．６０－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．３３（３Ｈ，ｍ），１．０９－１．００（１Ｈ，ｍ），０．８４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．７９（１．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．７７（１．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）．

[1105]（工程３）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－イソロイシル－Ｎ^{5}－カルバモイル－Ｌ－オルニチナート

上記工程２で得られた化合物（２５０ｍｇ）を用いて、実施例２１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２２４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），８．１９（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），８．１４（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），８．０６（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），８．０１（０．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），７．８９－７．６５（２Ｈ，ｍ），７．６３－７．５８（１Ｈ，ｍ），７．５３－７．２７（６Ｈ，ｍ），５．９６（１Ｈ，ｍ），５．４２（２Ｈ，ｂｒｓ），５．０２（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），５．０１（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），４．６４－４．５１（１Ｈ，ｍ），４．２６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），３．７９－３．５５（５Ｈ，ｍ），３．０１－２．９３（２Ｈ，ｍ），２．８０（４Ｈ，ｂｒｓ），２．７３－２．５８（１Ｈ，ｍ），２．２８（１Ｈ，ｍ），２．１２－２．０２（１Ｈ，ｍ），１．８７－１．６８（４Ｈ，ｍ），１．５４－１．３８（３Ｈ，ｍ），１．１１－１．０２（１Ｈ，ｍ），０．８３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．７８（１．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７

Ｈｚ），０．７６（１．５Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

[1106]（工程４）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－イソロイシル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］－Ｎ^{5}－カルバモイル－Ｌ－オルニチンアミド

（薬物リンカー１３）

実施例８工程８－２で得られた化合物（５．４ｍｇ）と上記工程３で得られた化合物（４．０ｍｇ）を用いて、実施例２３工程１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－３５％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（４．７ｍｇ）を得た。

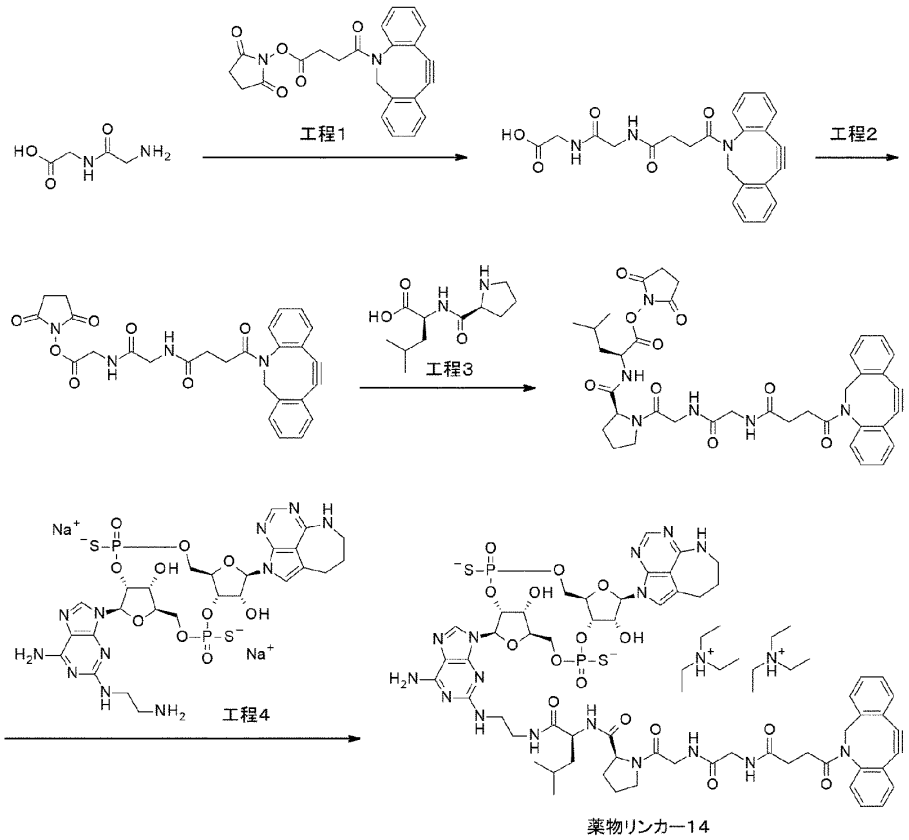
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４５７（Ｍ－Ｈ）$^{-}$．

[1107] 実施例７４：薬物リンカー１４の合成

［合成スキーム］

[1108]

[化231]



[1109]（工程１）

Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシン

市販（東京化成工業）のグリシルグリシン（０．６１ｇ）を用いて、実施例２１工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．０８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．５７（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），７．６９－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．６２－７．６０（１Ｈ，ｍ），７．５２－７．２９（６Ｈ，ｍ），５．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），３．

７３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．７０－３．５５（３Ｈ，ｍ），２．６４（１Ｈ，ｍ），２．２８（１Ｈ，ｍ），２．０６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１５．３，７．７，５．６Ｈｚ），１．７９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１６．５，７．４，５．６Ｈｚ）．

[1110]（工程２）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシナート

上記工程１で得られた化合物（１．０７ｇ）を用いて、実施例２１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（９４２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．４０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．１９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．６９－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．６４－７．６２（１Ｈ，ｍ），７．５３－７．２９（６Ｈ，ｍ），５．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），４．２６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１８．１，６．０Ｈｚ），４．１９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１８．１，６．０Ｈｚ），３．７２－３．５９（３Ｈ，ｍ），２．８１（４Ｈ，ｂｒｓ），２．６８－２．５９（１Ｈ，ｍ），２．３３－２．２４（１Ｈ，ｍ），２．０７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１５．４，７．６，５．７Ｈｚ），１．８０（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１６．３，７．３，５．４Ｈｚ）．

[1111]（工程３）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｌ－ロイシナート

上記工程２で得られた化合物（２５０ｍｇ）と市販（国産化学）のＬ－プロリル－Ｌ－ロイシン（１６６ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５ｍＬ）を加え、室温で２．５時間攪拌した。Ｌ－プロリル－Ｌ－ロイシン（８３

３ｍｇ）を追加して終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物にクロロホルム（５０ｍＬ）と１０％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／（クロロホルム：メタノール：水＝７：３：１）の下層］で粗精製した。粗生成物のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）溶液にＮ－ヒドロキシスクシンイミド（６７ｍｇ）と１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（１１１ｍｇ）を加え、室温で１．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にクロロホルム（４０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム／メタノール］、［酢酸エチル／メタノール］で順に精製し、標題化合物（１２７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．８５（０．３Ｈ，ｍ），８．５６（０．５Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．３３（０．２Ｈ，ｍ），８．０９（１Ｈ，ｍ），７．９１－７．７９（１Ｈ，ｍ），７．７０－７．２８（８Ｈ，ｍ），５．０４（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５），５．０３（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９），４．７１－４．２９（２Ｈ，ｍ），４．０１－３．３０（７Ｈ，ｍ），２．７９（４Ｈ，ｂｒｓ），２．６３（１Ｈ，ｍ），２．３３－１．６４（１０Ｈ，ｍ），０．９３－０．８３（６Ｈ，ｍ）．

[1112] （工程４）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テ

トラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］－Ｌ－ロイシンアミド

（薬物リンカー１４）

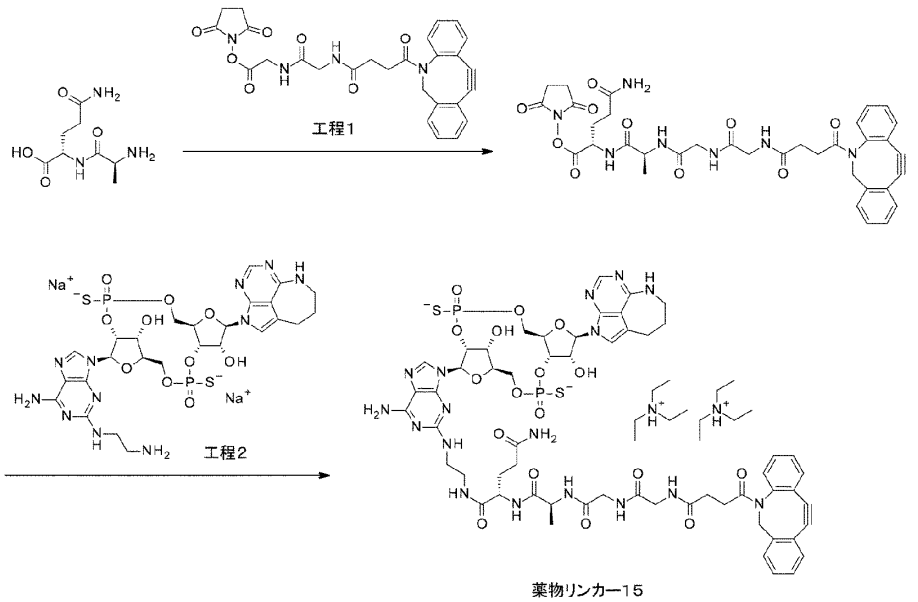
実施例８工程８－２で得られた化合物（６．９ｍｇ）と上記工程３で得られた化合物（４．７ｍｇ）を用いて、実施例２３工程１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－４０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（７．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３９７（Ｍ－Ｈ）$^{-}$．

[1113] 実施例７５：薬物リンカー１５の合成

［合成スキーム］

[1114] [化232]



[1115] （工程１）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－アラニル－Ｌ－グルタミナート

市販（和光純薬工業）のＬ－アラニル－Ｌ－グルタミン（２６３ｍｇ）と実施例７４工程２で得られた化合物（２５０ｍｇ）を用いて、実施例７４工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（９０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．５９（０．８Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．４８（０．２Ｈ，ｍ），８．２０－７．９２（３Ｈ，ｍ），７．７０－７．２５（９Ｈ，ｍ），６．８５（１Ｈ，ｂｒｓ），５．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），４．６２（１Ｈ，ｍ），４．３３（１Ｈ，ｍ），３．７５－３．５６（５Ｈ，ｍ），２．８０（４Ｈ，ｂｒｓ），２．６４（１Ｈ，ｍ），２．３３－２．２１（３Ｈ，ｍ），２．１５－２．０３（２Ｈ，ｍ），１．９９－１．８７（１Ｈ，ｍ），１．８３－１．７６（１Ｈ，ｍ），１．２４－１．１７（３Ｈ，ｍ）．

[1116]（工程２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－アラニル－Ｎ^{1}－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］－Ｌ－グルタムアミド

（薬物リンカー１５）

実施例８工程８－２で得られた化合物（６．９ｍｇ）と上記工程１で得られた化合物（４．７ｍｇ）を用いて、実施例２３工程１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル、アセトニトリル：２０％－４０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（３．９ｍｇ）を得た。

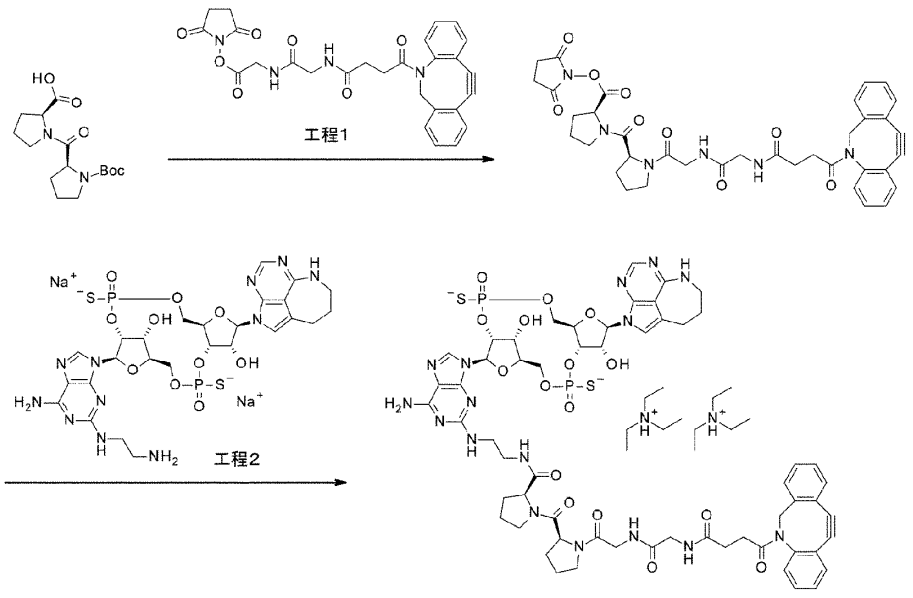
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３８－８．３５（１Ｈ，ｍ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６６－７．１３（９Ｈ，ｍ），６．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．１４－６．１０（１Ｈ，ｍ），５．５１－５．４２（２Ｈ，ｍ），５．１４－５．０６（１Ｈ，ｍ），４．８４－４．７９（１Ｈ，ｍ），４．５３－３．６４（１４Ｈ，ｍ），３．５６－３．１１（６Ｈ，ｍ），３．１５（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），２．９２－２．６９（４Ｈ，ｍ），２．４２－１．９３（８Ｈ，ｍ），１．４５－１．２４（３Ｈ，ｍ），１．２７（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1117] 実施例７６：薬物リンカー１６の合成

［合成スキーム］

[1118] [化233]



[1119] （工程１）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｌ－プロリナート

市販（Ｃｏｏｌ　Ｐｈａｒｍ）の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－プロリル－Ｌ－プロリン（７７７ｍｇ）を用いて、実施例２１工程１と同様の手法で反応を行い、１－［（２Ｓ）－ピロリジン－１－イウム－２－カルボニル］－Ｌ－プロリン　トリフルオロアセテートの粗体を得た。この粗生成物と実施例７４工程２で得られた化合物（４２８ｍｇ）を用いて、実施例７４工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２３８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．１２－８．０８（１Ｈ，ｍ），７．９０（０．２Ｈ，ｓ），７．８２（０．８Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），７．７０－７．６１（２Ｈ，ｍ），７．５２－７．２９（６Ｈ，ｍ），５．０７－５．０１（１Ｈ，ｍ），４．８８－４．８６（０．２Ｈ，ｍ），４．７７－４．７４（０．２Ｈ，ｍ），４．６９－４．６２（０．８Ｈ，ｍ），４．６０－４．５６（０．８Ｈ，ｍ），４．０２－３．３８（９Ｈ，ｍ），２．７９（４Ｈ，ｂｒｓ），２．６８－２．５８（１Ｈ，ｍ），２．３７－２．２４（２Ｈ，ｍ），２．１６－１．７３（９Ｈ，ｍ）．

[1120] （工程２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－プロリル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ

，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］－Ｌ－プロリンアミド

（薬物リンカー１６）

実施例８工程８－２で得られた化合物（６．９ｍｇ）と上記工程１で得られた化合物（４．６ｍｇ）を用いて、実施例２３工程１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－４０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（５．８ｍｇ）を得た。

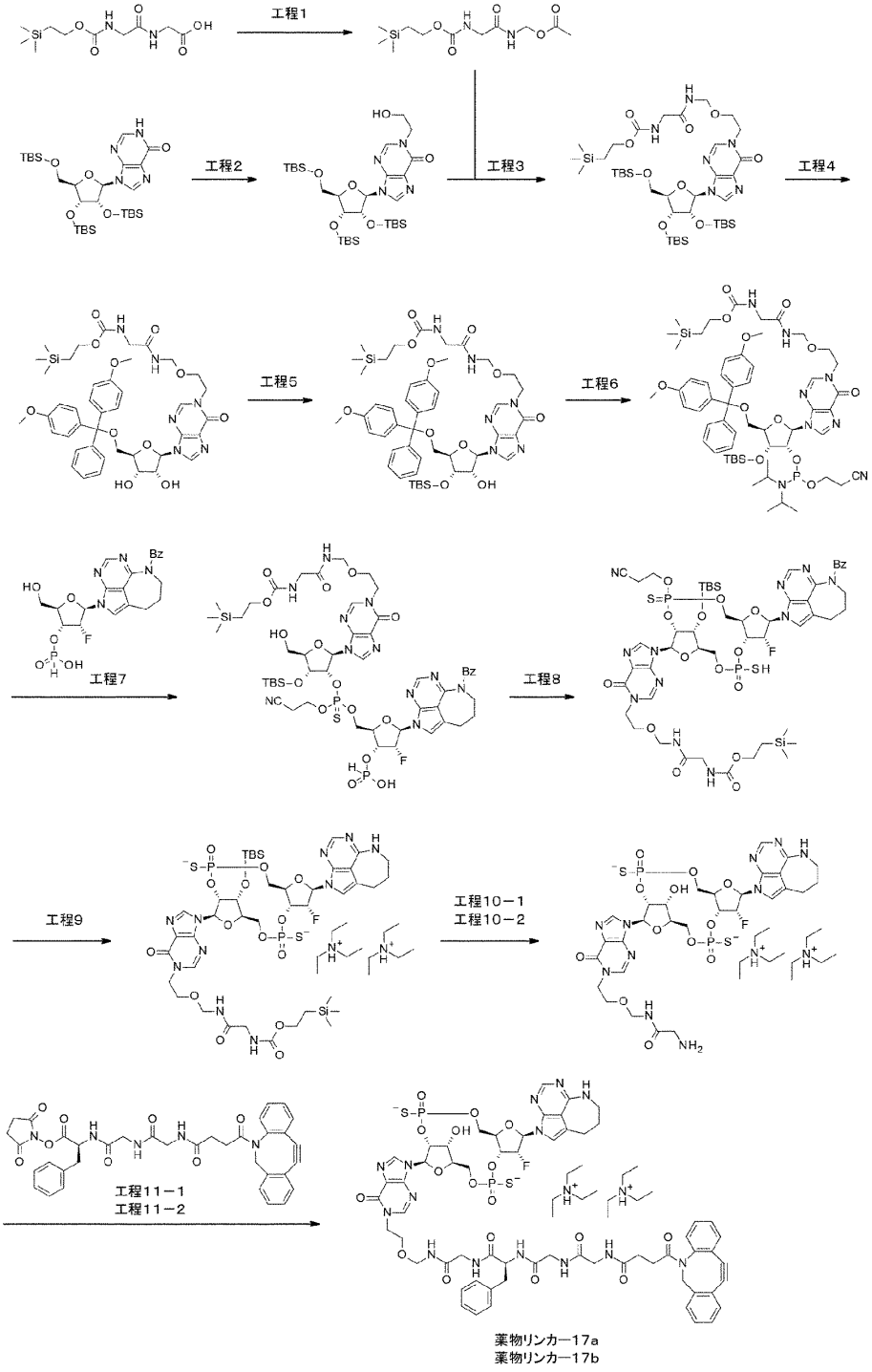
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[1121] 実施例７７：薬物リンカー１７の合成

［合成スキーム］

[1122]

[化234]



[1123] （工程１）

［（Ｎ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メチル　アセテート

市販（ＳＵＮＤＩＡ）のＮ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシルグリシン（９．３２ｇ）を用いて、実施例６７工程１と同様の手法で反応を行い、標題化合物（８．２４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１４（１Ｈ，ｂｒｓ），５．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），５．２０（１Ｈ，ｂｒｓ），４．２２－４．１６（２Ｈ，ｍ），３．８８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．０８（３Ｈ，ｓ），１．０４－０．９７（２Ｈ，ｍ），０．０５（９Ｈ，ｓ）．

[1124]（工程２）

２’，３’，５’－トリス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－（２－ヒドロキシエチル）イノシン

文献既知（Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．１９８７，３５（１），７２－７９）の２’，３’，５’－トリス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］イノシン（３１．３ｇ）のテトラヒドロフラン（７５ｍＬ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（７５ｍＬ）混合溶液に、２－ブロモエタノール（４．８２ｍＬ）と１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（７．６５ｍＬ）を加え、室温で２３時間攪拌した。反応液に、水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（２９．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．１６（１Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），５．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．４０－４．２５（３Ｈ，ｍ），４．１８－４．０６（３Ｈ，ｍ），４．０３－３．９２（２Ｈ，ｍ），３．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．４Ｈｚ），３．０８－２．８３（１Ｈ，ｂｒｍ），０．９６（９Ｈ，ｓ），０．９２（

９Ｈ，ｓ），０．８２（９Ｈ，ｓ），０．１５（３Ｈ，ｓ），０．１４（３Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ），０．０８（３Ｈ，ｓ），－０．０２（３Ｈ，ｓ），－０．１５（３Ｈ，ｓ）．

[1125] （工程３）

２’，３’，５’－トリス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－（２－｛［（Ｎ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メトキシ｝エチル）イノシン

上記工程２で得られた化合物（１５．６ｇ）のトルエン（４６．８ｍＬ）溶液に上記工程１で得られた化合物（１０．４ｇ）とピリジン（９．６３ｍＬ）を加え、１１０℃で１２時間攪拌した。反応液に上記工程１で得られた化合物（３．４６ｇ）を追加し、１１０℃で１日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル］で精製し、標題化合物（２０．６ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

[1126] （工程４）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－１－（２－｛［（Ｎ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メトキシ｝エチル）イノシン

上記工程３で得られた化合物（２０．６ｇ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン三フッ化水素酸塩（１０ｍＬ）を加え、室温で１７時間攪拌した。氷冷下、反応液に１Ｍ炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液（５０ｍＬ）とトリエチルアミン（１０ｍＬ）の混合液をゆっくり加えた後、反応液を減圧濃縮した。残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［水／アセトニトリル］で粗精製後、凍結乾燥した。得られた粗体をピリジンで共沸し、残留物のピリジン（５０ｍＬ）溶液に、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（４．７３ｇ）を０℃で加え、４℃で１７時間

攪拌した。反応液にメタノール（２ｍＬ）を加え、室温で１５分間攪拌後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ヘキサン／酢酸エチル／メタノール／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（９．１８ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９４（１Ｈ，ｓ），７．８８（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．４１－７．３６（２Ｈ，ｍ），７．３２－７．１５（７Ｈ，ｍ），６．８３－６．７６（４Ｈ，ｍ），５．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），５．７３－５．６５（２Ｈ，ｍ），４．８７－４．８０（１Ｈ，ｍ），４．７６－４．６１（２Ｈ，ｍ），４．４４－４．３９（１Ｈ，ｍ），４．３５－４．３０（１Ｈ，ｍ），４．２２－４．０５（４Ｈ，ｍ），３．８３－３．７３（２Ｈ，ｍ），３．７７（６Ｈ，ｓ），３．７２－３．６７（２Ｈ，ｍ），３．４８－３．３２（３Ｈ，ｍ），０．９９－０．９１（２Ｈ，ｍ），０．０２（９Ｈ，ｓ）．

[1127]（工程５）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－（２－｛［（Ｎ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メトキシ｝エチル）イノシン

上記工程４で得られた化合物（５．９６ｇ）を用いて、実施例５工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．３３ｇ）と標題化合物の位置異性体である５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１－（２－｛［（Ｎ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メトキシ｝エチル）イノシン（２．４５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９９（１Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．４５－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．１８（７Ｈ，ｍ），

７．０５（１Ｈ，ｂｒｓ），６．８４－６．７７（４Ｈ，ｍ），５．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．４６（１Ｈ，ｂｒｓ），４．７１－４．６１（３Ｈ，ｍ），４．５４－４．５１（１Ｈ，ｍ），４．２２－４．１０（５Ｈ，ｍ），３．８１－３．７６（２Ｈ，ｍ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），３．２６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．２Ｈｚ），３．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），１．００－０．９３（２Ｈ，ｍ），０．８９（９Ｈ，ｓ），０．０９（３Ｈ，ｓ），０．０２（９Ｈ，ｓ），０．０２（３Ｈ，ｓ）．

位置異性体（２’－Ｏ－ＴＢＳ体）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．９９（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．４８－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．１８（８Ｈ，ｍ），６．８５－６．７８（４Ｈ，ｍ），５．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．６３（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），４．６６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），４．３６－４．３２（１Ｈ，ｍ），４．２７－４．１９（２Ｈ，ｍ），４．１８－４．１０（３Ｈ，ｍ），３．８１－３．７４（４Ｈ，ｍ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），３．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ），２．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），０．９７－０．９０（２Ｈ，ｍ），０．８６（９Ｈ，ｓ），０．０２（３Ｈ，ｓ），０．０１（９Ｈ，ｓ），－０．０９（３Ｈ，ｓ）．

[1128] （工程６）

５’－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２’－Ｏ－｛（２－シアノエトキシ）［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］ホスファニル｝－１－（２－｛［（Ｎ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メトキシ｝エチル）イノシン

上記工程５で得られた化合物（２．３３ｇ）を用いて、実施例５工程４と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２．７２ｇ）をリン原子上のジアステレオマー混合物（ジアステレオマー比＝６：４）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．０３（０．４Ｈ，ｓ），８．０２（０．６Ｈ，ｓ），７．９５（０．６Ｈ，ｓ），７．９２（０．４Ｈ，ｓ），７．４６－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．１７（７Ｈ，ｍ），６．８８（１Ｈ，ｂｒｓ），６．８４－６．７８（４Ｈ，ｍ），６．１５（０．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），６．１０（０．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），５．３４（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８６－４．６１（３Ｈ，ｍ），４．４８－４．４２（１Ｈ，ｍ），４．２９－４．０９（５Ｈ，ｍ），３．８３－３．４４（９Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．３２－３．２３（１Ｈ，ｍ），２．５８－２．４９（１Ｈ，ｍ），２．４４－２．３８（１Ｈ，ｍ），１．１５（３．６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），１．１１（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），１．０４－０．９２（２Ｈ，ｍ），０．９７（２．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），０．８５（３．６Ｈ，ｓ），０．８４（５．４Ｈ，ｓ），０．０９（１．２Ｈ，ｓ），０．０６（１．８Ｈ，ｓ），０．０３（９Ｈ，ｓ），０．００（３Ｈ，ｓ）．

[1129]（工程７）

実施例４４工程８で得られた化合物（２．１５ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と上記工程６で得られた化合物（２．７２ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[1130]（工程８）

２－（トリメチルシリル）エチル　（２－｛［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２－オキソ－２－スルファニル－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］アミノ｝－２－オキソエチル）カルバメート

上記工程７で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．４７ｇ：不純物含有）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２７８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1131]（工程９）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－２，１０－ジオキソ－７－［６－オキソ－１－（２－｛［（Ｎ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メトキシ｝エチル）－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程８で得られた化合物（１．４７ｇ）のメタノール（１０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）混合溶液に、２８％アンモニア水（１０ｍ

Ｌ）を加え、５０℃で６時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をＣ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（２０４ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（２０５ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1132]（工程１０－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程９で得られた化合物（ジアステレオマー１）（２０４ｍｇ）を用いて、実施例１１工程９－１と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：１０％－５０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物（４０．７ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1133]（工程１０－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（チオラート）

上記工程９で得られた化合物（ジアステレオマー２）（２０５ｍｇ）を用いて、実施例１１工程９－１と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：１０％－５０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物（５０．８ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1134] （工程１１－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル

｝エトキシ）メチル］グリシンアミド

（薬物リンカー１７ａ：ジアステレオマー１）

上記工程１０－１で得られた化合物（４０．７ｍｇ）を用いて、実施例２２工程９－１

と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－４５％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：４０％－９０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物（２５．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５８（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｓ），７．５７－７．４９（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．３４（３Ｈ，ｍ），７．３２－７．０８（９Ｈ，ｍ），６．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），５．５６－５．３７（２Ｈ，ｍ），５．３１－５．１７（１Ｈ，ｍ），５．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），４．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），４．６４－４．３８（６Ｈ，ｍ），４．３６－４．２１（４Ｈ，ｍ），４．０５－３．６０（１０Ｈ，ｍ），３．５３－３．４２（３Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０１－２．９２（１Ｈ，ｍ），２．８６－２．７３（１Ｈ，ｍ），２．７０－２．５４（２Ｈ，ｍ），２．３７－２．１６（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．７７（３Ｈ，ｍ），１．２８（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1135] （工程１１－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛９－

［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］グリシンアミド

（薬物リンカー１７ｂ：ジアステレオマー２）

上記工程１０－２で得られた化合物（５０．８ｍｇ）を用いて、実施例２２工程９－１

と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５％－４５％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：４５％－９０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物（２３．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

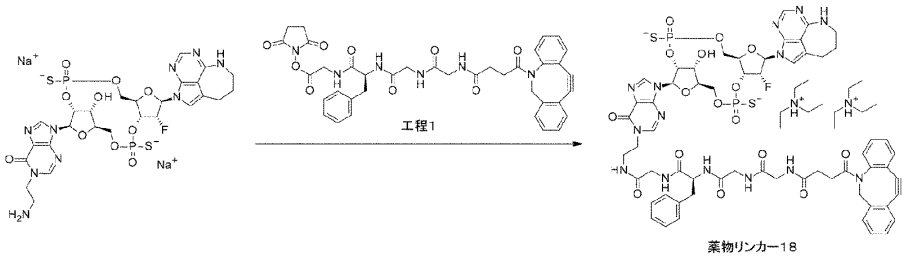
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６７（１Ｈ，ｓ），８．１４（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６７－７．５０（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．３６（３Ｈ，ｍ），７．３４－７．１２（９Ｈ，ｍ），６．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），６．２６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），５．６０－５．３１（３Ｈ，ｍ），５．０９－５．００（１Ｈ，ｍ），４．６１－４．２２（９Ｈ，ｍ），４．１１－３．５９（１３Ｈ，ｍ），３．５０－３．４４（２Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０４－２．９３（１Ｈ，ｍ），２．８７－２．７４（３Ｈ，ｍ），２．３９－２．２２（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．８５（３Ｈ，ｍ），１．２８（１８

Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1136] 実施例７８：薬物リンカー１８の合成

［合成スキーム］

[1137] [化235]



[1138] （工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）グリシンアミド

（薬物リンカー１８）

実施例４５工程７－２で得られた化合物（１０．０ｍｇ）と実施例２１工程３で得られた化合物（８．８ｍｇ）を用いて、実施例２１工程４と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５％－５０％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ

酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：４５％－９０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物（１０．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３８１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

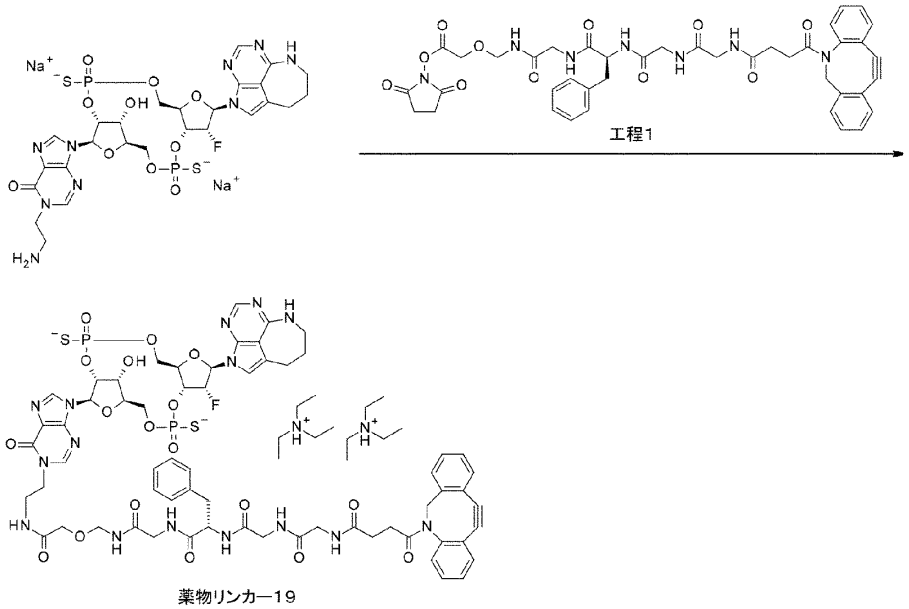
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６１（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６４－７．４９（２Ｈ，ｍ），７．４４－７．３７（３Ｈ，ｍ），７．３５－７．１１（９Ｈ，ｍ），６．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．１，１．８Ｈｚ），６．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６２－５．３９（３Ｈ，ｍ），５．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１８．４，１４．２Ｈｚ），４．５５－４．３７（５Ｈ，ｍ），４．２９－４．１８（２Ｈ，ｍ），４．０４－３．９１（３Ｈ，ｍ），３．８７－３．５２（８Ｈ，ｍ），３．５０－３．４１（３Ｈ，ｍ），３．１９（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．１８－３．１０（１Ｈ，ｍ），３．０２－２．９２（１Ｈ，ｍ），２．８６－２．６６（３Ｈ，ｍ），２．４０－２．２１（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．８４（３Ｈ，ｍ），１．２９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1139] 実施例７９：薬物リンカー１９の合成

［合成スキーム］

[1140]

[化236]



[1141]（工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－（｛２－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）アミノ］－２－オキソエトキシ｝メチル）グリシンアミド

（薬物リンカー１９）

実施例４５工程７－２で得られた化合物（２０．０ｍｇ）と実施例６６工

程１で得られた化合物（１９．８ｍｇ）を用いて、実施例２１工程４と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２０％－４５％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：３０％－８０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物（２２．１ｍｇ）を得た。

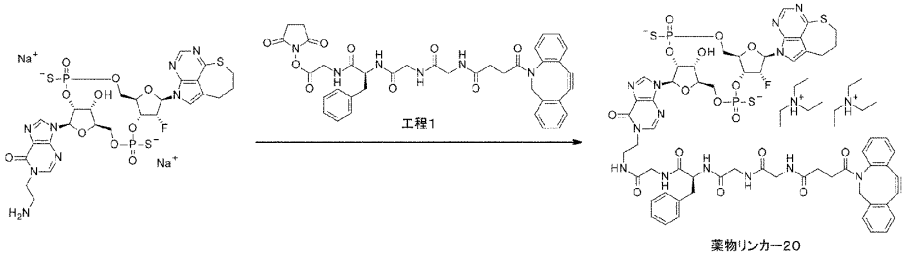
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４６８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６６（１Ｈ，ｂｒｓ），８．１０（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０４－７．９６（１Ｈ，ｍ），７．６６－７．３５（５Ｈ，ｍ），７．３３－７．１２（９Ｈ，ｍ），６．５２－６．４１（１Ｈ，ｍ），６．２８－６．２２（１Ｈ，ｍ），５．６４－５．３１（３Ｈ，ｍ），５．０７－４．９９（１Ｈ，ｍ），４．７０－４．２０（９Ｈ，ｍ），４．１１－３．５１（１４Ｈ，ｍ），３．５０－３．３０（３Ｈ，ｍ），３．２７－３．１０（１Ｈ，ｍ），３．１９（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０７－２．９３（１Ｈ，ｍ），２．８９－２．６５（３Ｈ，ｍ），２．４１－２．１８（２Ｈ，ｍ），２．０５－１．８２（２Ｈ，ｍ），１．２９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1142] 実施例８０：薬物リンカー２０の合成

［合成スキーム］

[1143] [化237]



[1144] （工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジ

デヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィドオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）グリシンアミド

（薬物リンカー２０）

実施例５９工程４－２で得られた化合物（２５．０ｍｇ）と実施例２１工程３で得られた化合物（２５．８ｍｇ）を用いて、実施例２１工程４と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３０％－５０％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：５０％－９０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物（３３．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

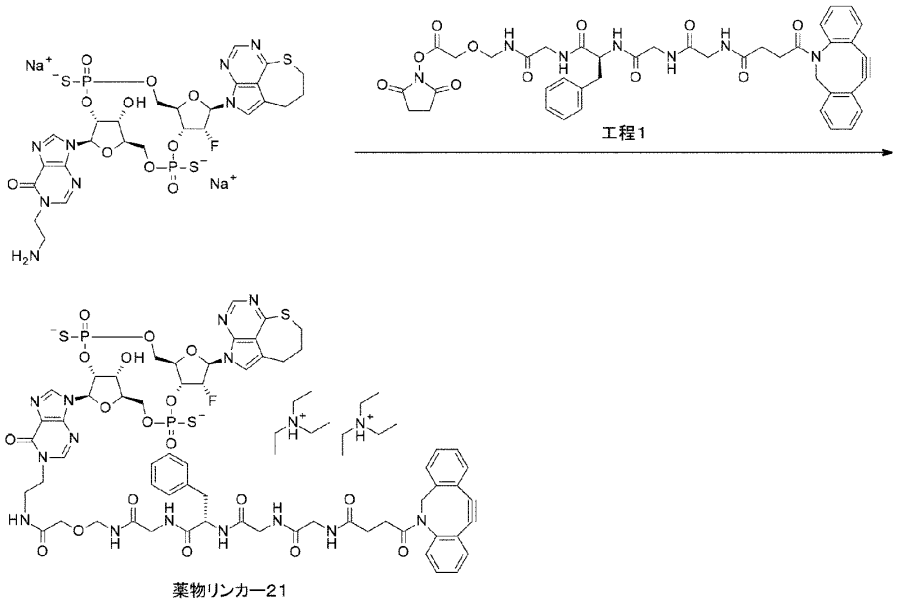
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５８（１Ｈ，ｂｒｓ），８．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），８．００（１Ｈ，ｂｒｓ），７．７１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６４－７．４９（２Ｈ，ｍ），７．４４－７．３７（３Ｈ，ｍ），７．３２－７．１０（８Ｈ，ｍ），６．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６５－５．３６（３Ｈ，ｍ），５．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６，１４．２Ｈｚ），４．５７－４．３８（５Ｈ，ｍ），４．３０－４．１７（２Ｈ，ｍ），４．０７－３．９５（２Ｈ，ｍ），３．９４－３．５０（９Ｈ，ｍ），３．５０－３．

３５（１Ｈ，ｍ），，３．１９（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．１８－３．０７（３Ｈ，ｍ），３．０４－２．７３（４Ｈ，ｍ），２．４０－２．１１（４Ｈ，ｍ），２．０５－１．９２（１Ｈ，ｍ），１．２９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1145] 実施例８１：薬物リンカー２１の合成

［合成スキーム］

[1146] [化238]



[1147] （工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－（｛２－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィドオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデ

シン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エチル）アミノ］－２－オキソエトキシ｝メチル）グリシンアミド

（薬物リンカー２１）

実施例５９工程４－２で得られた化合物（１５．０ｍｇ）と実施例６６工程１で得られた化合物（１７．４ｍｇ）を用いて、実施例２１工程４と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５％－５０％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：４０％－９０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物（２１．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

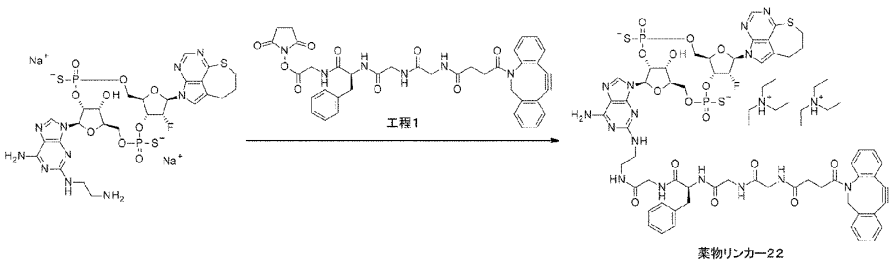
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．６１（１Ｈ，ｂｒｓ），８．４１－８．３４（１Ｈ，ｍ），８．１０－８．０５（１Ｈ，ｍ），７．７２－７．３７（６Ｈ，ｍ），７．３２－７．１２（８Ｈ，ｍ），６．６３－６．５０（１Ｈ，ｍ），６．２７－６．２２（１Ｈ，ｍ），５．６５－５．３１（３Ｈ，ｍ），５．０７－４．９４（１Ｈ，ｍ），４．６８－４．２０（１０Ｈ，ｍ），４．１１－３．５３（１４Ｈ，ｍ），３．２６－３．０８（２Ｈ，ｍ），３．１９（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０６－２．６７（４Ｈ，ｍ），２．４０－２．１１（４Ｈ，ｍ），２．０５－１．８８（１Ｈ，ｍ），１．２９（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1148] 実施例８２：薬物リンカー２２の合成

［合成スキーム］

[1149]

[化239]



[1150]（工程１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（８，９－ジヒドロ－６－チア－２，３，５－トリアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２（７Ｈ）－イル）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィドオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］グリシンアミド

（薬物リンカー２２）

実施例６１工程４－２で得られた化合物（４．４ｍｇ）と実施例２１工程３で得られた化合物（３．５ｍｇ）を用いて、実施例２１工程４と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：２５％－４５％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（６．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４１２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

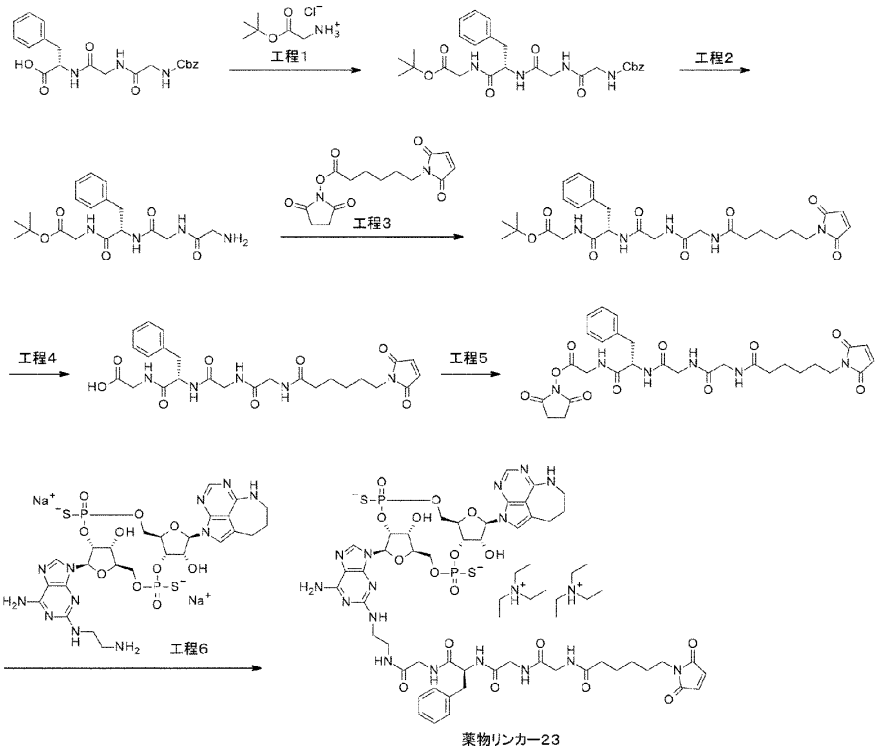
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），８．１０－７．９８（１Ｈ，ｍ），７．７５（１Ｈ，ｓ），７．６２－７．１３（１３Ｈ，ｍ），６．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），６．０１（

１Ｈ，ｂｒｓ），５．８２－５．６２（１Ｈ，ｍ），５．５４－５．３３（２Ｈ，ｍ），５．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），４．５７－３．４８（１４Ｈ，ｍ），３．３５－２．６５（１２Ｈ，ｍ），３．１７（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．３５－２．１１（４Ｈ，ｍ），２．００－１．９２（１Ｈ，ｍ），１．２８（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1151] 実施例８３：薬物リンカー２３の合成

［合成スキーム］

[1152] [化240]



[1153] （工程１）

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニルグリシナート

市販（ＢＡＣＨＥＭ）のＮ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニン（５．００ｇ）とグリシン　ｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩（２．０３ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（５０

ｍＬ）溶液に、氷冷下、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．１１ｍＬ）と１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（３．０１ｇ）を加え、室温まで昇温しながら終夜攪拌した。反応液をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の二層に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮後、トルエンで２回共沸した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製し、標題化合物（４．５１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．４０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），８．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），７．５１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．３８－７．１６（１０Ｈ，ｍ），５．０３（２Ｈ，ｓ），４．５２（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．５４（６Ｈ，ｍ），３．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，３．６Ｈｚ），２．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．２，１０．６Ｈｚ），１．４１（９Ｈ，ｓ）．

[1154]（工程２）

ｔｅｒｔ－ブチル　グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニルグリシナート

上記工程１で得られた化合物（４．５１ｇ）のメタノール（２０ｍＬ）－ジクロロメタン（８０ｍＬ）混合液に、１０％パラジウム炭素（Ｍ）ｗｅｔ（７５０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。１０％パラジウム炭素（Ｍ）ｗｅｔ（１．５ｇ）を追加し、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製し、標題化合物（３．１８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．４２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），８．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．００（１Ｈ，ｂｒｓ），７

．２８－７．１６（５Ｈ，ｍ），４．５３（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．７３（３Ｈ，ｍ），３．６１（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），３．０６（３Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．４，５．６Ｈｚ），２．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．２，１０．３Ｈｚ），１．８８（２Ｈ，ｂｒ），１．４１（９Ｈ，ｓ）．

[1155]（工程３）

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニルグリシナート

上記工程２で得られた化合物（２．６５ｇ）と市販（東京化成工業）の６－マレイミドヘキサン酸　Ｎ－スクシンイミジル（２．２０ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルミアミド（２０ｍＬ）に溶解し、室温で７時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をジクロロメタンと水の二層に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で３回、飽和食塩水で１回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製し、標題化合物（３．５２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．２８－７．１７（５Ｈ，ｍ），７．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），６．９６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），６．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．６８（２Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），４．８６（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．０２－３．８８（５Ｈ，ｍ），３．８２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１８．１，４．９Ｈｚ），３．５１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．１５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．２，６．３Ｈｚ），３．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．７，７．３Ｈｚ），２．２５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．７０－１．５７（４Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．３２（２Ｈ，ｓ）．

[1156]（工程４）

Ｎ－［６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニルグリシン

上記工程３で得られた化合物（１．００ｇ）のジクロロメタン（９．０ｍＬ）溶液に、０℃でトリフルオロ酢酸（４．５ｍＬ）を加え、室温で２．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンで２回共沸した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン／メタノール］で精製し、標題化合物（５３４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１２．５９（１Ｈ，ｂｒ），８．３４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），７．２７－７．１６（５Ｈ，ｍ），７．００（２Ｈ，ｓ），４．５２（１Ｈ，ｍ），３．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．７４（１Ｈ，ｍ），３．６６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），３．５７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．８，５．６Ｈｚ），３．３６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．１Ｈｚ），２．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，１０．０Ｈｚ），２．１０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．５１－１．４３（４Ｈ，ｍ），１．１９（２Ｈ，ｍ）．

[1157]（工程５）

２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　Ｎ－［６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニルグリシナート

上記工程４で得られた化合物（４６２ｍｇ）を用いて、実施例２１工程３と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２５８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．７０（０．８５Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），８．４４（０．１５Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），８．１７（０．８５Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．１１（０．１５Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ

），８．０６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），７．９９－７．９５（１Ｈ，ｍ），７．２７－７．１６（５Ｈ，ｍ），６．９９（２Ｈ，ｓ），４．５３（１Ｈ，ｍ），４．２８（１．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．８５（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．１，５．９Ｈｚ），３．６６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．８，５．６Ｈｚ），３．３６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．１Ｈｚ），２．８１（４Ｈ，ｂｒｓ），２．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，３．７Ｈｚ），２．１０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．５１－１．４４（４Ｈ，ｍ），１．２０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1158] （工程６）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［２－（｛６－アミノ－９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＳ，１６Ｒ）－１５，１６－ジヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２，１０－ジスルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－９Ｈ－プリン－２－イル｝アミノ）エチル］グリシンアミド

（薬物リンカー２３）

実施例８工程８－２で得られた化合物（９．５ｍｇ）と上記工程５で得られた化合物（７．５ｍｇ）を用いて、実施例２３工程１と同様の手法で反応を行った後、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－３０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（７．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

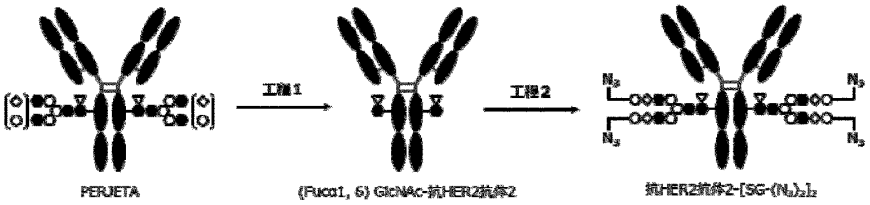
^{1}H－NMR（CD_3OD）δ：８．３５（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．２９－７．１５（６Ｈ，ｍ），６．７６（２Ｈ，ｓ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），６．１１（１Ｈ，ｄ，８．５Ｈｚ），５．４８－５．３６（２Ｈ，ｍ），４．８２－４．７９（１Ｈ，ｍ），４．５０－４．２５（６Ｈ，ｍ），４．０６－３．８１（７Ｈ，ｍ），３．６１－３．３７（９Ｈ，ｍ），３．１７－２．８９（４Ｈ，ｍ），３．１４（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．２１－１．９６（４Ｈ，ｍ），１．５８－１．４８（４Ｈ，ｍ），１．３０－１．２１（２Ｈ，ｍ），１．２７（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1159] 実施例８４：糖鎖リモデリング抗体３の合成

抗ＨＥＲ２抗体２－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

［合成スキーム］

[1160] [化241]



[1161] （工程１）

（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－抗ＨＥＲ２抗体２の調製

市販のＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標）点滴静注４２０ｍｇ／１４ｍＬ（中外製薬）（３．５ｍＬ）を共通操作Ｃに従ってバッファー交換し、リン酸緩衝生理食塩水溶液（６．０ｍＬ，１５．３９ｍｇ／ｍＬ，ｐＨ６．０）得た。実施例２５工程１と同様の操作を行い、標題抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１２．９６ｍｇ／ｍＬ，７．５ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1162] （工程２）

抗ＨＥＲ２抗体２－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

上記工程１で得られた抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１２．９６ｍｇ／ｍＬ，７．５ｍＬ，ｐＨ６．０）と［N_3－ＰＥＧ（３）］$_2$－ＳＧ（１０）

Ｏｘ（２２．５ｍｇ）を用いて、実施例２５工程２と同様の操作を行い、標題抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（１０．２１ｍｇ／ｍＬ，９．０ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1163] 実施例８５：糖鎖リモデリング抗体４の合成

改変抗ＨＥＲ２抗体２－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

［合成スキーム］

[1164] [化242]



[1165] （工程１）

（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－改変抗ＨＥＲ２抗体２の調製

参考例５に従って調製した改変抗ＨＥＲ２抗体２のリン酸緩衝生理食塩水溶液（２４ｍＬ，１２．２５ｍｇ／ｍＬ，ｐＨ６．０）を用いて、実施例２５工程１と同様の操作を行い、標題抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（２０．８６ｍｇ／ｍＬ，１２．５ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1166] （工程２）

改変抗ＨＥＲ２抗体２－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

上記工程１で得られた抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（２０．８６ｍｇ／ｍＬ，１２．５ｍＬ，ｐＨ６．０）と［N_3－ＰＥＧ（３）］$_2$－ＳＧ（１０）Ｏｘ（５２ｍｇ）を用いて、実施例２５工程２と同様の操作を行い、標題抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（１０．８７ｍｇ／ｍＬ，２２ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1167] 実施例８６：糖鎖リモデリング抗体５の合成

抗ＣＤ３３抗体－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

［合成スキーム］

[1168]

[化243]



[1169] （工程１）

（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－抗ＣＤ３３抗体の調製

参考例６に従って調製した抗ＣＤ３３抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（９．０ｍＬ，１１．５６ｍｇ／ｍＬ，ｐＨ６．０）を用いて、実施例２５工程１と同様の操作を行い、標題抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１１．６２ｍｇ／ｍＬ，８ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1170] （工程２）

抗ＣＤ３３抗体－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

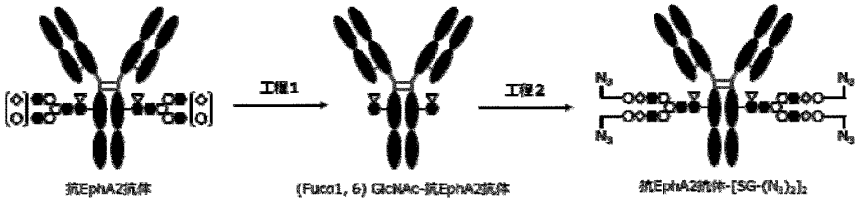
上記工程１で得られた抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１１．６２ｍｇ／ｍＬ，８ｍＬ，ｐＨ６．０）と［N_3－ＰＥＧ（３）］$_2$－ＳＧ（１０）Ｏｘ（２１．５ｍｇ）を用いて、実施例２５工程２と同様の操作を行い、標題抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（１０．０１ｍｇ／ｍＬ，８ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1171] 実施例８７：糖鎖リモデリング抗体６の合成

抗ＥｐｈＡ２抗体－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

［合成スキーム］

[1172] [化244]



[1173] （工程１）

（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－抗ＥｐｈＡ２抗体の調製

参考例７に従って調製した抗ＥｐｈＡ２抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（８．０ｍＬ，１２．８３ｍｇ／ｍＬ，ｐＨ６．０）を用いて、実施例２５工程１と同様の操作を行い、標題抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１３．５１ｍｇ／ｍＬ，７ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1174] （工程２）

抗ＥｐｈＡ２抗体－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

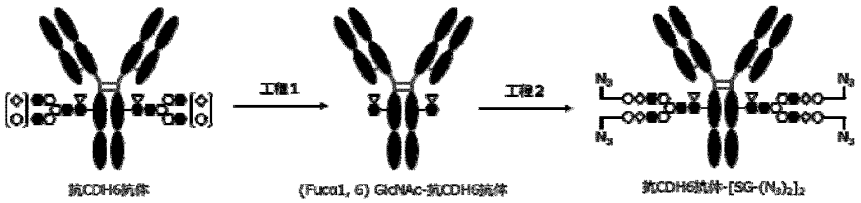
上記工程１で得られた抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１３．５１ｍｇ／ｍＬ，７ｍＬ，ｐＨ６．０）と［N_3－ＰＥＧ（３）］$_2$－ＳＧ（１０）Ｏｘ（２１．７ｍｇ）を用いて、実施例２５工程２と同様の操作を行い、標題抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（８．９１ｍｇ／ｍＬ，７．５ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1175] 実施例８８：糖鎖リモデリング抗体７の合成

抗ＣＤＨ６抗体－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

［合成スキーム］

[1176] [化245]



[1177] （工程１）

（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－抗ＣＤＨ６抗体の調製

参考例８に従って調製した抗ＣＤＨ６抗体のＨＢＳｏｒ（２５ｍＭヒスチジン／５％ソルビトール，ｐＨ＝６．０）緩衝液（５．０ｍＬ，２０．０ｍｇ／ｍＬ）を共通操作Ｃに従って、リン酸緩衝生理食塩水溶液（ｐＨ＝６．０）へとバッファー交換後、実施例２５工程１と同様の操作を行い、標題抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（９．５８ｍｇ／ｍＬ，９．０ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1178] （工程２）

抗ＣＤＨ６抗体－［ＳＧ－（N_3）$_2$］$_2$の調製

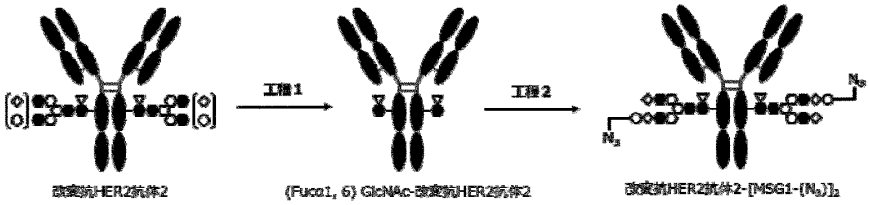
上記工程１で得られた抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（９．５８ｍｇ／ｍＬ，９．０ｍＬ，ｐＨ６．０）と［N_3－ＰＥＧ（３）］$_2$－ＳＧ（１０）Ｏｘ（２４．５ｍｇ）を用いて、実施例２５工程２と同様の操作を行い、標題抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（１０．６９ｍｇ／ｍＬ，７．５ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1179] 実施例８９：糖鎖リモデリング抗体８の合成

改変抗ＨＥＲ２抗体２－［ＭＳＧ１－（N_3）］$_2$の調製

［合成スキーム］

[1180] [化246]



[1181] （工程１）

（Ｆｕｃα１，６）ＧｌｃＮＡｃ－改変抗ＨＥＲ２抗体２の調製

実施例８５工程１と同様の反応を行い、原料抗体の緩衝溶液（１０ｍＬ，１２．２５ｍｇ／ｍＬ，ｐＨ６．０）から、標題抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１４．８４ｍｇ／ｍＬ，７．５ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1182] （工程２）

改変抗ＨＥＲ２抗体２－［ＭＳＧ１－（N_3）］$_2$の調製

上記工程１で得られた抗体の２０ｍＭリン酸緩衝溶液（１４．８４ｍｇ／ｍＬ，７．５ｍＬ，ｐＨ６．０）と［N_3－ＰＥＧ（３）］－ＭＳＧ１（９）－Ｏｘ（ＷＯ２０１８／００３９８３の化合物１－１１）（１９ｍｇ）を用いて、実施例２５工程２と同様の操作を行い、標題抗体のリン酸緩衝生理食塩水溶液（１０．４８ｍｇ／ｍＬ，９．２５ｍＬ，ｐＨ６．０）を得た。

[1183] 実施例９０：抗体薬物コンジュゲート５の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコ

ンジュゲート４の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．９７ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０９１ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１５９ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．４９ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：１．７１ｍｇ（３１％）

薬物平均結合数：３．６

[1184] 実施例９１：抗体薬物コンジュゲート６の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート５の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．９７ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２ａのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０９１ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１５９ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９１ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．１７ｍｇ（５８％）

薬物平均結合数：３．６

[1185] 実施例９２：抗体薬物コンジュゲート７の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコ

ンジュゲート６の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，４．００ｍＬ）をプロピレングリコール（２．００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２ｂのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．７０７ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（１．２９３ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（２４．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９６ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：２３．５７ｍｇ（５９％）

薬物平均結合数：３．７

[1186] 実施例９３：抗体薬物コンジュゲート８の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート７の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，４．００ｍＬ）をプロピレングリコール（２．００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー５のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．７０７ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（１．２９３ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（２４．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．１０ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：２６．８６ｍｇ（６７％）

薬物平均結合数：３．７

[1187] 実施例９４：抗体薬物コンジュゲート９の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコ

ンジュゲート８の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，４．００ｍＬ）をプロピレングリコール（２．００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー６のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．７０７ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（１．２９３ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（２４．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．３４ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３２．９２ｍｇ（８２％）

薬物平均結合数：３．７

[1188] 実施例９５：抗体薬物コンジュゲート１０の合成（抗ＬＰＳ抗体－ＣＤＮコンジュゲート２の合成）

糖鎖リモデリング抗体２のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．５５ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２ａのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８７ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６３ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．８８ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．０８ｍｇ（６２％）

薬物平均結合数：３．６

[1189] 実施例９６：抗体薬物コンジュゲート１１の合成（抗ＥｐｈＡ２抗体－ＣＤ

Ｎコンジュゲート１の合成）

糖鎖リモデリング抗体６のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（８．９１ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２ｂのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０７３ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１７７ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．６０ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：２．１０ｍｇ（４７％）

薬物平均結合数：３．８

[1190] 実施例９７：抗体薬物コンジュゲート１２の合成（抗ＣＤ３３抗体－ＣＤＮコンジュゲート１の合成）

糖鎖リモデリング抗体５のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．０１ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２ｂのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８３ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６７ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．７３ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：２．５７ｍｇ（５１％）

薬物平均結合数：３．９

[1191] 実施例９８：抗体薬物コンジュゲート１３の合成（抗ＣＤＨ６抗体－ＣＤＮ

コンジュゲート１の合成）

糖鎖リモデリング抗体７のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．６９ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２ｂのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８８ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６２ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９６ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．３７ｍｇ（６３％）

薬物平均結合数：３．８

[1192] 実施例９９：抗体薬物コンジュゲート１４の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート１の合成）

糖鎖リモデリング抗体３のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．２１ｍｇ／ｍＬ，１．５０ｍＬ）をプロピレングリコール（０．７５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー３のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．２５３ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．４９７ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（９．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．０２ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：９．７３ｍｇ（６４％）

薬物平均結合数：３．７

[1193] 実施例１００：抗体薬物コンジュゲート１５の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤ

Ｎコンジュゲート９の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー８のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８８ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６２ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９３ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．２４ｍｇ（６１％）

薬物平均結合数：３．６

[1194] 実施例１０１：抗体薬物コンジュゲート１６の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤ

Ｎコンジュゲート１０の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．３５ｍｇ／ｍＬ，１３．５０ｍＬ）をプロピレングリコール（６．７５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー９のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，２．３１０ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（４．４４０ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（７４．３ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．３６ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：１００．８ｍｇ（７２％）

薬物平均結合数：３．７

[1195] 実施例１０２：抗体薬物コンジュゲート１７の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤ

Ｎコンジュゲート１１の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１０のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８８ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６２ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．６３ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：２．２２ｍｇ（４２％）

薬物平均結合数：３．５

[1196] 実施例１０３：抗体薬物コンジュゲート１８の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート１２の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１１のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８８ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６２ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９４ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．２９ｍｇ（６２％）

薬物平均結合数：３．６

[1197] 実施例１０４：抗体薬物コンジュゲート１９の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤ

Ｎコンジュゲート１３の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１２のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８８ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６２ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９２ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．２０ｍｇ（６０％）

薬物平均結合数：３．５

[1198] 実施例１０５：抗体薬物コンジュゲート２０の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート１４の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１３のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８８ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６２ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．０１ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．５２ｍｇ（６６％）

薬物平均結合数：３．５

[1199] 実施例１０６：抗体薬物コンジュゲート２１の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤ

Ｎコンジュゲート１５の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１４のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８８ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６２ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．７８ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：２．７４ｍｇ（５１％）

薬物平均結合数：３．６

[1200] 実施例１０７：抗体薬物コンジュゲート２２の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート１６の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１５のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８８ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６２ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．３２ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：４．６１ｍｇ（８６％）

薬物平均結合数：３．６

[1201] 実施例１０８：抗体薬物コンジュゲート２３の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤ

Ｎコンジュゲート１７の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１６のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８８ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６２ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９３ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．２５ｍｇ（６１％）

薬物平均結合数：３．６

[1202] 実施例１０９：抗体薬物コンジュゲート２４の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート１８の合成）

糖鎖リモデリング抗体１のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．７０ｍｇ／ｍＬ，４．００ｍＬ）をプロピレングリコール（２．００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー７のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．７０７ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（１．２９３ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（２４．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．３３ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３２．６４ｍｇ（８２％）

薬物平均結合数：３．７

[1203] 実施例１１０：抗体薬物コンジュゲート２５の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－Ｃ

ＤＮコンジュゲート２の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８７ｍｇ／ｍＬ，８．００ｍＬ）をプロピレングリコール（４．００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１７ａのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，１．０７９ｍＬ，抗体１分子に対して１８当量）とプロピレングリコール（２．９２１ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（４４．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．１６ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：５１．５ｍｇ（５９％）

薬物平均結合数：３．８

[1204] 実施例１１１：抗体薬物コンジュゲート２６の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート３の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８７ｍｇ／ｍＬ，８．００ｍＬ）をプロピレングリコール（４．００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１７ｂのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，１．０７９ｍＬ，抗体１分子に対して１８当量）とプロピレングリコール（２．９２１ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（４４．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．２４ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：５４．９９ｍｇ（６３％）

薬物平均結合数：３．９

[1205] 実施例１１２：抗体薬物コンジュゲート２７の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－Ｃ

ＤＮコンジュゲート４の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８９ｍｇ／ｍＬ，１．００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．５００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１９のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．１８０ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．３２０ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（７．０ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．７９ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：５．５３ｍｇ（５１％）

薬物平均結合数：３．９

[1206] 実施例１１３：抗体薬物コンジュゲート２８の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート５の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８９ｍｇ／ｍＬ，１．００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．５００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２１のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．１８０ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．３２０ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（７．０ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．８４ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：５．９１ｍｇ（５４％）

薬物平均結合数：３．９

[1207] 実施例１１４：抗体薬物コンジュゲート２９の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－Ｃ

ＤＮコンジュゲート６の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８９ｍｇ／ｍＬ，１．００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．５００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２２のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．１８０ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．３２０ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（５．０ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９２ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：４．６０ｍｇ（４２％）

薬物平均結合数：３．５

[1208] 実施例１１５：抗体薬物コンジュゲート３０の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート７の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８９ｍｇ／ｍＬ，１．００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．５００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１８のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．１８０ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．３２０ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（７．０ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．０８ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：７．５３ｍｇ（６９％）

薬物平均結合数：３．９

[1209] 実施例１１６：抗体薬物コンジュゲート３１の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－Ｃ

ＤＮコンジュゲート８の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８９ｍｇ／ｍＬ，１．００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．５００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２０のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．１８０ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．３２０ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（７．０ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．０９ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：７．６２ｍｇ（７０％）

薬物平均結合数：３．８

[1210] 実施例１１７：抗体薬物コンジュゲート３２の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート９の合成）

糖鎖リモデリング抗体８のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．４８ｍｇ／ｍＬ，１．００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．５００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１７ａのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８７ｍＬ，抗体１分子に対して１２当量）とプロピレングリコール（０．４１３ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（７．０ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．７７ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：５．３６ｍｇ（５１％）

薬物平均結合数：１．８

[1211] 実施例１１８：抗体薬物コンジュゲート３３の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－Ｃ

ＤＮコンジュゲート１０の合成）

糖鎖リモデリング抗体８のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．４８ｍｇ／ｍＬ，１．００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．５００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー１７ｂのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０８７ｍＬ，抗体１分子に対して１２当量）とプロピレングリコール（０．４１３ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（７．０ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９１ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：６．３４ｍｇ（６１％）

薬物平均結合数：１．８

[1212] 実施例１１９：抗体薬物コンジュゲート３４の合成（抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート１９の合成）

参考例１に従って調製した抗ＨＥＲ２抗体のリン酸緩衝溶液を、共通操作Ｃに従ってバッファー交換し、リン酸緩衝生理食塩水／５ｍＭ－ＥＤＴＡの抗体溶液（７．６９ｍｇ／ｍＬ）を調製した。この抗体溶液（０．６５ｍＬ）にトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩の水溶液（１０ｍＭ，２０．７μＬ）とリン酸水素二カリウム水溶液（１Ｍ，９．８μＬ）を加えた。反応液のｐＨが７．４±１．０以内であることを確認した後、３７℃で２時間攪拌した。薬物リンカー２３のＤＭＳＯ溶液（１０ｍＭ，０．０６８９ｍＬ）を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で１時間反応させた。反応液にＮ－アセチル－Ｌ－システイン水溶液（１００ｍＭ，６．９μＬ）を加えて反応を停止した。反応液を共通操作Ｃに記載の方法に従ってバッファー交換し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（１．６ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．４６ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：２．３４ｍｇ（４７％）

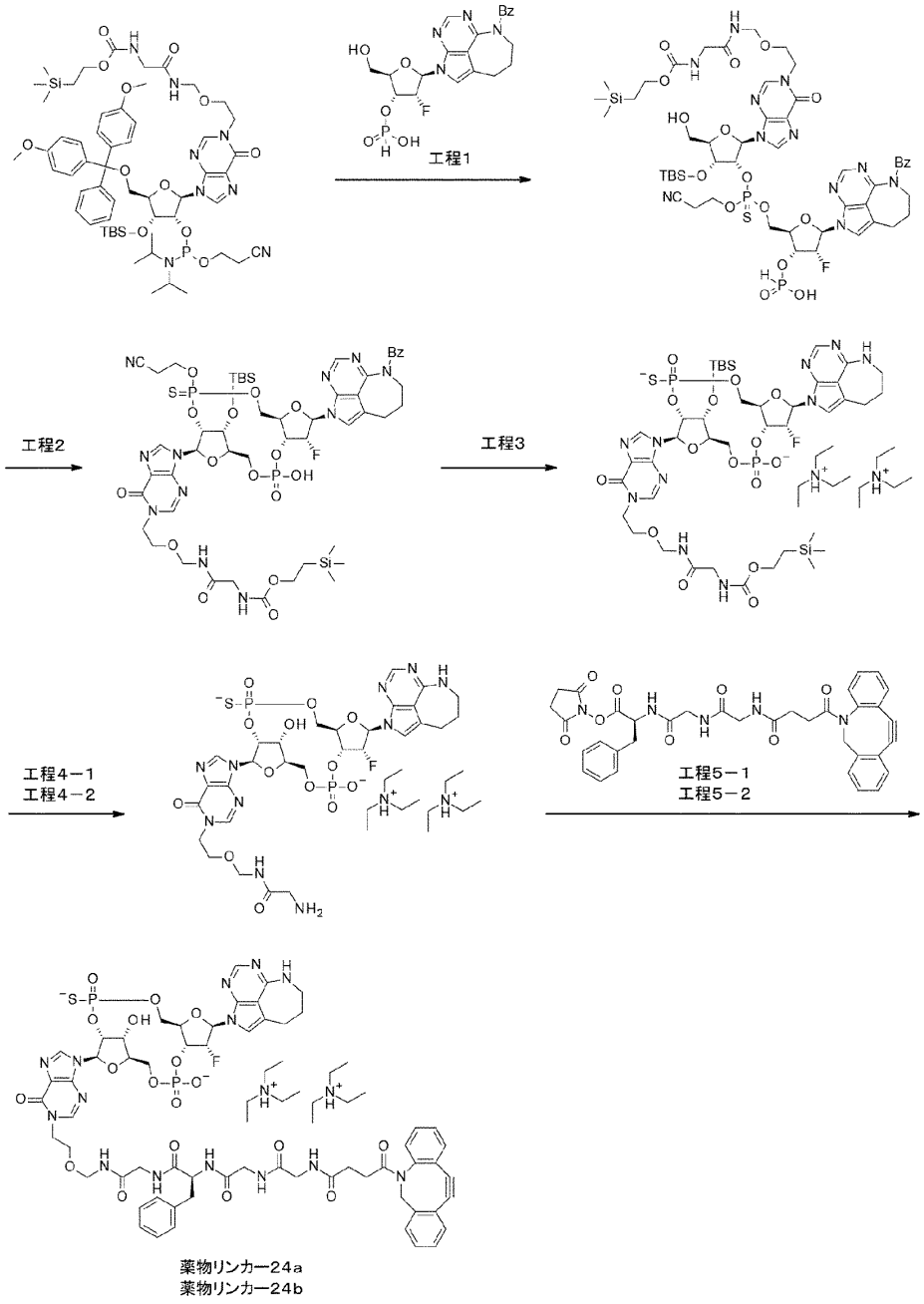
薬物平均結合数：６．５

[1213] 実施例１２０：薬物リンカー２４の合成

［合成スキーム］

[1214]

[化247]



[1215]（工程１）

実施例４４工程８で得られた化合物（１．５５ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－２

－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と実施例７７工程６で得られた化合物（１．９６ｇ）を用いて、実施例１工程８と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[1216] （工程２）

２－（トリメチルシリル）エチル （２－｛［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２－ヒドロキシ－２－オキソ－１０－スルファニリデンオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］アミノ｝－２－オキソエチル）カルバメート

上記工程１で得られた粗生成物を用いて、実施例６２工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．０７ｇ：不純物含有）をリン原子上のジアステレオマー混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1217] （工程３）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム） （５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－２，１０－ジオキソ－７－［６－オキソ－１－（２－｛［（Ｎ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メトキシ｝エチル）－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－

プリン－９－イル］－１０－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－オラート

上記工程２で得られた（１．０７ｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール（１：１），アセトニトリル－メタノール（１：１）：２５％－９０％（０分－４０分）］で精製し、標題化合物のジアステレオマー１（６７．８ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（５６．６ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1218] （工程４－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１０－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－オラート

上記工程３で得られた化合物（ジアステレオマー１）（６７．８ｍｇ）を

用いて、実施例１１工程９－１と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール（１：１），アセトニトリル－メタノール（１：１）：１０％－６０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（３３．７ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1219]（工程４－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１０－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－Ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２－オラート

上記工程３で得られた化合物（ジアステレオマー２）（５６．６ｍｇ）を用いて、実施例１１工程９－１と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール（１：１），アセトニトリル－メタノール（１：１）：１０％－６０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（３２．６ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1220]（工程５－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブ

タノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２－オキシド－２，１０－ジオキソ－１０－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］グリシンアミド

（ジアステレオマー１）

上記工程４－１で得られた化合物（３３．７ｍｇ）と実施例２２工程１１で得られた化合物（２１．３ｍｇ）を用いて、実施例２２工程９－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物（１１．２ｍｇ）を得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：４０％－９０％（０分－４０分）］．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５７－８．５４（１Ｈ，ｍ），８．１６－８．１０（１Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｓ），７．６４－７．４９（２Ｈ，ｍ），７．４４－７．３４（３Ｈ，ｍ），７．３３－７．１１（９Ｈ，ｍ），６．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．１Ｈｚ），６．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．５４－５．３０（２Ｈ，ｍ），５．１８－５．００（２Ｈ，ｍ），４．７５－４．７１（１Ｈ，ｍ），４．６５－４．２０（１０Ｈ，ｍ），４．１３－３．９３（２Ｈ，ｍ），３．８８－３．６０（８Ｈ，ｍ），３．５５－３．４０（２Ｈ，ｍ），３．２６－３．１５（１Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０２－２．９１（１Ｈ，

ｍ），２．８７－２．６１（３Ｈ，ｍ），２．３８－２．１８（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．８０（３Ｈ，ｍ），１．２８（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1221]（工程５－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２－オキシド－２，１０－ジオキソ－１０－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］グリシンアミド

（ジアステレオマー２）

上記工程４－２で得られた化合物（３２．６ｍｇ）と実施例２２工程１１で得られた化合物（２０．６ｍｇ）を用いて、実施例２２工程９－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物（１６．７ｍｇ）を得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］、分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／メタノール，メタノール：４０％－９０％（０分－４０分）］、及び分取ＨＰＬＣ［１００ｍＭヘキサフルオロ－２－プロパノール，８ｍＭトリエチルアミン水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－４５％（０分－４０分）］．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５８（１Ｈ，ｓ），８．１７－８．１３

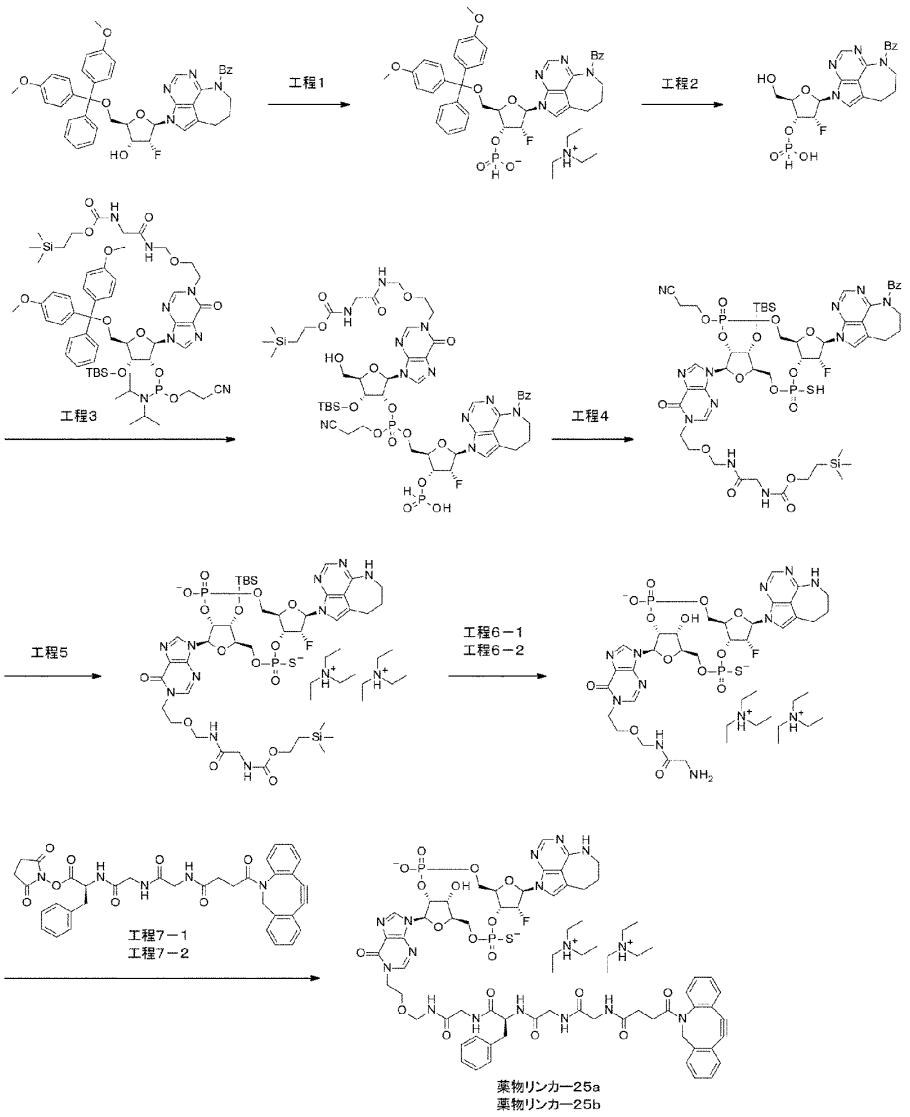
（１Ｈ，ｍ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．６４－７．５０（２Ｈ，ｍ），７．４２－７．３５（４Ｈ，ｍ），７．３２－７．１２（８Ｈ，ｍ），６．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ），６．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，６．３Ｈｚ），５．５０－５．２１（３Ｈ，ｍ），５．０８－５．００（１Ｈ，ｍ），４．６６－４．２３（９Ｈ，ｍ），４．１４－３．９８（３Ｈ，ｍ），３．９１－３．５２（９Ｈ，ｍ），３．４８－３．４１（２Ｈ，ｍ），３．２３－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０３－２．９４（１Ｈ，ｍ），２．８５－２．７５（３Ｈ，ｍ），２．４０－２．２３（２Ｈ，ｍ），２．０６－１．８７（３Ｈ，ｍ），１．２８（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1222] 実施例１２１：薬物リンカー２５の合成

［合成スキーム］

[1223]

[化248]



[1224]（工程１）

Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム　６－ベンゾイル－２－｛５－Ｏ－［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］－２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［オキシド（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

実施例４４工程７で得られた化合物（１．４９ｇ）のピリジン（１０．４

ｍＬ）溶液に、氷冷下で亜リン酸ジフェニル（５９９μＬ）を加え、室温まで昇温して３０分間攪拌した。亜リン酸ジフェニル（２００μＬ）を追加して、更に２時間攪拌した。氷冷下、反応液に水（１．５ｍＬ）を加え、室温で３０分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル／メタノール／０．１％トリエチルアミン］で精製し、標題化合物（１．４１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．０１（１Ｈ，ｓ），７．５４（１Ｈ，ｓ），７．４２－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．３２－７．１９（１０Ｈ，ｍ），７．１４－７．０９（２Ｈ，ｓ），６．８４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６２８．７，１．８Ｈｚ），６．８３－６．７９（４Ｈ，ｍ），６．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１．８Ｈｚ），５．５４（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝５２．１，４．０，２．０Ｈｚ），５．３７－５．２７（１Ｈ，ｍ），４．３１－４．２１（３Ｈ，ｍ），３．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，２．１Ｈｚ），３．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．０Ｈｚ），３．３４（６Ｈ，ｓ），３．１９（６Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），２．８４－２．６９（２Ｈ，ｍ），２．１８－２．１２（２Ｈ，ｍ），１．２９（９Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1225]（工程２）

６－ベンゾイル－２－｛２－デオキシ－２－フルオロ－３－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－β－Ｄ－リボフラノシル｝－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン

上記工程１で得られた化合物（１．４１ｇ）のジクロロメタン（２０．０ｍＬ）溶液に、水（２８９μＬ）とジクロロ酢酸（１．１４ｍＬ）のジクロロメタン（２０．０ｍＬ）溶液を加え、室温で１０分間攪拌した。反応液にピリジン（２．１９ｍＬ）を加えて反応を停止した後、減圧濃縮した。残留物にトリフルオロ酢酸ピリジン塩（４０２ｍｇ）を加え、脱水アセトニトリ

ル（１５ｍＬ）で３回共沸し、最後の１回は１０ｍＬ程度のアセトニトリルを残した。得られたアセトニトリル溶液をそのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1226]（工程３）

実施例７７工程６で得られた化合物（２．１５ｇ）と上記工程２で得られた化合物のアセトニトリル溶液を用いて、実施例６３工程１と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[1227]（工程４）

２－（トリメチルシリル）エチル　（２－｛［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２，１０－ジオキソ－２－スルファニルオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］アミノ｝－２－オキソエチル）カルバメート

上記工程３で得られた粗生成物を用いて、実施例１工程９と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１．００ｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1228]（工程５）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１５－フルオロ－２，１０－ジオキソ－７－［６－オキソ－１－（２－｛［（Ｎ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メトキシ｝エチル）－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２－スルフィド－１４－（６，７，８，９

－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－１０－オラート

上記工程４で得られた化合物（１．００ｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行い、標題化合物のジアステレオマー１（１９１ｍｇ：不純物含有）とジアステレオマー２（３６９ｍｇ：不純物含有）を得た。

ジアステレオマー１（低極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

ジアステレオマー２（高極性）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1229]（工程６－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｉ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－１０－オラート

上記工程５で得られた化合物（ジアステレオマー１）（１９１ｍｇ）を用いて、実施例４０工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（２１．９ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．３９（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ），７．７１（１Ｈ，ｓ），７．２４（１Ｈ，ｓ），６．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ），６．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．７９－

５．６５（２Ｈ，ｍ），５．４６－５．３６（１Ｈ，ｍ），４．６３－４．２３（９Ｈ，ｍ），４．０１－３．９５（１Ｈ，ｍ），３．６５－３．５７（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．３７（５Ｈ，ｍ），３．１５（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．７６－２．６８（１Ｈ，ｍ），２．３９－２．３０（１Ｈ，ｍ），１．９２－１．８２（２Ｈ，ｍ），１．２８（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）．

[1230]（工程６－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－２－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－１０－オラート

上記工程５で得られた化合物（ジアステレオマー２）（３６９ｍｇ）を用いて、実施例４０工程５と同様の手法で反応を行い、標題化合物（１３７ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．９６（１Ｈ，ｓ），８．１４（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．０４（１Ｈ，ｓ），６．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１９．３Ｈｚ），６．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５２．０，４．２Ｈｚ），５．３８－５．２３（２Ｈ，ｍ），４．６９－４．６３（２Ｈ，ｍ），４．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），４．３９－４．３０（４Ｈ，ｍ），４．２６－４．１７（３Ｈ，ｍ），３．９７－３．９１（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．７２（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．４６（２Ｈ，ｍ），３．３２－３．２５（２Ｈ，ｍ），２．

９７（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．７４－２．６３（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．８４（２Ｈ，ｍ），１．２１（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1231]（工程７－１）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－１０－オキシド－２，１０－ジオキソ－２－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］グリシンアミド

（薬物リンカー２５ａ：ジアステレオマー１）

上記工程６－１で得られた化合物（２１．９ｍｇ）を用いて、実施例２２工程９－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物（２６．３ｍｇ）を得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３０％－５０％（０分－３０分）］及びＳｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［水／アセトニトリル／０．１％トリエチルアミン］．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），８．０８－８．０２（２Ｈ，ｍ），７．６４－７．１３（１４Ｈ，ｍ），６．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．１Ｈｚ），６．２６－６．２１（１Ｈ，ｍ），５．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５３．２Ｈｚ），５．３５－５．１８（２Ｈ，ｍ

），５．０７－５．０１（１Ｈ，ｍ），４．６２－４．１３（１０Ｈ，ｍ），４．０９－３．９０（２Ｈ，ｍ），３．８７－３．４３（１１Ｈ，ｍ），３．２１－３．０９（１Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．００－２．８９（１Ｈ，ｍ），２．８３－２．５２（３Ｈ，ｍ），２．３７－２．２１（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．７９（３Ｈ，ｍ），１．２８（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1232]（工程７－２）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－１０－オキシド－２，１０－ジオキソ－２－スルフィド－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］グリシンアミド

（薬物リンカー２５ｂ：ジアステレオマー２）

上記工程６－２で得られた化合物（４７．５ｍｇ）を用いて、実施例２２工程９－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製し、標題化合物（１５．１ｍｇ）を得た。

［精製条件］分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：３０％－５０％（０分－３０分）］及びＳｅｐ－Ｐａｋ（登録商標）　Ｃ１８［水／アセトニトリル／０．１％トリエチルアミン］．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），８

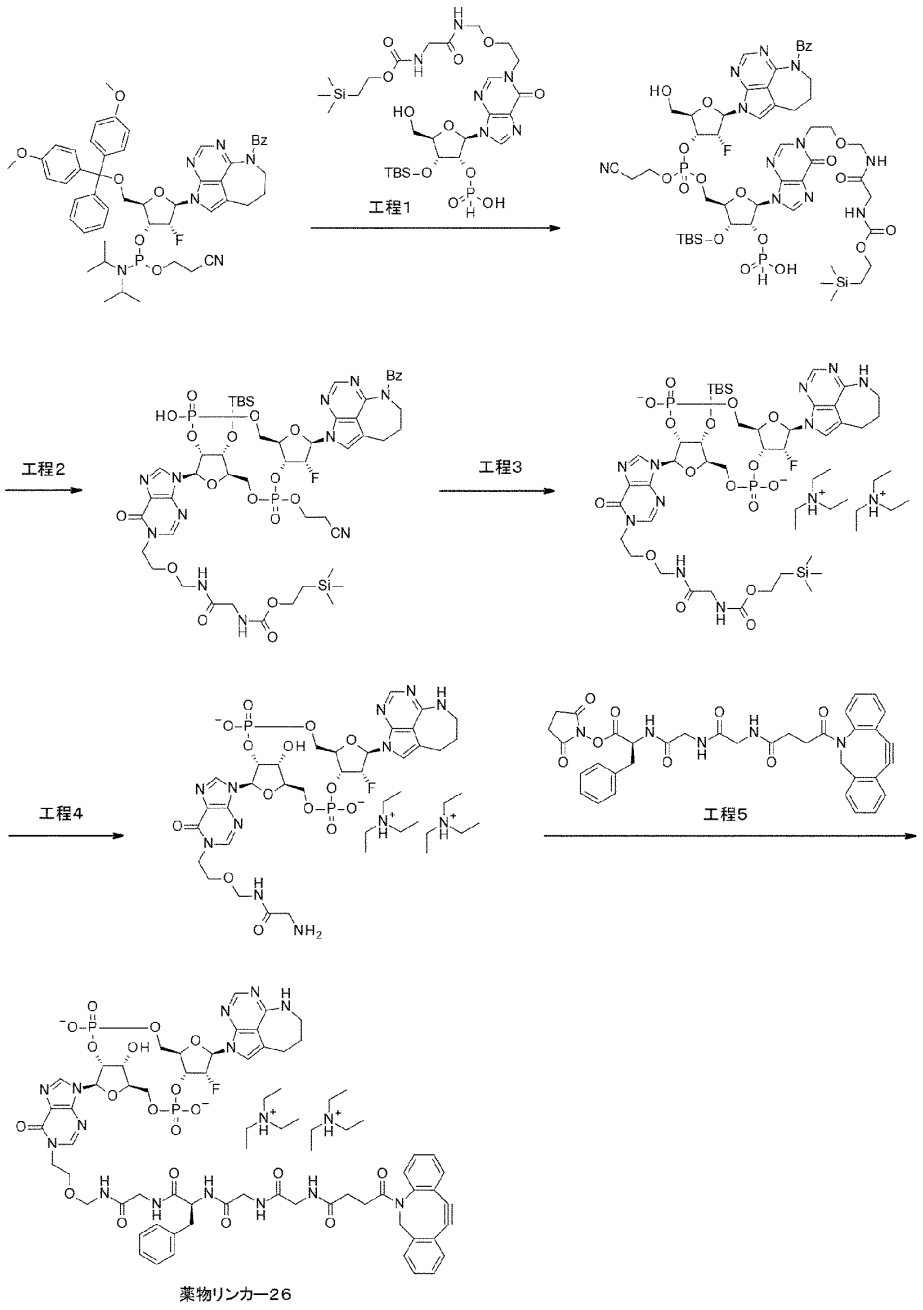
．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．０２－８．００（１Ｈ，ｍ），７．６４－７．１３（１３Ｈ，ｍ），７．０１－６．９８（１Ｈ，ｍ），６．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１９．０，２．７Ｈｚ），６．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．２Ｈｚ），５．６７－５．５２（１Ｈ，ｍ），５．３７－５．１６（２Ｈ，ｍ），５．０８－５．０１（１Ｈ，ｍ），４．６７－４．１４（１１Ｈ，ｍ），４．１０－３．６１（１０Ｈ，ｍ），３．４７－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．１７－３．１０（１Ｈ，ｍ），３．１５（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），３．００－２．９２（１Ｈ，ｍ），２．８４－２．７５（１Ｈ，ｍ），２．６３－２．５４（２Ｈ，ｍ），２．３２－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．０３－１．７９（３Ｈ，ｍ），１．２８（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1233] 実施例１２２：薬物リンカー２６の合成

［合成スキーム］

[1234]

[化249]



[1235] （工程１）

実施例７７工程６で得られた化合物（１．２６ｇ）を用いて、実施例１工程７と同様の手法で反応を行い、３’－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル

）シリル］－２’－Ｏ－［ヒドロキシ（オキソ）－λ^{5}－ホスファニル］－１－（２－｛［（Ｎ－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝グリシル）アミノ］メトキシ｝エチル）イノシンのアセトニトリル溶液を得た。得られたアセトニトリル溶液と実施例４４工程８で得られた化合物（１．００ｇ）を用いて、実施例６３工程１と同様の手法で反応を行い、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[1236]（工程２）

２－（トリメチルシリル）エチル　（２－｛［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］アミノ｝－２－オキソエチル）カルバメート

上記工程１で得られた粗生成物を用いて、実施例６２工程２と同様の手法で反応を行い、標題化合物（６７８ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１２４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1237]（工程３）

２－（トリメチルシリル）エチル　（２－｛［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１４－（６－ベンゾイル－６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）－１６－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１０－（２－シアノエトキシ）－１５－フルオロ－２－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソオクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，

６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］アミノ｝－２－オキソエチル）カルバメート

上記工程２で得られた化合物（６７８ｍｇ）を用いて、実施例１工程１０と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：２５％－９０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（９９．６ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1238]（工程４）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－７－（１－｛２－［（グリシルアミノ）メトキシ］エチル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－２，１０－ビス（オラート）

上記工程３で得られた化合物（９９．６ｍｇ）を用いて、実施例１１工程９－１と同様の手法で反応を行った後、Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル－メタノール溶液（１：１），アセトニトリル－メタノール溶液（１：１）：１０％－６０％（０分－３０分）］で精製し、標題化合物（６０．８ｍｇ：不純物含有）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

[1239]（工程５）

ビス（Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミニウム）　Ｎ－［４－（１１，１２－ジデヒドロジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５（６Ｈ）－イル）－４－オキソブタノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛９－［（５Ｒ，７Ｒ，８Ｒ，１２ａＲ，１４Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ，１６Ｒ）－１５－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２，１０－ジオキシド－２，１０－ジオキソ－１４－（６，７，８，９－テトラヒドロ－２Ｈ－２，３，５，６－テトラアザベンゾ［ｃｄ］アズレン－２－イル）オクタヒドロ－２Ｈ，１０Ｈ，１２Ｈ－５，８－メタノ－２λ^{5}，１０λ^{5}－フロ［３，２－ｌ］［１，３，６，９，１１，２，１０］ペンタオキサジホスファシクロテトラデシン－７－イル］－６－オキソ－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－イル｝エトキシ）メチル］グリシンアミド

上記工程４で得られた化合物（６０．８ｍｇ）と実施例２２工程１１で得られた化合物（２１．３ｍｇ）を用いて、実施例２２工程９－１と同様の手法で反応を行った後、以下の［精製条件］で精製を行い、標題化合物（３０．５ｍｇ）を得た。

［精製条件］Ｃ１８シリカゲルカラムクロマトグラフィー［１０ｍＭ酢酸トリエチルアンモニウム水溶液／アセトニトリル］と分取ＨＰＬＣ［１００ｍＭヘキサフルオロ－２－プロパノール，８ｍＭトリエチルアミン水溶液／アセトニトリル，アセトニトリル：１０％－４５％（０分－４０分）］.

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ：８．５６（１Ｈ，ｓ），８．１６－８．１０（１Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｓ），７．６３－７．４９（２Ｈ，ｍ），７．４５－７．３５（３Ｈ，ｍ），７．３３－７．１２（９Ｈ，ｍ），６．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ），６．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），５．５５－４．９９（４Ｈ，ｍ），４．６５－４．４２（５Ｈ，ｍ），４．３８－４．０１（８Ｈ，ｍ），３．８９－３．６０（９Ｈ，ｍ），３

．５２－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．１８（１２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．００－２．９１（１Ｈ，ｍ），２．８７－２．６０（３Ｈ，ｍ），２．３８－２．１９（２Ｈ，ｍ），２．０４－１．８１（３Ｈ，ｍ），１．２８（１８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

[1240] 実施例１２３：抗体薬物コンジュゲート３５の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート１１の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８７ｍｇ／ｍＬ，１．００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．５００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２４ａのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．１３５ｍＬ，抗体１分子に対して１８当量）とプロピレングリコール（０．３６５ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（７．０ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．０８ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：７．５４ｍｇ（６９％）

薬物平均結合数：３．８

[1241] 実施例１２４：抗体薬物コンジュゲート３６の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート１２の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８７ｍｇ／ｍＬ，１．００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．５００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２４ｂのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．１３５ｍＬ，抗体１分子に対して１８当量）とプロピレングリコール（０．３６５ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（７．０ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．１２ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：７．８５ｍｇ（７２％）

薬物平均結合数：３．８

[1242] 実施例１２５：抗体薬物コンジュゲート３７の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート１３の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８７ｍｇ／ｍＬ，２．００ｍＬ）をプロピレングリコール（１．００ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２６のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．２７０ｍＬ，抗体１分子に対して１８当量）とプロピレングリコール（０．７３０ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（１４．０ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＦに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．０５ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：１４．７１ｍｇ（６８％）

薬物平均結合数：３．８

[1243] 実施例１２６：抗体薬物コンジュゲート３８の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート１４の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８９ｍｇ／ｍＬ，３．００ｍＬ）をプロピレングリコール（１．５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２５ａのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．５４０ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．９６０ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で３日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（１９ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：１．３８ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：２６．２８ｍｇ（８０％）

薬物平均結合数：３．７

[1244] 実施例１２７：抗体薬物コンジュゲート３９の合成（抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート１５の合成）

糖鎖リモデリング抗体４のリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ６．０）溶液（１０．８９ｍｇ／ｍＬ，０．５００ｍＬ）をプロピレングリコール（０．２５０ｍＬ）で希釈した。この溶液に薬物リンカー２５ｂのジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＭ，０．０９０ｍＬ，抗体１分子に対して２４当量）とプロピレングリコール（０．１６０ｍＬ）の混合液を加え、チューブローテーター（ＭＴＲ－１０３，アズワン株式会社）を用いて室温で２日間反応させた。反応液を共通操作Ｄに記載の方法に従って精製し、目的とする抗体薬物コンジュゲートのＡＢＳ溶液（３．５ｍＬ）を得た。

共通操作Ｅ及びＧに記載の方法に従って分析し、下記の結果を得た。

抗体濃度：０．９３ｍｇ／ｍＬ

抗体収量：３．２５ｍｇ（６０％）

薬物平均結合数：３．５

[1245] （参考例１：抗ＨＥＲ２抗体の作製）

本明細書において、「トラスツズマブ」はＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）、ｈｕＭＡｂ４Ｄ５－８、ｒｈｕＭＡｂ４Ｄ５－８と呼ばれることもあり、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を有するヒト化ＩｇＧ１抗体である。アミノ酸配列はＵＳ５８２１３３７を参照した。トラスツズマブの軽鎖アミノ酸配列（配列番号１）及び重鎖アミノ酸配列（配列番号２）を図４に示す。

[1246] 本明細書で使用した抗ＨＥＲ２抗体は、トラスツズマブの重鎖アミノ酸配列のＥＵインデックス２３４番目及び２３５番目のロイシン（Ｌ）をアラニン（Ａ）に変異（本明細書中、ＬＡＬＡ変異ともいう）させた、トラスツズ

マブの定常領域改変ＩｇＧ１抗体（本明細書中、改変抗ＨＥＲ２抗体ともいう）を設計し、作製した。改変抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖アミノ酸配列（配列番号１）及び重鎖アミノ酸配列（配列番号３）を図５に示す。

[1247] （参考例２：抗ＬＰＳ抗体の作製）

抗ＬＰＳ抗体はＷＯ２０１５／０４６５０５を参照して作製した。本実施例で使用した抗ＬＰＳ抗体は、アイソタイプがＩｇＧ１であり、ＬＡＬＡ変異を有する（本明細書中、改変抗ＬＰＳ抗体ともいう）。本実施例で使用した改変抗ＬＰＳ抗体の軽鎖及び重鎖のアミノ酸配列を配列番号２６及び配列番号２７に示す。

[1248] （参考例３：ＭＬ－ＲＲ－ＣＤＡ・２Ｎａ$^{+}$の合成）

本明細書で、リファレンス化合物として使用したＭＬ－ＲＲ－ＣＤＡ・２Ｎａ$^{+}$は、特許文献３（ＷＯ２０１４／１８９８０５）に記載された方法に従って合成した。

[1249] （参考例４：２’，３’－ｃＧＡＭＰの合成）

本明細書で、リファレンス化合物として使用した２’，３’－ｃＧＡＭＰは、ｃＧＡＳを用いてＡＴＰとＧＴＰから酵素的に合成した。ｃＧＡＳの調製及び酵素反応は、文献記載の方法（Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，２０１３，３９，１０１９－１０３１、Ｃｅｌｌ　Ｒｅｐ．２０１４，６，４２１－４３０）を適宜改変して実施した。精製は、弱塩基性陰イオン交換樹脂（ＤＩＡＩＯＮ　ＷＡ１０）及び合成吸着剤（ＳＥＰＡＢＥＡＤＳ　ＳＰ２０７ＳＳ）を用いたカラムクロマトグラフィーにより実施した。

[1250] （参考例５：抗ＨＥＲ２抗体２の作製）

「ペルツズマブ」はＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標）と呼ばれることもあり、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を有するヒト化ＩｇＧ１抗体である。アミノ酸配列はＷＯ２００４／００８０９９を参照した。本明細書では抗ＨＥＲ２抗体２ともいう。ペルツズマブの軽鎖アミノ酸配列（配列番号２８）及び重鎖アミノ酸配列（配列番号２９）を図１７に示す。

[1251] 本明細書では、ＬＡＬＡ変異に加え、重鎖アミノ酸配列のＥＵインデックス２１４番目のリシン（Ｋ）をアルギニン（Ｒ）に変異させたＧ１ｍ３アロタイプの定常領域を有する抗ＨＥＲ２抗体２を設計し、作製した（本明細書中、改変抗ＨＥＲ２抗体２ともいう）。本実施例で使用した改変抗ＨＥＲ２抗体２の軽鎖アミノ酸配列（配列番号２８）及び重鎖アミノ酸配列（配列番号３０）を図１８に示す。

[1252] （参考例６：抗ＣＤ３３抗体の作製）

抗ＣＤ３３抗体はＷＯ２０１４／０５７６８７を参照して作製した。本実施例で使用した抗ＣＤ３３抗体は、アイソタイプがＩｇＧ１であり、ＬＡＬＡ変異を有する。本実施例で使用した抗ＣＤ３３抗体の軽鎖アミノ酸配列（配列番号３１）及び重鎖アミノ酸配列（配列番号３２）を図１９に示す。

[1253] （参考例７：抗ＥｐｈＡ２抗体の作製）

抗ＥｐｈＡ２抗体はＷＯ２００９／０２８６３９を参照して作製した。本実施例で使用した抗ＥｐｈＡ２抗体は、アイソタイプがＩｇＧ１である。本実施例で使用した抗ＥｐｈＡ２抗体の軽鎖アミノ酸配列（配列番号３３）及び重鎖アミノ酸配列を（配列番号３４）を図２０に示す。

[1254] （参考例８：抗ＣＤＨ６抗体の作製）

抗ＣＤＨ６抗体はＷＯ２０１８／２１２１３６を参照して作製した。本実施例で使用した抗ＣＤＨ６抗体は、アイソタイプがＩｇＧ１であり、ＬＡＬＡ変異に加え、重鎖アミノ酸配列のＥＵインデックス３２９番目のプロリン（Ｐ）をグリシン（Ｇ）にした変異を有する。本実施例で使用した抗ＣＤＨ６抗体の軽鎖アミノ酸配列（配列番号３５）及び重鎖アミノ酸配列を（配列番号３６）を図に２１示す。

[1255] （試験例１）レポーター細胞を用いたＳＴＩＮＧアゴニスト活性評価

＜レポータージーンアッセイ＞

ヒトＳＴＩＮＧアゴニスト活性は、ＳＴＩＮＧ経路の下流にあるインターフェロン制御因子３（ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ ｆａｃｔｏｒ－３（ＩＲＦ３））の経路の活性化を確認できるＴＨＰ１－Ｄｕａ

Ｉ™細胞（ＨＡＱ変異型）（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ，ＣＡ，ＵＳ）を用いて評価した。マウスＳＴＩＮＧアゴニスト活性はＲＡＷ－Ｄｕａｌ™細胞（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ）を用いて評価した。

[1256] アッセイは以下のように実施した。最初に、透明９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ，ＮＹ，ＵＳ）に、ＰＢＳで希釈した被験化合物を２０μＬ／ｗｅｌｌで分注した。続いて、アッセイバッファ（１０％ウシ血清アルブミンを含むＲＰＭＩ１６４０培地又はＤＭＥＭ培地）に懸濁したレポーター細胞を１８０μＬ／ｗｅｌｌ（1×10^{5}ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌ）で添加し刺激を開始した。３７℃、５％CO_2環境下で２４時間培養した後の遠心上清を回収した。６μＬの回収した上清を白色３８４ウェルプレートへ添加し、そこへＱＵＡＮＴＩ－Ｌｕｃ（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ）溶液を１５μＬ添加した。よく混和した後、プレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，ＭＡ，ＵＳ）を用いて発光を測定した。１．３７から１００μＭのＭＬ－ＲＲ－ＣＤＡ・２Na^{+}（Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　２１　ｉｎ　ＷＯ２０１４／１８９８０５）を処理した細胞における最大カウント値を１００％、ＰＢＳで処理した細胞でのカウントを０％とし、被験化合物が５０％のカウントを得るのに必要な濃度をＥＣ５０（μＭ）値としてＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，ＣＡ，ＵＳ）を用いて算出した。表１にヒトＳＴＩＮＧアゴニスト活性試験の結果を示す。

[1257] [表1]

化合物番号	ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ細胞 ＩＲＦ　ＥＣ５０（μＭ）
１ａ	５．９
１ｂ	０．３
２ａ	４．７
４ａ	２．１
４ｂ	１．５
５ａ	２．４
６ａ	０．６
６ｂ	２．１

7 a	3．5
7 b	6．1
8 a	3．1
8 b	6．6
9 a	5．7
9 b	2．4
1 0 a	6．3
1 1 a	4．0
1 2 b	1．8
1 7 a	4．4
1 7 b	1．0
2 0 b	0．4 0
2 1 b	0．7 0
2 2 b	4．3
2 3 a	2．6
2 3 b	0．0 5 5
2 5 a	1．3
2 5 b	0．9
2 6 a	1．4
2 6 b	1．2
3 2 a	1．2
3 2 b	6．4
3 3 a	0．1 8
3 4 a	0．2 0
3 4 b	0．5 5
3 5 a	2．0
3 5 b	3．4
3 6 a	2．0
3 6 b	2．0
3 7 a	0．9 8
3 7 b	4．5
3 8 a	0．4 5
3 8 b	1．6
3 9 a	0．1 9
3 9 b	0．4 1
4 0 a	3．4
4 0 b	3．2
4 1 a	1．1
4 1 b	3．6
4 2 a	4．2
4 2 b	4．7
4 4 a	0．2 1

４４ｂ	０．３５
４５ａ	１．２
４５ｂ	３．１
４６ａ	３．９
４６ｂ	０．８７
４７ａ	０．５８
４８ａ	０．０３５
４８ｂ	０．０３９
４９ａ	０．３３
４９ｂ	０．４１
５０ａ	０．３４
５０ｂ	０．２０
５１ａ	０．３２
５１ｂ	０．４３
５２ａ	０．３１
５２ｂ	０．４６
５３ａ	６．０
５４	４．０
ＭＬ－ＲＲ－ＣＤＡ・２Ｎａ$^{+}$	４．２
２’３’－ｃＧＡＭＰ	２１．８

[1258] この結果、本願化合物がヒトＳＴＩＮＧに対するアゴニスト活性を有することが明らかとなった。また、マウスＳＴＩＮＧに対しても、既存のＣＤＮと同等以上のアゴニスト活性を確認した。

[1259] （試験例２）リコンビナントＳＴＩＮＧ Ｃ末結合ドメイン蛋白質を用いたＰｒｏｔｅｉｎ ｔｈｅｒｍａｌ ｓｈｉｆｔ ａｓｓａｙ

[1260] （ｉ）各種発現プラスミドの構築

[1261] ＜ヒトＴＭＥＭ１７３発現Ｐｌａｓｍｉｄの構築＞

ヒトＳＴＩＮＧ（本明細書中、ヒトＴＭＥＭ１７３と称することもある）の哺乳動物細胞発現用プラスミドは、２３２番目のアルギニン（Ｒ）がヒスチジン（Ｈ）に変異した（本明細書中、Ｈ２３２変異又はＲＥＦ変異という）ヒトＴＭＥＭ１７３ ｃＤＮＡ Ｃｌｏｎｅ（Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ ＮＭ＿１９８２８２．３，Ｈ２３２（ＲＥＦ）変異型ＳＴＩＮＧ発現プラスミド）（ＧｅｎｅＣｏｐｏｅｉａ，ＭＤ，ＵＳ）を購入した。ヒトＨ２３２（ＲＥＦ）変異型ＳＴＩＮＧのアミノ酸配列を配列番号４に、ヌクレオチド配列を配列番号５に示す。また、Ｈ２３２変異型ＳＴＩＮＧ発現プラスミドを鋳

型とし、Ｉｎｖｅｒｓｅ　ＰＣＲ法に基づく部位特異的変異導入を行って野生型ＳＴＩＮＧおよび変異型ＳＴＩＮＧの発現プラスミドを作製した。詳細には、先ず２種類のＰｒｉｍｅｒ（５’－ＣＧＴＧＣＴＧＧＣＡＴＣＡＡＧＧＡＴＣＧＧＧＴＴＴＡＣ－３’（Ｈ２３２Ｒ（ＷＴ）ｆｗｄ）（配列番号１２）及び５’－ＧＴＣＡＣＣＧＧＴＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＡＧＴＴＴＡＴＣ－３’（Ｈ２３２Ｒ（ＷＴ）ｒｅｖ））（配列番号１３）とＫＯＤ－Ｐｌｕｓ－Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ　Ｋｉｔ（ＳＭＫ－１０１）（東洋紡）を用いてＰＣＲを実施し、ＤＮＡシーケンシングにより目的の野生型（Ｒ２３２）ＳＴＩＮＧ発現プラスミドの構築を確認した。ヒト野生型ＳＴＩＮＧのアミノ酸配列を配列番号６に、ヌクレオチド配列を配列番号７に示す。

[1262] 次に、ＨＡＱ（Ｒ７１Ｈ，Ｇ２３０Ａ及びＲ２９３Ｑ）変異型を、野生型ＳＴＩＮＧ発現プラスミドと同様の手法にて作製した。詳細には、Ｈ２３２変異型ＳＴＩＮＧ発現プラスミドを鋳型とし、２種類のＰｒｉｍｅｒ（５’－ＧＣＴＧＡＣＣＧＴＧＣＴＧＧＣＡＴＣＡＡＧＧＡＴＣＧＧＧＴＴＴＡＣ－３’（Ｈ２３２Ｒ／Ｇ２３０Ａ　ｆｗｄ）（配列番号１４）及び５’－ＧＧＴＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＡＧＴＴＴＡＴＣＣＡＧＧ－３’（Ｈ２３２Ｒ／Ｇ２３０Ａ　ｒｅｖ）（配列番号１５））とＭｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ　Ｋｉｔを用いてＰＣＲを実施。２箇所に同時に変異を導入することで、Ｇ２３０Ａ変異型ＳＴＩＮＧプラスミドを取得した。さらに、Ｇ２３０Ａ変異型ＳＴＩＮＧ発現プラスミドを鋳型とし、２種類のＰｒｉｍｅｒ（５’－ＣＡＣＣＡＣＡＴＣＣＡＣＴＣＣＡＧＧＴＡＣＣＧＧ－３’（Ｒ７１Ｈ　ｆｗｄ）（配列番号１６）及び５’－ＣＡＧＣＴＣＣＴＣＡＧＣＣＡＧＧＣＴＧＣＡＧＡＣ－３’（Ｒ７１Ｈ　ｒｅｖ）（配列番号１７））とＭｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ　Ｋｉｔを用いてＰＣＲを実施して、Ｒ７１Ｈ／Ｇ２３０Ａ変異型ＳＴＩＮＧ発現プラスミドを取得した。

[1263] 続いて、Ｒ７１Ｈ／Ｇ２３０Ａ変異型のＳＴＩＮＧ発現プラスミドを鋳型とし、２種類のＰｒｉｍｅｒ（５’－ＣＡＧＡＣＡＣＴＴＧＡＧＧＡＣＡＴＣＣＴＧＧＣＡＧ－３’（Ｒ２９３Ｑ　ｆｗｄ）（配列番号１８）及び５’

－ＧＣＡＧＡＡＧＡＧＴＴＴＧＧＣＣＴＧＣＴＣＡＡ－３’（Ｒ２９３Ｑｒｅｖ）（配列番号１９））とＭｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ　Ｋｉｔを用いてＰＣＲを実施し、ＨＡＱ（Ｒ７１Ｈ／Ｇ２３０Ａ／Ｒ２９３Ｑ）変異型の発現プラスミドを取得した。ヒトＨＡＱ変異型ＳＴＩＮＧのアミノ酸配列を配列番号８に、ヌクレオチド配列を配列番号９に示す。

[1264] ヒトの野生型ＳＴＩＮＧ、ＲＥＦ型ＳＴＩＮＧ，ＨＡＱ型ＳＴＩＮＧのアミノ酸配列を図６に示す。

[1265] ＜リコンビナントＳＴＩＮＧ　Ｃ末結合ドメイン蛋白質発現プラスミドなどの構築＞

ヒトＳＴＩＮＧ　Ｃ末結合ドメイン（ａａ１３９－３４２）蛋白質（ＵｎｉＰｒｏｔ　ｅｎｔｒｙ　Ｑ８６ＷＶ６）ｃＤＮＡは、全長のヒトＴＭＥＭ１７３　ｃＤＮＡ　ｃｌｏｎｅ発現プラスミド（野生型、Ｈ２３２変異型およびＨＡＱ変異型）から２種類のＰｒｉｍｅｒ（５’－ＡＣＣＴＧＴＡＴＴＴＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＧＣＣＣＣＡＧＣＴＧＡＧＡＴＣＴＣＴＧ－３’（ｈＳＴ　Ｆｗ＿ｖ２）（配列番号２０）及び５’－ＣＡＧＡＡＴＴＣＧＣＡＡＧＣＴＴＴＴＡＡＧＴＡＡＣＣＴＣＴＴＣＣＴＴＴＴＣＣＴＣＣＴＧＣ－３’（ｈＳＴ　Ｒｖ＿Ｖ３）（配列番号２１））を用いたＰＣＲで作製した。ＰＣＲ産物は、Ｎ末にヒスチジン６塩基からなる６ｘＨｉｓタグ、Ａｖｉｄｉｎタグ及びＴＥＶプロテアーゼ切断サイトを有するよう、Ｉｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　Ｃｌｏｎｉｎｇ　Ｋｉｔ（タカラバイオ）を使用して大腸菌発現用ベクターであるｐＥＴ１５ｂへ挿入し、ｐＥＴ１５ｂ－ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒト野生型、ｐＥＴ１５ｂ－ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒトＲＥＦ変異型及びｐＥＴ１５ｂ－ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒトＡＱ変異型の発現プラスミドを構築した。

[1266] マウスＳＴＩＮＧ　Ｃ末結合ドメイン（ａａ１３８－３４１）蛋白質（ＵｎｉＰｒｏｔ　ｅｎｔｒｙ　Ｑ３ＴＢＴ３）発現用ｃＤＮＡには、マウスＴＭＥＭ１７３　ｃＤＮＡ配列から１３８番目から３４１番目のアミノ酸に該

当するｃＤＮＡをｅｕｒｏｆｉｎｓ　Ｇｅｎｏｍｉｃｓで人工合成したものを使用した。マウスＳＴＩＮＧのアミノ酸配列を配列番号１０に、ヌクレオチド配列を配列番号１１に示す。合成したｃＤＮＡは、Ｎ末にヒスチジン６塩基からなる６ｘＨｉｓタグ、Ａｖｉｄｉｎタグ及びＴＥＶプロテアーゼ切断サイトを有するようＩｎ－Ｆｕｓｉｏｎ　ＨＤ　Ｃｌｏｎｉｎｇ　Ｋｉｔを使用して大腸菌発現用ベクターであるｐＥＴ１５ｂへ挿入し、ｐＥＴ１５ｂ－ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｍＳＴＩＮＧ（１３８－３４１）マウス野生型の発現プラスミドを構築した。

[1267] ｐＣＤＦ＿Ｄｕｅｔ－１ベクターに人工合成した大腸菌ＢｉｒＡ（ＵｎｉＰｒｏｔ　ｅｎｔｒｙ　Ｐ０６７０９）ｃＤＮＡを挿入し、ｐＣＤＦ＿Ｄｕｅｔ－１　ＢｉｒＡ（１－３２１）発現プラスミドを構築した。

[1268] （ｉｉ）ＳＴＩＮＧ　Ｃ末結合ドメイン蛋白質の調製法

作製した各ｐＥＴ１５ｂ－ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）（ヒト野生型、ヒトＲＥＦ変異型及びヒトＡＱ変異型のＳＴＩＮＧ　Ｃ末結合ドメイン蛋白質）発現プラスミド及びｐＥＴ１５ｂ－ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｍＳＴＩＮＧ（１３８－３４１）（マウス野生型のＳＴＩＮＧ　Ｃ末結合ドメイン蛋白質）発現プラスミドはそれぞれｐＣＤＦ＿Ｄｕｅｔ－１　ＢｉｒＡ（１－３２１）発現プラスミドと同時にＣｏｍｐｅｔｅｎｔ　Ｅ．ｃｏｌｉ　Ｒｏｓｅｔｔａ　２（ＤＥ３）（Ｍｅｒｃｋ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，ＭＡ，ＵＳ）に形質転換し、各ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ＳＴＩＮＧ発現株を作製した。これらの発現株を１００μｇ／ｍＬアンピシリン、５０μｇ／ｍＬ　ストレプトマイシン、及び３０μｇ／ｍＬ　カナマイシンを含むＴＢ培地に添加し、３７℃で培養後、１００μＭ　ＩＰＴＧで誘導発現しさらに１６℃で培養した。

[1269] 培養液を遠心し、得られた菌体を５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ８．０，５００ｍＭ　ＮａＣｌ，２０ｍＭ　ｉｍｉｄａｚｏｌｅ，１ｍＭ　ＤＴＴ，５％（ｗ／ｖ）　ｇｌｙｃｅｒｏｌ、Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　ＥＤＴＡ　ｆｒｅｅに懸濁後、凍結融解した。Ｌｙｓｏｚｙｍｅ、ＤＮａｓｅ　Ｉを添加した後

、超音波破砕により蛋白質を抽出し、遠心を経て上清を回収した。得られた上清をＡＫＴＡｅｘｐｒｅｓｓクロマトグラフィーシステム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，ＩＬ，ＵＳ）を用いてＨｉｓＴｒａｐ ＦＦカラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）で精製し、Ｓｕｐｅｒｄｅｘ２００ １６／６０カラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に通してＢｕｆｆｅｒ（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５，１２０ｍＭ ＮａＣｌ，２０％ Ｇｌｙｃｅｒｏｌ，０．８ｍＭ ＤＴＴ）で溶出した。ＳＥＣで目的分子量の蛋白質を含む画分回収し、Ｈｉｓ－Ａｖｉ－ＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒト野生型蛋白質、ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒトＲＥＦ変異型蛋白質、ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒトＡＱ変異型蛋白質及びＨｉｓ－Ａｖｉ－ＴＥＶ－ｍＳＴＩＮＧ（１３８－３４１）マウス野生型蛋白質として回収した。蛋白質濃度はＮａｎｏｄｒｏｐ２０００（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，ＭＡ，ＵＳ）を用いて測定し、使用まで－８０℃で凍結保存した。

[1270] ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒト野生型蛋白質のアミノ酸配列を配列番号２２、ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒトＲＥＦ変異型蛋白質のアミノ酸配列を配列番号２３、ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒトＡＱ変異型蛋白質のアミノ酸配列を配列番号２４、Ｈｉｓ－Ａｖｉ－ＴＥＶ－ｍＳＴＩＮＧ（１３８－３４１）マウス野生型蛋白質のアミノ酸配列を配列番号２５に示す。

[1271] （ｉｉｉ）ＳＴＩＮＧ結合試験

ＳＴＩＮＧ Ｃ末結合ドメイン蛋白質への化合物の結合性は、蛋白質の熱変性温度の上昇を指標とするＰｒｏｔｅｉｎ ｔｈｅｒｍａｌ ｓｈｉｆｔ ａｓｓａｙにより行った。

[1272] 詳細には、３８４ウェルのリアルタイムＰＣＲプレートへ、アッセイバッファ（２０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ ｐＨ７．５，１２０ｍＭ ＮａＣｌ）を用い、３μＬの被験化合物（終濃度 ０．５ｍＭ）、３μＬのＳＹＰＲＯ Ｏｒａｎｇｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｇｅｌ Ｓｔａｉｎ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆ

ｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）（終濃度２０×濃度）と６μＬのＳＴＩＮＧ蛋白質を混合し、プレートシェーカーを用いて混和した。リアルタイムＰＣＲシステム（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）により、温度を毎秒０．０３℃の速度で２５℃から９５℃まで上昇させ、蛋白質の熱変性温度をＳＹＰＲＯ　Ｏｒａｎｇｅが発する蛍光を指標に測定した。得られた測定値は、解析ソフトウエアであるＰｒｏｔｅｉｎ　Ｔｈｅｒｍａｌ　Ｓｈｉｆｔ　ｓｏｆｔｗａｒｅ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用い、蛍光強度の増加速度が最大値を示す温度としてＴｍ（ｔｈｅ　ｍｉｄｐｏｉｎｔ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｕｎｆｏｌｄｉｎｇ　ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎ）（℃）を求めた。各化合物のＴｍ値から、化合物無添加ウェルのＴｍ値を差し引くことで、被験化合物によるＴｍのシフトをΔＴｍ（℃）として算出した。ＳＴＩＮＧ蛋白質に対する結合試験の結果を表２に示す。

[1273]

[表2]

化合物番号	ΔTm (℃)			
	Hu－WT	Hu－REF	Hu－AQ	Ms－WT
1a	8．4	3．4	12．0	14．3
4a	11．5	5．2	17．0	17．5
4b	9．8	3．5	13．1	14．9
6a	10．6	5．7	14．8	15．7
6b	8．4	3．4	11．3	12．9
7a	8．0	3．9	9．7	11．5
7b	7．2	2．8	9．5	13．2
8a	7．6	2．8	10．8	11．5
12a	8．0	3．0	9．6	11．9
17a	7．3	2．7	10．7	12．6
17b	7．4	2．2	10．4	12．6
20a	7．5	3．7	9．7	12．4
23a	9．7	4．2	12．2	15．6
25a	11．4	6．2	15．0	16．0
25b	10．6	4．6	13．1	15．8
26b	9．1	3．9	11．5	14．1
34a	14．7	8．8	18．9	20．3
34b	12．0	6．5	14．0	16．7
35a	11．0	6．6	13．1	13．5
35b	10．3	5．8	12．6	14．2
36a	10．8	5．8	13．3	15．4
36b	10．1	5．5	11．8	19．3
37a	11．2	5．2	13．6	15．3
37b	8．1	3．4	9．4	12．3
39a	10．4	5．7	12．9	15．0
39b	8．9	3．7	10．5	13．1
42a	6．5	2．8	9．0	11．2
42b	5．3	1．4	7．4	10．6
44a	13．4	8．7	18．2	19．3
44b	11．4	6．2	14．3	17．0
45a	8．9	4．4	10．8	12．3
45b	7．5	3．1	9．1	12．1
48a	15．9	9．3	22．2	16．0
48b	14．0	7．3	17．8	15．8
49b	12．6	6．6	16．1	19．3
50a	12．3	6．5	15．6	13．0
50b	12．3	6．3	15．3	7．4
51b	9．9	4．3	11．6	17．0
52a	10．9	5．6	13．5	14．3
52b	9．2	4．4	10．8	12．3
53a	9．6	5．4	11．6	14．3
54	8．3	3．4	9．8	12．1
ML－RR－CDA・2Na$^+$	7．0	2．7	12．7	15．2
2’3’－cGAMP	13．7	4．1	24．3	25．8

[1274] この結果、本願化合物がヒトの野生型ＳＴＩＮＧ及び変異型ＳＴＩＮＧ、マウスの野生型ＳＴＩＮＧに対して結合活性を有することが明らかとなった。

[1275] （試験例３）抗腫瘍試験（１）

マウス：５週齢の雌性ＢＡＬＢ／ｃマウス（ＢＡＬＢ／ｃＡｎＮＣｒＩＣｒＩｊ）（日本チャールス・リバー）を実験使用前にＳＰＦ条件下で４日間以上馴化した。

[1276] 測定、計算式：全ての研究において、腫瘍の長径および短径を電子式デジタルキャリパー（ＣＤ１５－ＣＸ、ミツトヨ）で１週間に２～３回測定し、腫瘍体積（ｍｍ^3）を計算した。計算式は以下に示すとおり。

腫瘍体積（ｍｍ^3）＝０．５×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

試験化合物は生理食塩水（大塚製薬工場）によって希釈して使用した。投与の際は５０μＬを腫瘍内投与した。

[1277] Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ社より購入したマウス大腸がん細胞株ＣＴ２６．ＷＴ（ＣＲＬ２６３８）細胞を用いた。ＣＴ２６．ＷＴ細胞を生理食塩水に懸濁し、１．０×１０^{6}細胞をＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、７日後に無作為に群分けを実施した。各試験化合物は１０μｇの用量で、Ｄａｙ７、９及び１１に計３回腫瘍内投与した。またビヒクル群として生理食塩水を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は５匹又は６匹とした。

結果を図７ａおよび図７ｂに示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白四角線は化合物番号６ａ投与群、白逆三角線は化合物番号８ｂ投与群、白丸線は化合物番号９ｂ投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。ビヒクル群は腫瘍の増殖が進行した。これに対し、化合物投与群では腫瘍の増殖が著しく抑制された。

[1278] 以上より、環状ジヌクレオチド誘導体の腫瘍内投与による抗腫瘍効果が確認された。

[1279] （試験例４）抗腫瘍試験（２）

American Type Culture Collection社より購入したマウス大腸がん細胞株ＣＴ２６．ＷＴ（ＣＲＬ２６３８）にヒトＨＥＲ２遺伝子を導入したＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞を作成した。詳細には、ヒトＨＥＲ２のｃＤＮＡを含むプラスミド（Ｃｌｏｎｅ ＩＤ ＩＯＨ８２１４５； Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いてｃＤＮＡを増幅し、これをＩｎ－Ｆｕｓｉｏｎ ＨＤ Ｃｌｏｎｉｎｇ Ｋｉｔ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）を用いてｐＱＣＸＩＮレトロウイルスベクター（タカラバイオ）に挿入した。ヒトＨＥＲ２挿入ｐＱＣＸＩＮレトロウイルスベクターをＥｃｏＰａｃｋ２－２９３細胞株（タカラバイオ）にＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ ３０００（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて導入し、上澄を回収してＣＴ２６．ＷＴに感染させた。細胞は２５０μｇ／ｍＬ Ｇｅｎｅｔｉｃｉｎ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）添加培地で維持した。

[1280] 抗体－ＣＤＮコンジュゲートは酢酸塩緩衝液（１０ｍＭ Ａｃｅｔａｔｅ Ｂｕｆｆｅｒ，５％ Ｓｏｒｂｉｔｏｌ，ｐＨ５．５）（ナカライテスク）によって希釈して使用した。投与の際は２００μＬを尾静脈内投与した。

[1281] ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞を生理食塩水に懸濁し、５．０×１０^{6}細胞をＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、７日後に無作為に群分けを実施した。各抗体－ＣＤＮコンジュゲートは３０μｇの用量で、Ｄａｙ７に計１回尾静脈内投与した。またビヒクル群として酢酸塩緩衝液を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は８匹とした。

[1282] 結果を図８に示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は、参考例１で作製した改変抗ＨＥＲ２抗体に実施例８ｂの化合物をコンジュゲートさせた抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群、黒三角線は、参考例２で作製した改変抗ＬＰＳ抗体に同じく実施例８ｂの化合物をコンジュゲートさせた抗ＬＰＳ抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^{3}）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。ビヒクル群およびＨＥＲ２に結合しない抗ＬＰＳ抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与

群では腫瘍の増殖が進行した。これに対し、抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群では腫瘍の増殖が著しく抑制された。

[1283] 以上より、抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）の静脈内投与による抗体標的依存的な抗腫瘍効果が確認された。

[1284] （試験例５）抗腫瘍試験（３）

ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞を生理食塩水に懸濁し、５．０×１０^{6}細胞をＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、６日後に無作為に群分けを実施した。各抗体－ＣＤＮコンジュゲートは３０μｇの用量で、Ｄａｙ６に計１回尾静脈内投与した。またビヒクル群として酢酸塩緩衝液を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は６匹又は８匹とした。

[1285] 結果を図９に示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白四角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（２）投与群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（３）投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^{3}）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。ビヒクル群は腫瘍の増殖が進行した。これに対し、抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（２）及び（３）投与群では腫瘍の増殖が著しく抑制された。

[1286] 以上より、抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲートの強い抗腫瘍効果が確認された。

[1287] （試験例６）抗腫瘍試験（４）

ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞を生理食塩水に懸濁し、５．０×１０^{6}細胞をＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、７日後に無作為に群分けを実施した。抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１９）は３０μｇの用量で、Ｄａｙ７に計１回尾静脈内投与した。またビヒクル群として酢酸塩緩衝液を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は６匹とした。

結果を図１０に示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１９）投与群を示す。抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１９）は薬物リンカーがシステインコンジュゲーションで抗体に結合されている。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^{3}）、横軸は腫瘍移植後の

日数を示している。ビヒクル群は腫瘍の増殖が進行した。これに対し、抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１９）投与群では腫瘍の増殖が著しく抑制された。

[1288] 以上より、抗体と薬物リンカーをシステインコンジュゲーションした抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲートの強い抗腫瘍効果が確認された。

[1289] （試験例７）抗腫瘍試験（５）

ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞を生理食塩水に懸濁し、５．０×１０^{6}細胞をＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、６日後に無作為に群分けを実施した。各抗体－ＣＤＮコンジュゲートは３０μｇの用量で、Ｄａｙ６に計１回尾静脈内投与した。またビヒクル群として酢酸塩緩衝液を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は５匹とした。

[1290] 結果を図１１に示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（９）投与群、白逆三角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１０）投与群、白ひし形線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１１）投与群、白丸線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１２）投与群、白四角線は抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群を示す。抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（９）、（１０）、（１１）、（１２）及び（１）はそれぞれ異なるリンカーで実施例８ｂの化合物がコンジュゲーションされている。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^{3}）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。ビヒクル群は腫瘍の増殖が進行した。これに対し、抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（９）、（１０）、（１１）及び（１２）投与群では抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群と同様に腫瘍の増殖が著しく抑制された。

[1291] 以上より、抗ＨＥＲ２抗体－ＣＤＮコンジュゲートはリンカーを変えた場合においても抗腫瘍効果を示すことが確認された。

[1292] （試験例８）抗腫瘍試験（６）

ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞を生理食塩水に懸濁し、５．０×１０^{6}細胞をＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、７日後に無

作為に群分けを実施した。各投与検体は、Ｄａｙ７に計１回尾静脈内投与した。またビヒクル群として酢酸塩緩衝液を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は５匹とした。

[1293] 結果を図１２に示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１）の６０μｇ投与群、黒逆三角線は抗ＨＥＲ２抗体２の５９μｇ投与群、黒丸線は化合物番号８ｂの１．２μｇ投与群を示す。抗ＨＥＲ２抗体２及び化合物番号８ｂの投与量は、抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１）を構成する各成分の当量である。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。ビヒクル群は腫瘍の増殖が進行した。これに対し、抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群では腫瘍の増殖が著しく抑制された。しかし、抗ＨＥＲ２抗体２及び化合物番号８ｂの当量を投与したときは腫瘍の増殖を抑制しなかった。

[1294] 以上より、抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１）は抗腫瘍効果を示し、当量の抗ＨＥＲ２抗体２及び化合物番号８ｂは、尾静脈内投与では抗腫瘍効果を示さないことが確認された。

[1295] （試験例９）抗腫瘍試験（７）

ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞を生理食塩水に懸濁し、５．０×１０^{6}細胞をＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、７日後に無作為に群分けを実施した。各抗体－ＣＤＮコンジュゲートは３０μｇの用量で、Ｄａｙ７に計１回尾静脈内投与した。またビヒクル群として酢酸塩緩衝液を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は５匹又は６匹とした。

[1296] 結果を図１３（ａ）から（ｃ）に示す。図中の黒四角線はビヒクル群、各白シンボル線は評価した各抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（２）、（３）、（４）、（５）、（６）、（７）及び（８）投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。ビヒクル群は腫瘍の増殖が進行した。これに対し、抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（２）、（３）、（４）、（５）、（６）、（７）及び（８）投与群で

は腫瘍の増殖が著しく抑制された。

[1297] 以上より、抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲートの強い抗腫瘍効果が確認された。

[1298] （試験例１０）抗腫瘍試験（８）

ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞を生理食塩水に懸濁し、５．０×１０^{6}細胞をＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、７日後に無作為に群分けを実施した。各抗体－ＣＤＮコンジュゲートは６０μｇの用量で、Ｄａｙ７に計１回尾静脈内投与した。またビヒクル群として酢酸塩緩衝液を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は５匹とした。

[1299] 結果を図１４に示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（９）投与群、白丸線は抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１０）投与群を示す。抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（９）及び（１０）は薬物平均結合数が約２のＭＳＧ型糖鎖リモデリング抗体を使用した抗体－ＣＤＮコンジュゲートである。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^{3}）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。ビヒクル群は腫瘍の増殖が進行した。これに対し、抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（９）及び（１０）投与群では腫瘍の増殖が著しく抑制された。

[1300] 以上より、薬物平均結合数が約２の抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲートの強い抗腫瘍効果が確認された。

[1301] （試験例１１）抗腫瘍試験（９）

Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ社より購入したマウス大腸がん細胞株ＣＴ２６．ＷＴ（ＣＲＬ２６３８）にヒトＥｐｈＡ２遺伝子を導入したＣＴ２６．ＷＴ－ｈＥｐｈＡ２細胞を作成した。詳細には、ヒトＥｐｈＡ２のｃＤＮＡを含むｐＤＯＮＲ２２１（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いてｃＤＮＡを増幅し、これをＧａｔｅｗａｙ ｖｅｃｔｏｒ ｃｏｎｖｅｒｓｉｏｎ ｓｙｓｔｅｍ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いてｐＬＮＣＸレトロウイルスベクター（タカラバイオ）に挿入した。ヒトＥｐｈＡ

２挿入ｐＬＮＣＸレトロウイルスベクターをＥｃｏＰａｃｋ２－２９３細胞株（タカラバイオ）にＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ ２０００（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて導入し、上澄を回収してＣＴ２６．ＷＴに感染させた。細胞は５００μｇ／ｍＬ Ｇｅｎｅｔｉｃｉｎ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）添加培地で維持した。

[1302] ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＥｐｈＡ２細胞をリン酸緩衝液に懸濁し、１．９×１０^{6}細胞をＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、７日後に無作為に群分けを実施した。抗ＥｐｈＡ２抗体及び抗ＥｐｈＡ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）は６０μｇの用量で、Ｄａｙ７に計１回尾静脈内投与した。またビヒクル群として酢酸塩緩衝液を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は８匹とした。

[1303] 結果を図１５に示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白丸線は抗ＥｐｈＡ２抗体投与群、白三角線は抗ＥｐｈＡ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^{3}）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。ビヒクル群は腫瘍の増殖が進行した。抗ＥｐｈＡ２抗体投与群は腫瘍の増殖を抑制しなかった。これに対し、抗ＥｐｈＡ２抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群では腫瘍の増殖が著しく抑制された。

[1304] 以上より、抗ＥｐｈＡ２抗体が抗腫瘍効果を示さないモデルを用いて、抗ＥｐｈＡ２抗体－ＣＤＮコンジュゲートの強い抗腫瘍効果が確認された。

[1305] （試験例１２）抗腫瘍試験（１０）

Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ社より購入したマウスリンパ球様細胞株Ｐ３８８Ｄ１（ＣＣＬ－４６）にヒトＣＤ３３遺伝子を導入したＰ３８８Ｄ１－ｈＣＤ３３細胞を作成した。詳細には、ヒトＣＤ３３のｃＤＮＡを挿入したｐＬＶＳＩＮレンチウイルスベクター（タカラバイオ）を作成し、Ｌｅｎｔｉ－Ｘ２９３Ｔ細胞株（タカラバイオ）にＬｅｎｔｉｖｉｒａｌ Ｈｉｇｈ Ｔｉｔｅｒ Ｐａｃｋａｇｉｎｇ Ｍｉｘ（タカラバイオ）を用いて導入し、上澄を回収してＰ３８８Ｄ１

に感染させた。細胞は２μｇ／ｍＬ　Ｐｕｒｏｍｙｃｉｎ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）添加培地で維持した。

[1306] マウスは４週齢の雌性ＤＢＡ／２マウス（ＤＢＡ／２ＮＣｒｌ）（日本チャールス・リバー）を購入し、実験使用前にＳＰＦ条件下で５日間馴化した。

[1307] Ｐ３８８Ｄ１－ｈＣＤ３３細胞をリン酸緩衝液に懸濁し、１．０×１０^{6}細胞をＤＢＡ／２マウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、４日後に無作為に群分けを実施した。抗ＣＤ３３抗体及び抗ＣＤ３３抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）は６０μｇの用量で、Ｄａｙ４に計１回尾静脈内投与した。またビヒクル群として酢酸塩緩衝液を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は１０匹とした。

[1308] 結果を図１６に示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白丸線は抗ＣＤ３３抗体投与群、白三角線は抗ＣＤ３３抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群を示す。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^{3}）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。ビヒクル群は腫瘍の増殖が進行した。抗ＣＤ３３抗体投与群は腫瘍の増殖を抑制しなかった。これに対し、抗ＣＤ３３抗体－ＣＤＮコンジュゲート（１）投与群では腫瘍の増殖が著しく抑制された。

[1309] 以上より、抗ＣＤ３３抗体が抗腫瘍効果を示さないモデルを用いて、抗ＣＤ３３抗体－ＣＤＮコンジュゲートの強い抗腫瘍効果が確認された。

[1310] （試験例１３）抗腫瘍試験（１１）

ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞を生理食塩水に懸濁し、５．０×１０^{6}細胞をＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ０）、７日後に無作為に群分けを実施した。各抗体－ＣＤＮコンジュゲートは６０μｇの用量で、Ｄａｙ７に計１回尾静脈内投与した。またビヒクル群として酢酸塩緩衝液を投与する群を設定した。各群のマウス匹数は６匹とした。

[1311] 結果を図２２に示す。図中の黒四角線はビヒクル群、白三角線は抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１１）投与群、白丸線は抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１２）投与群を示す。抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤ

Ｎコンジュゲート（１１）及び（１２）にコンジュゲーションされている化合物番号５２ａ及び５２ｂはリン酸基を有するＣＤＮである。縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植後の日数を示している。ビヒクル群は腫瘍の増殖が進行した。これに対し、抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１１）及び（１２）投与群では腫瘍の増殖が著しく抑制された。

[1312] 以上より、リン酸基を有するＣＤＮをコンジュゲートした抗ＨＥＲ２抗体２－ＣＤＮコンジュゲート（１１）及び（１２）の強い抗腫瘍効果が確認された。

産業上の利用可能性

[1313] 本発明により強いＳＴＩＮＧアゴニスト活性を有し、強い抗腫瘍効果を示す新規ＣＤＮ誘導体が提供される。また、本発明により当該新規ＣＤＮ誘導体を含む抗体薬物コンジュゲートが提供される。これらは、ＳＴＩＮＧアゴニスト活性が関連する疾患（例えば、がん）の治療剤として有用である。

配列表フリーテキスト

[1314] 配列番号１：トラスツズマブの軽鎖のアミノ酸配列

配列番号２：トラスツズマブの重鎖のアミノ酸配列

配列番号３：改変抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のアミノ酸配列

配列番号４：ヒトＨ２３２（ＲＥＦ）変異型ＳＴＩＮＧのアミノ酸配列

配列番号５：ヒトＨ２３２（ＲＥＦ）変異型ＳＴＩＮＧのヌクレオチド配列

配列番号６：ヒト野生型ＳＴＩＮＧのアミノ酸配列

配列番号７：ヒト野生型ＳＴＩＮＧのヌクレオチド配列

配列番号８：ヒトＨＡＱ変異型ＳＴＩＮＧのアミノ酸配列

配列番号９：ヒトＨＡＱ変異型ＳＴＩＮＧのヌクレオチド配列

配列番号１０：マウスＳＴＩＮＧのアミノ酸配列

配列番号１１：マウスＳＴＩＮＧのヌクレオチド配列

配列番号１２～２１：プライマーの配列

配列番号２２：ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒト

野生型蛋白質のアミノ酸配列

配列番号２３：ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒトＲＥＦ変異型蛋白質のアミノ酸配列

配列番号２４：ＨｉｓＡｖｉＴＥＶ－ｈＳＴＩＮＧ（１３９－３４２）ヒトＡＱ変異型蛋白質のアミノ酸配列

配列番号２５：Ｈｉｓ－Ａｖｉ－ＴＥＶ－ｍＳＴＩＮＧ（１３８－３４１）マウス野生型蛋白質のアミノ酸配列

配列番号２６：改変抗ＬＰＳ抗体の軽鎖のアミノ酸配列

配列番号２７：改変抗ＬＰＳ抗体の重鎖のアミノ酸配列

配列番号２８：ペルツズマブ軽鎖のアミノ酸配列

配列番号２９：ペルツズマブ重鎖のアミノ酸配列

配列番号３０：改変抗ＨＥＲ２抗体２の重鎖のアミノ酸配列

配列番号３１：抗ＣＤ３３抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号３２：抗ＣＤ３３抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号３３：抗ＥｐｈＡ２抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号３４：抗ＥｐｈＡ２抗体重鎖のアミノ酸配列

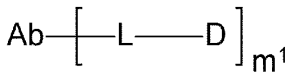
配列番号３５：抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号３６：抗ＣＤＨ６抗体重鎖のアミノ酸配列

請求の範囲

[請求項1] 次式（ＩＩ）：

[化1]



（II）

（式中、ｍ[1]は１から１０の範囲であり、

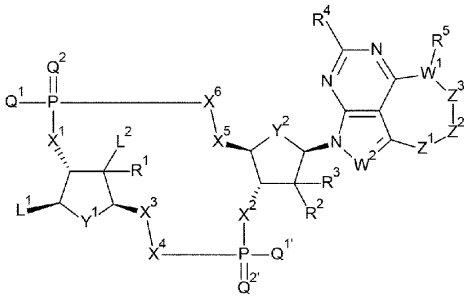
Ａｂは、抗体又は該抗体の機能性断片を示し、該抗体の糖鎖はリモデリングされていてもよく、

Ｌは、ＡｂとＤを連結するリンカーを示し、

Ａｂはそのアミノ酸残基から直接Ｌに結合するか、Ａｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖からＬに結合していてもよく、

Ｄは、次式（Ｉ）：

[化2]



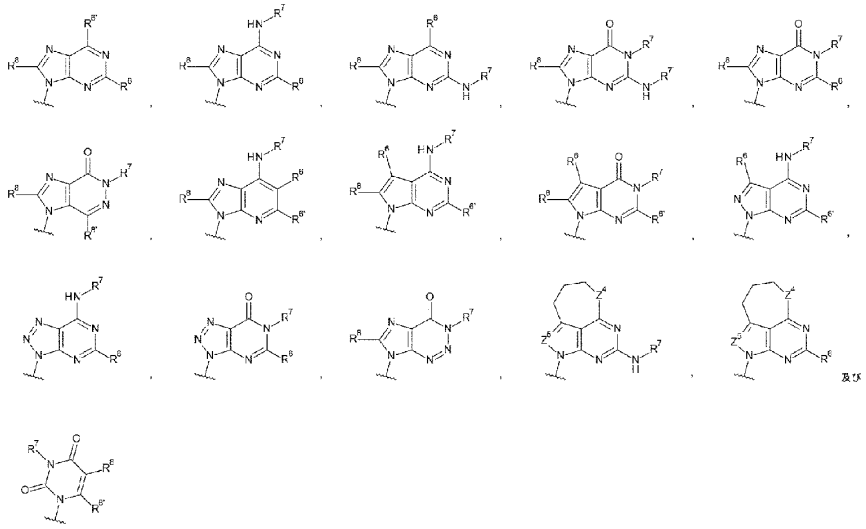
（I）

（ここで、

Ｌは、Ｌ[1]又はＬ[2]に含まれる任意の－ＮＨ$_2$又はヒドロキシ基と結合し、

Ｌ[1]は、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、２－ヒドロキシアセチルアミノメチル基及び２－［（２－ヒドロキシアセチル）アミノ］エチル基からなる群から選択される１乃至３個の基により任意の位置で置換されていてもよい、次式

[化3]



（ここで、

Ｒ^{6}及びＲ$^{6'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_{2}$、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基を示し、

Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、ハロゲン原子及びオキソ基からなる群から選択される１又は２個の置換基により置換されていてもよく、

Ｒ^{8}及びＲ$^{8'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を示し、

Ｚ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＮＨ－又は酸素原子を示し、

Ｚ^{5}は、窒素原子又は－ＣＨ＝を示す）

からなる群から選択される基を示し、

Ｌ^{2}は、下記（ｉ）又は（ｉｉ）：

（ｉ）Ｌと結合するとき、Ｌ^{2}は、－ＮＨＲ’、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、ここで、Ｒ’は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基

、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基は、１乃至６個のハロゲン原子で置換されてもよい；又は

（ｉｉ）Ｌと結合しないとき、Ｌ^{2}は、水素原子又はハロゲン原子を示す、

から選択される基を示し、

Ｑ^{1}及びＱ$^{1'}$は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、チオール基又はボラノ基（BH_3^-）を示し、

Ｑ^{2}及びＱ$^{2'}$は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Ｘ^{1}及びＸ^{2}は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子又は－CH_2－を示し、

Ｙ^{1}及びＹ^{2}は、酸素原子又は－CH_2－を示し、

Ｘ^{3}及びＸ^{4}は、下記（ｉｉｉ）又は（ｉｖ）：

（ｉｉｉ）Ｙ^{1}が酸素原子のとき、Ｘ^{3}－Ｘ^{4}は、－CH_2－Ｏ－、－CH_2－Ｓ－、－CH_2－CH_2－又は－CH_2－CF_2－を示す；又は

（ｉｖ）Ｙ^{1}が－CH_2－のとき、Ｘ^{3}－Ｘ^{4}は、－Ｏ－CH_2－を示す、

から選択される基を示し、

Ｘ^{5}及びＸ^{6}は、下記（ｖ）又は（ｖｉ）：

（ｖ）Ｙ^{2}が酸素原子のとき、Ｘ^{5}－Ｘ^{6}は、－CH_2－Ｏ－、－CH_2－Ｓ－、－CH_2－CH_2－又は－CH_2－CF_2－を示す；又は

（ｖｉ）Ｙ^{2}が－CH_2－のとき、Ｘ^{5}－Ｘ^{6}は、－Ｏ－CH_2－を示す、

から選択される基を示し、

Ｒ^{1}，Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＲ’、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ’、－N_3、－ＮＨＲ’、－ＮＲ’Ｒ

’’又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ’（ここで、Ｒ’は、前に定義した通りであり、Ｒ’’は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を示す）を示し、

W^1は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子又は－ＣＨ－を示し、

W^2は、窒素原子又は－ＣＨ＝を示し、

R^4は、水素原子、ハロゲン原子又は$-NH_2$を示し、

R^5は、下記（ｖｉｉ）乃至（ｘ）：

（ｖｉｉ）W^1が窒素原子のとき、R^5は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ６アルキル基を示す；

（ｖｉｉｉ）W^1が酸素原子のとき、R^5は存在せず；

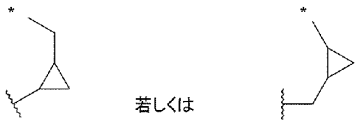
（ｉｘ）W^1が硫黄原子のとき、R^5は存在せず；又は

（ｘ）W^1が－ＣＨ－のとき、R^5は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、$-NH_2$又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す、

から選択される基を示し、

$Z^1-Z^2-Z^3$は、一緒になって、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-R'''-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-CH=CX-CH_2-$、$-CX=CH-CH_2-$、$-CX=CX-CH_2-$、$-C(=O)-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C(=O)-$、$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$又は$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$（ここで、Ｒ’’’は、－Ｏ－又は$-CH_2-CH_2-$を示し、Ｘは、ハロゲン原子を示す）又は下記式のいずれかで表される基

[化4]



（ここで、アステリスクは、W^1に結合していることを示し、波線は

、＝Ｃ－の炭素原子に結合していることを示す）から選択される基を示す）

で表される化合物を示す）

で表される抗体薬物コンジュゲート。

[請求項2] W^1が窒素原子である、請求項１に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項3] W^1が窒素原子であり、R^5が水素原子である、請求項２に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項4] W^1が酸素原子である、請求項１に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項5] W^1が硫黄原子である、請求項１に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項6] W^1が－ＣＨ－である、請求項１に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項7] W^1が－ＣＨ－であり、R^5が水素原子である、請求項６に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項8] Z^1、Z^2及びZ^3が、一緒になって、$－CH_2－CH_2－CH_2－$又は$－CH＝CH－CH_2－$である、請求項１～７のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項9] Z^1、Z^2及びZ^3が、一緒になって、$－CH_2－CH（CH_3）－CH_2－$又は$－CH_2－CH_2－CH（CH_3）－$である、請求項１～７のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項10] Z^1、Z^2及びZ^3が、一緒になって、$－CH_2－CH_2－R'''－$（ここで、R’’’は、－Ｏ－又は$－CH_2－CH_2－$を示す）である、請求項１～７のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項11] W^2が－ＣＨ＝である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項12] W^2が窒素原子である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項13] R^4が、水素原子を示す、請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

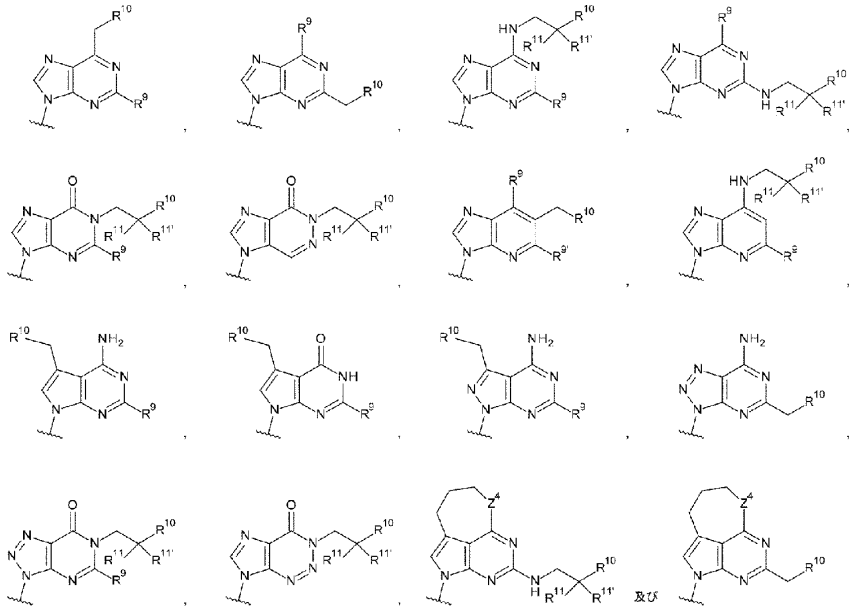
[請求項14] R^4が、フッ素原子を示す、請求項１～１２のいずれか１項に記載の

抗体薬物コンジュゲート。

[請求項15] Ｌ[1]中のＲ[8]及びＲ[8']が、それぞれ独立して、水素原子である、請求項１～１４のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項16] Ｌ[1]が、次式からなる群から選択される基

[化5]



（ここで、Ｒ[9]及びＲ[9']は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は－ＮＨ$_2$を示し、

Ｒ[10]は、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ３アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基を示し、

Ｒ[11]及びＲ[11']は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子若しくはメチル基を示すか、又は、Ｒ[11]及びＲ[11']が結合してシクロプロパンを示し、

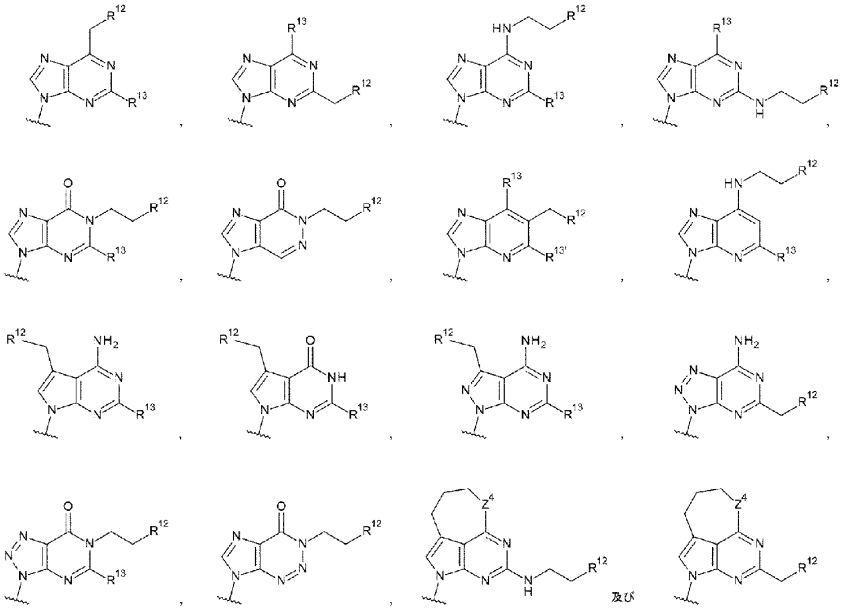
Ｚ[4]は、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は酸素原子を示す）

である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲ

ート。

[請求項17] Ｌ[1]が、次式からなる群から選択される基

[化6]



（ここで、Ｒ[13]及びＲ[13']は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基又は－ＮＨ$_2$を示し、

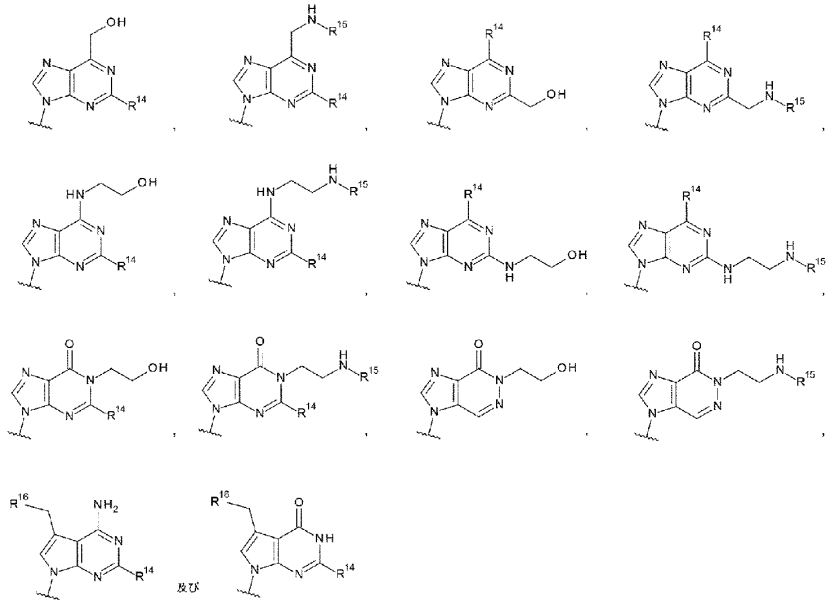
Ｒ[12]は、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ又は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨを示し、

Ｚ[4]は、前に定義したとおりである）

である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項18] Ｌ[1]が、次式からなる群から選択される基

[化7]



（ここで、R^{14}は、水素原子又は－NH_2を示し、

R^{15}は、水素原子又は－C（＝O）CH_2OHを示し、

R^{16}は、ヒドロキシ基、－NH_2、－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、－CH_2NH_2又は－$CH_2CH_2NH_2$を示す）

である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項19] L^2が、Ｌと結合し、－NH_2、－CH_2NH_2又は－CH_2OHを示す、請求項１～１８のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項20] L^2が、Ｌと結合せず、水素原子又はフッ素原子を示す、請求項１～１８のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項21] Q^1及び$Q^{1'}$が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はチオール基を示す、請求項１～２０のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項22] X^1及びX^2が、酸素原子を示す、請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項23] Y^1及びY^2が、酸素原子を示す、請求項１～２２のいずれか１項に

記載の抗体薬物コンジュゲート。

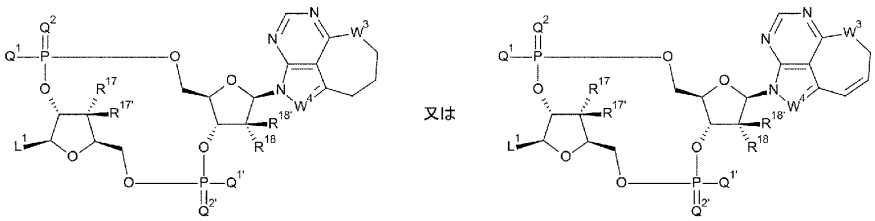
[請求項24] X^3及びX^4が、－CH_2－O－を示す、請求項１～２３のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項25] X^5及びX^6が、－CH_2－O－を示す、請求項１～２４のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項26] R^1，R^2及びR^3が、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基又はフッ素原子である、請求項１～２５のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項27] Ｄが、以下の２式：

[化8]



（ここで、L^1、Q^1、$Q^{1'}$、Q^2及び$Q^{2'}$は、前に定義したとおりであり、

R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}及び$R^{18'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は－NH_2を示し、

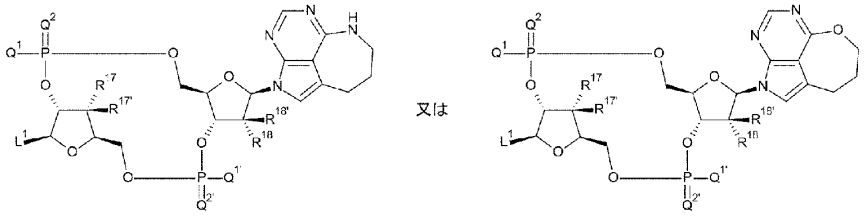
W^3は、－NH－、酸素原子、硫黄原子又は－CH_2－を示し、

W^4は、－CH＝又は窒素原子を示す）

のいずれかで示される、請求項１～２６のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項28] Ｄが、以下の２式：

[化9]

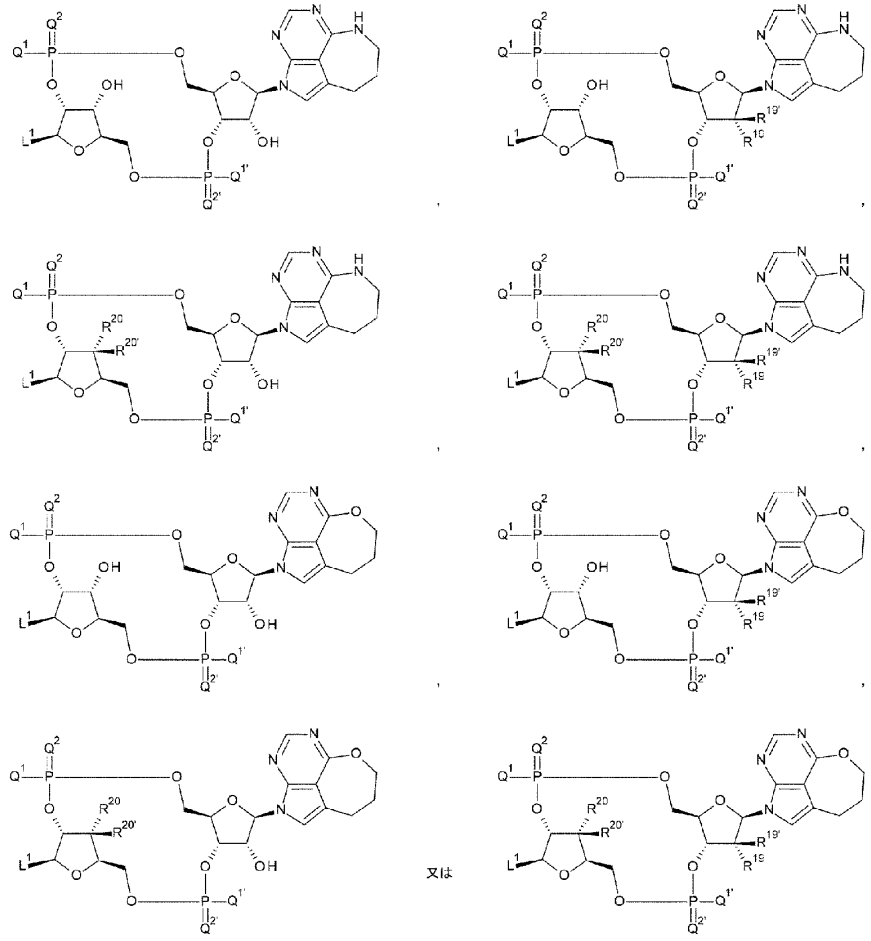


（ここで、L^1、Q^1、$Q^{1'}$、Q^2、$Q^{2'}$、R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}及び$R^{18'}$は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項２７に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項29] Ｄが、以下の８式：

[化10]



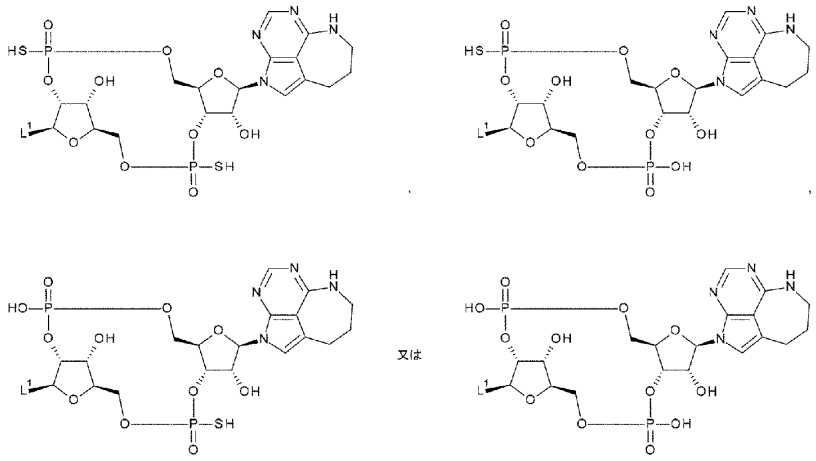
（ここで、Ｌ^{1}、Ｑ^{1}、Ｑ$^{1'}$、Ｑ^{2}及びＱ$^{2'}$は、前に定義したとおりであり、

Ｒ^{19}、Ｒ$^{19'}$、Ｒ^{20}及びＲ$^{20'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子を示す）

のいずれかで示される、請求項２７又は２８に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項30] Ｄが、以下の４式：

[化11]

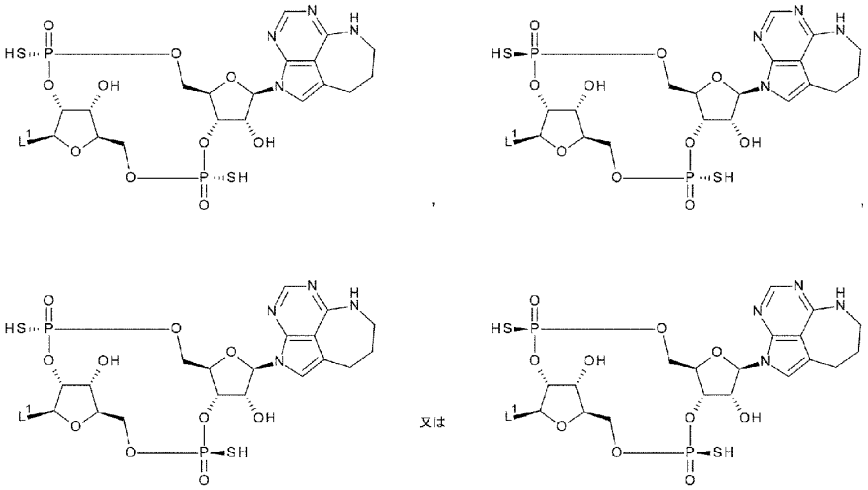


（ここで、Ｌ^{1}は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項２７～２９のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項31] Ｄが、以下の４式：

[化12]

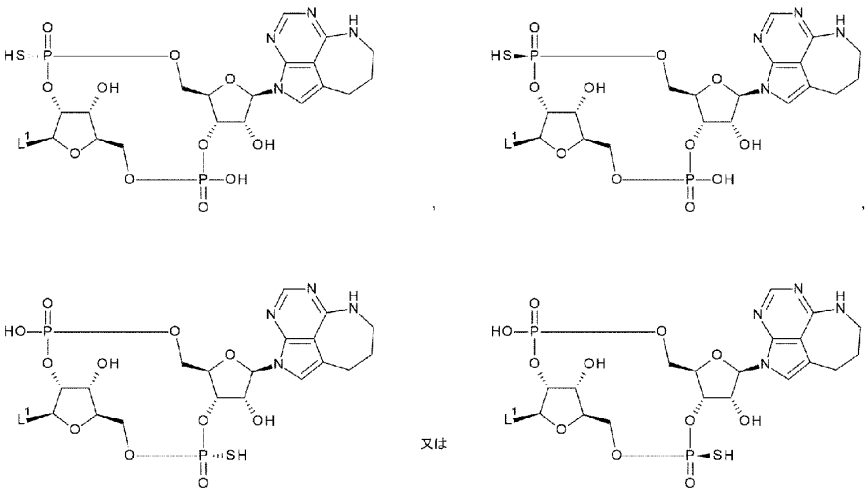


（ここで、Ｌ^{1}は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項２７～３０のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項32] Ｄが、以下の４式：

[化13]

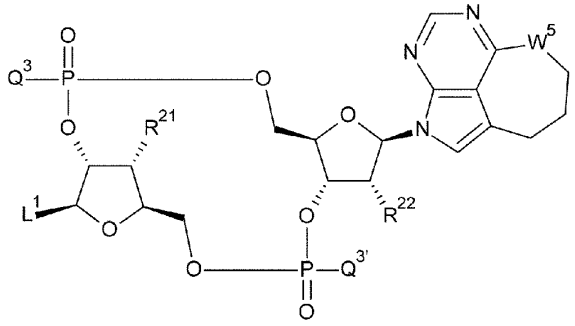


（ここで、Ｌ^{1}は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項２７～３０のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項33] Ｄが、次式：

[化14]



（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりであり、

Ｑ[3]及びＱ[3]‘は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はチオール基を示し、

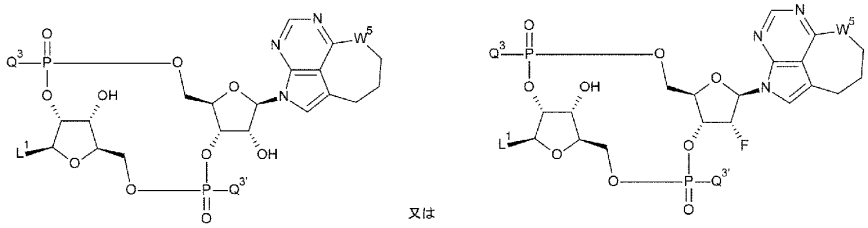
Ｒ[21]及びＲ[22]は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はフッ素原子を示し、

Ｗ[5]は、－ＮＨ－又は硫黄原子を示す）

で示される、請求項１～２６のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項34] Ｄが、以下の２式：

[化15]

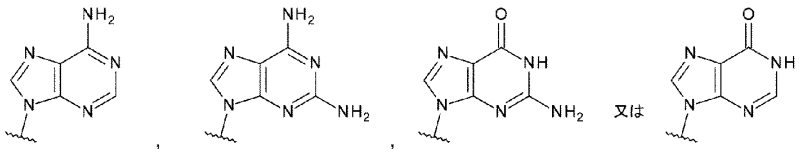


（ここで、Ｌ[1]、Ｑ[3]及びＱ[3]‘、Ｗ[5]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項３３に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項35] Ｌ[1]が、以下の４式：

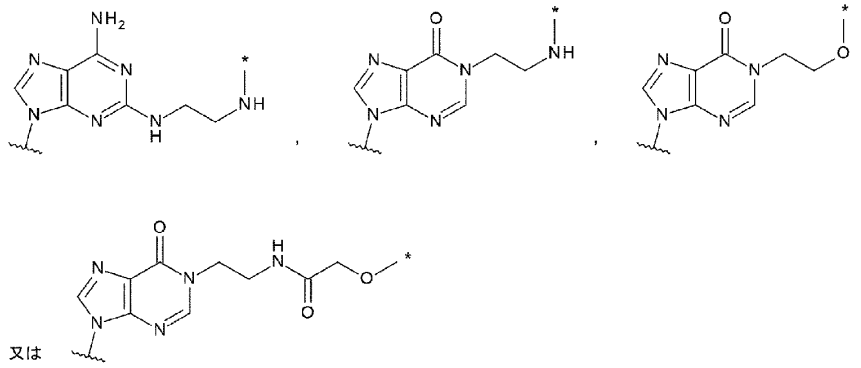
[化16]



のいずれかで示される、請求項１～３４のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項36] Ｌ[1]が、以下の４式：

[化17]

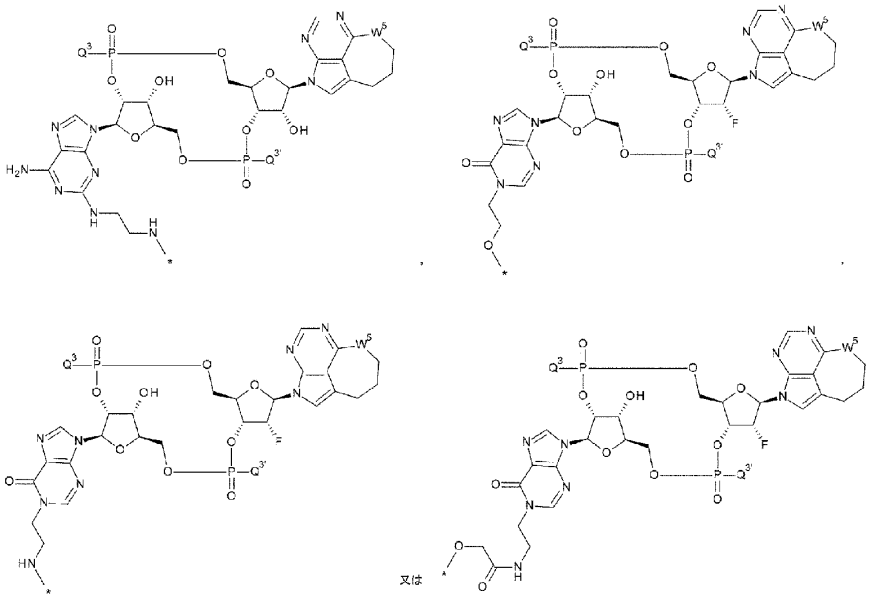


（式中、アステリスクはＬと結合していることを示す）

のいずれかで示される、請求項１～３４のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項37] Ｄが、以下の４式：

[化18]

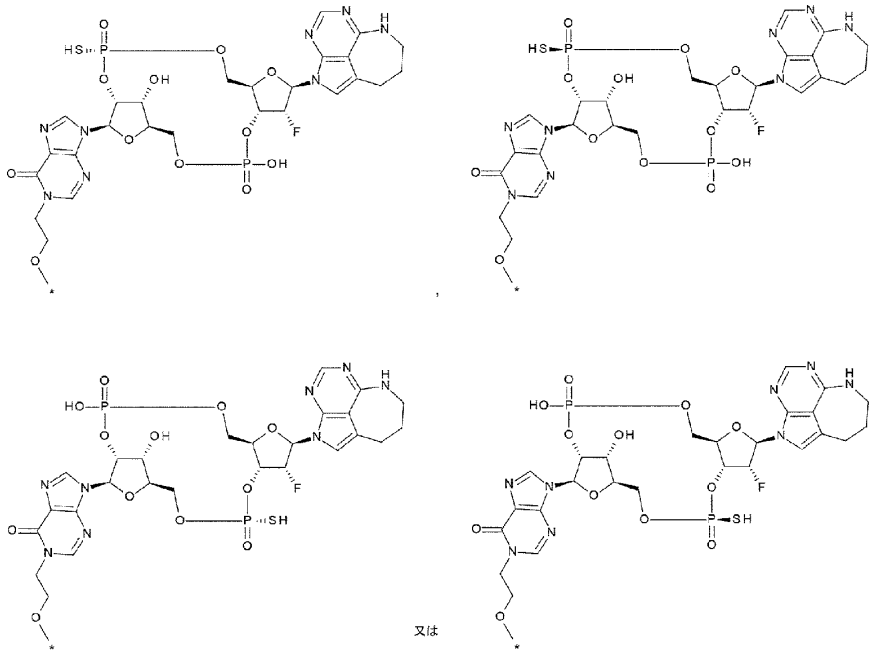


（ここで、アステリスクはＬと結合していることを示し、Ｑ^{3}、Ｑ^{3}‘及びＷ^{5}は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項３３、３４又は３６のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項38] Ｄが、以下の４式：

[化19]

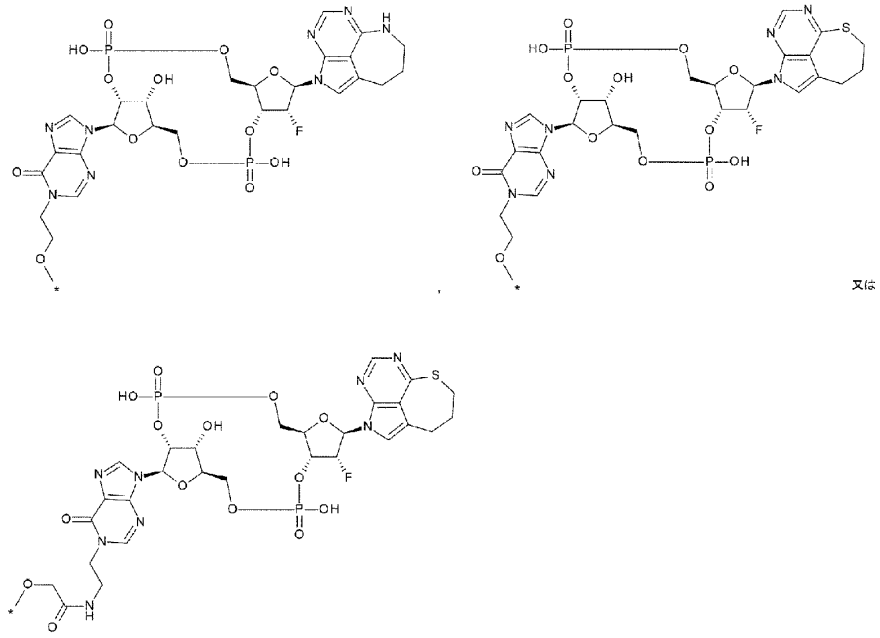


（ここで、アステリスクはＬと結合していることを示す）

のいずれかで示される、請求項３３、３４、３６又は３７のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項39] Ｄが、以下の３式：

[化20]

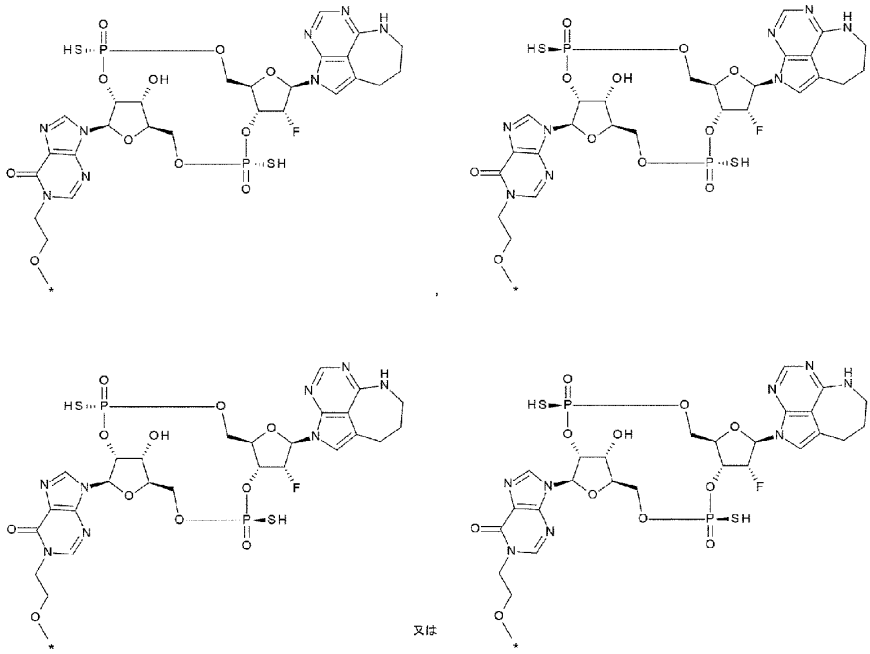


（ここで、アステリスクはＬと結合していることを示す）

のいずれかで示される、請求項３３、３４、３６又は３７のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項40] Ｄが、以下の４式：

[化21]



（ここで、アステリスクはＬと結合していることを示す）

のいずれかで示される、請求項３３、３４、３６又は３７のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項41] リンカーＬが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－Ｌｃ－＊で示され、

式中、アステリスクは、薬物Ｄと結合していることを示し、

Ｌｐは、標的細胞において切断可能なアミノ酸配列からなるリンカーを示すか又は存在せず、

Ｌａは、以下の群から選択されるいずれか一つを示し、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^2－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^3－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^3－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）ｎ^2－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$Ｃ

H_2O）n^3－CH_2－C（＝O）－、

－（CH_2）n^4－O－C（＝O）－、及び、

－（CH_2）n^9－C（＝O）－

（ここで、n^2は１～３の整数を示し、n^3は１～５の整数を示し、n^4は０～２の整数を示し、n^9は２～７の整数を示す）、

Ｌｂは、ＬａとＡｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖を結合するスペーサー又はＬａとＡｂのシステイン残基を結合するスペーサーを示し、並びに、

Ｌｃは、－ＮＨ－CH_2－、－ＮＨ－フェニル基－CH_2－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－又は－ＮＨ－ヘテロアリール基－CH_2－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－を示すか又は存在しない

請求項１～４０のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項42] Ｌｃが存在しない、請求項４１に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項43] Ｌｃが－ＮＨ－CH_2－である、請求項４１に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項44] Ｌｐが、以下：

－ＧＧＶＡ－、－ＶＡ－、－ＧＧＦＧ－、－ＦＧ－、－ＧＧＰＩ－、－ＰＩ－、－ＧＧＶＣｉｔ－、－ＶＣｉｔ－、－ＧＧＶＫ－、－ＶＫ－、－ＧＧＦＣｉｔ－、－ＦＣｉｔ－、－ＧＧＦＭ－、－ＦＭ－、－ＧＧＬＭ－、－ＬＭ－、－ＧＧＩＣｉｔ－及び－ＩＣｉｔ－

からなる群から選択されるいずれか一つを示す、請求項４１～４３のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項45] Ｌｐが、－ＧＧＶＡ－、－ＶＡ－、－ＧＧＦＧ－、－ＦＧ－、－ＧＧＶＣｉｔ－、－ＶＣｉｔ－、－ＧＧＦＣｉｔ－又は－ＦＣｉｔ－のいずれか一つである、請求項４４に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項46] Ｌｐが、－ＧＧＦＧ－、－ＧＧＰＩ－、－ＧＧＶＡ－、－ＧＧＦＭ－、－ＧＧＶＣｉｔ－、－ＧＧＦＣｉｔ－、－ＧＧＩＣｉｔ－、－ＧＧＰＬ－、－ＧＧＡＱ－又は－ＧＧＰＰ－のいずれか一つである、請求

項４１～４３のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項47] ＬｐがＧＧＦＧ又はＧＧＰＩである、請求項４６に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項48] Ｌａが、以下：

－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_3$－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、

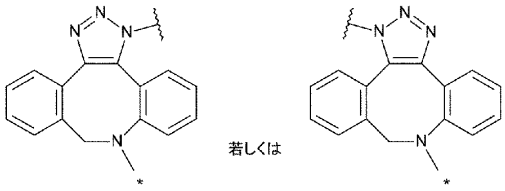
－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_4$－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、及び

－（ＣＨ$_2$）$_5$－Ｃ（＝Ｏ）－

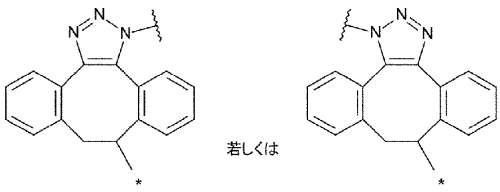
からなる群から選択されるいずれか一つを示す、請求項４１～４７のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項49] Ｌｂが、次式

[化22]

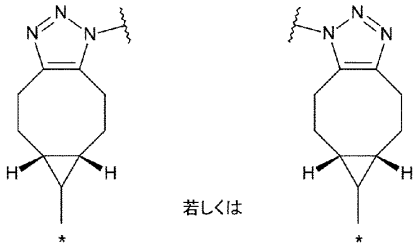


[化23]



又は、

[化24]

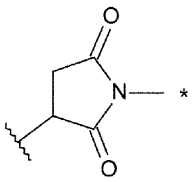


（上記で示されるＬｂの構造式において、アステリスクはＬａと結合していることを示し、波線はＡｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖と結合していることを示す）のいずれかで示される、請求項４１～４８のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項50] Ｌｂが、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－であり、

ここで、－（スクシンイミド－３－イル－Ｎ）－は、以下の構造式：

[化25]



を示し、

ここで、アステリスクはＬａと結合していることを示し、波線は抗体のシステイン残基の側鎖とチオエーテルを形成して結合していることを示す、請求項４１～４８のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項51] リンカーＬが、－Ｌｂ－Ｌａ－Ｌｐ－Ｌｃ－＊で示され、

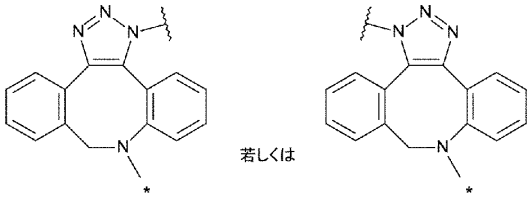
式中、アステリスクは、薬物Ｄと結合していることを示し、

Ｌｐが、－ＧＧＦＧ－、又は－ＧＧＰＩ－であり、

Ｌａが、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－を示し、

Ｌｂが、次式

[化26]



（上記で示されるＬｂの構造式において、アステリスクはＬａと結合していることを示し、波線はＡｂの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖と結合していることを示す）を示し、

Ｌｃが、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－を示す、請求項４１、４６～４９のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項52] 抗体薬物コンジュゲートにおける抗体１分子あたりの平均薬物結合数が、１から１０個の範囲である、請求項１～５１のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項53] 抗体薬物コンジュゲートにおける抗体１分子あたりの平均薬物結合数が、１から５個の範囲である、請求項５２に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項54] 抗体が、抗体のＡｓｎ２９７に結合する糖鎖（Ｎ２９７糖鎖）からＬに結合している、請求項１～５３のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項55] Ｎ２９７糖鎖が、リモデリングされた糖鎖である、請求項５４に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項56] Ｎ２９７糖鎖が、Ｎ２９７－（Ｆｕｃ）ＭＳＧ１又はＮ２９７－（Ｆｕｃ）ＳＧである、請求項５４又は５５に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項57] 抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＤＬＬ３抗体、抗ＦＡＰ抗体、抗ＣＤＨ１１抗体、抗ＣＤＨ６抗体、抗Ａ３３抗体、抗ＣａｎＡｇ抗体、抗ＣＤ１９抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５６抗体、抗ＣＤ７０抗体、

抗ＣＤ９８抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗ＣＥＡ抗体、抗Ｃｒｉｐｔｏ抗体、抗ＥｐｈＡ２抗体、抗Ｇ２５０抗体、抗ＭＵＣ１抗体、抗ＧＰＮＭＢ抗体、抗Ｉｎｔｅｇｒｉｎ抗体、抗ＰＳＭＡ抗体、抗Ｔｅｎａｓｃｉｎ－Ｃ抗体、抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体、抗Ｍｅｓｏｔｈｅｌｉｎ抗体、抗ＥＮＰＰ３抗体、抗ＣＤ４７抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＧＰＲ２０抗体又は抗ＤＲ５抗体である、請求項１～５６のいずれか１項に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項58] 抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項５７に記載の抗体薬物コンジュゲート。

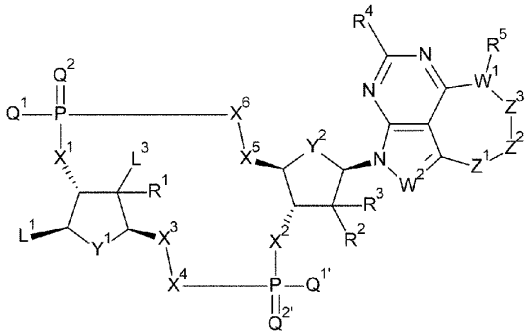
[請求項59] 抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体、又は、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体である、請求項５８に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項60] 抗体が、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体、又は、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号３０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体である、請求項５８に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項61] 抗体が、配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体、配列番号３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体、又は、配列番号３５に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖及び配列番号３６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖を含む抗体である、請求項５７に記載の抗体薬物コンジュゲート。

[請求項62] 次式（Ｉａ）：

[化27]

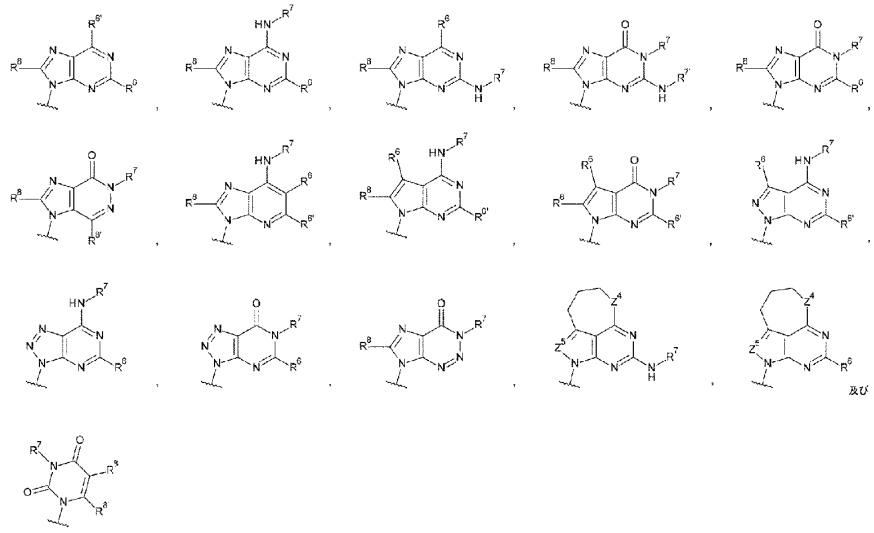


(Ia)

（ここで、

Ｌ[1]は、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、２－ヒドロキシアセチルアミノメチル基及び２－［（２－ヒドロキシアセチル）アミノ］エチル基からなる群から選択される１乃至３個の基により任意の位置で置換されていてもよい、次式

[化28]



（ここで、

Ｒ[6]及びＲ[6']は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基を示し、

R^7及び$R^{7'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し、該Ｃ１－Ｃ６アルキル基は、ハロゲン原子及びオキソ基からなる群から選択される１又は２個の置換基により置換されていてもよく、

R^8及び$R^{8'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はハロゲン原子を示し、

Z^4は、$-CH_2-$、－ＮＨ－又は酸素原子を示し、

Z^5は、窒素原子又は－ＣＨ＝を示す）

からなる群から選択される基を示し、

L^3は、水素原子、ハロゲン原子、$-NH_2$、ヒドロキシＣ１－Ｃ３アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基を示し、

Q^1及び$Q^{1'}$は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、チオール基又はボラノ基（BH_3^-）を示し、

Q^2及び$Q^{2'}$は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子を示し、

X^1及びX^2は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子又は$-CH_2-$を示し、

Y^1及びY^2は、酸素原子又は$-CH_2-$を示し、

X^3及びX^4は、下記（ｉｉｉ）又は（ｉｖ）：

（ｉｉｉ）Y^1が酸素原子のとき、X^3-X^4は、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-CH_2-$又は$-CH_2-CF_2-$を示す；又は

（ｉｖ）Y^1が$-CH_2-$のとき、X^3-X^4は、$-O-CH_2-$を示す、

から選択される基を示し、

X^5及びX^6は、下記（ｖ）又は（ｖｉ）：

（ｖ）Y^2が酸素原子のとき、X^5-X^6は、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-CH_2-$又は$-CH_2-CF_2-$を示す；又は

（ｖｉ）Ｙ[2]が－ＣＨ$_2$－のとき、Ｘ[5]－Ｘ[6]は、－Ｏ－ＣＨ$_2$－を示す、

から選択される基を示し、

Ｒ[1]，Ｒ[2]及びＲ[3]は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＲ’、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ’、－Ｎ$_3$、－ＮＨＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ’（ここで、Ｒ’は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を示し、該Ｃ１－６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基又はＣ２－Ｃ６アルキニル基は、１乃至６個のハロゲン原子で置換されてもよい、Ｒ’’は、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ２－６アルケニル基、Ｃ２－６アルキニル基又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基を示す）を示し、

Ｗ[1]は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子又は－ＣＨ－を示し、

Ｗ[2]は、窒素原子又は－ＣＨ＝を示し、

Ｒ[4]は、水素原子、ハロゲン原子又は－ＮＨ$_2$を示し、

Ｒ[5]は、下記（ｖｉｉ）乃至（ｘ）：

（ｖｉｉ）Ｗ[1]が窒素原子のとき、Ｒ[5]は水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ６アルキル基を示す；

（ｖｉｉｉ）Ｗ[1]が酸素原子のとき、Ｒ[5]は存在せず；

（ｉｘ）Ｗ[1]が硫黄原子のとき、Ｒ[5]は存在せず；又は

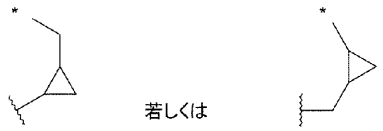
（ｘ）Ｗ[1]が－ＣＨ－のとき、Ｒ[5]は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す、

から選択される基を示し、

Ｚ[1]－Ｚ[2]－Ｚ[3]は一緒になって、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｒ’’’－、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＸ－ＣＨ$_2$－、－ＣＸ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－、－ＣＸ＝ＣＸ－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_2$

－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－又は－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－（ここで、Ｒ’’’は、－Ｏ－又は－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－を示し、Ｘは、ハロゲン原子を示す）又は下記式のいずれかで表される基

[化29]



（ここで、アステリスクは、Ｗ^{1}に結合していることを示し、波線は、＝Ｃ－の炭素原子に結合していることを示す）から選択される基を示す）

で示される化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項63] Ｗ^{1}が窒素原子である、請求項６２に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項64] Ｗ^{1}が窒素原子であり、Ｒ^{5}が水素原子である、請求項６３に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項65] Ｗ^{1}が酸素原子である、請求項６２に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項66] Ｗ^{1}が硫黄原子である、請求項６２に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項67] Ｗ^{1}が－ＣＨ－である、請求項６２に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項68] Ｗ^{1}が－ＣＨ－であり、Ｒ^{5}が水素原子である、請求項６７に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項69] Ｚ^1、Ｚ^{2}及びＺ^{3}が、一緒になって、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－又は－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－である、請求項６２～６８のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項70] Ｚ^1、Ｚ^{2}及びＺ^{3}が、一緒になって、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－又は－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－である、請求項６２～６

８のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項71] Z^1、Z^2及びZ^3が、一緒になって、－CH_2－CH_2－R’’’－（ここで、R’’’は、－O－又は－CH_2－CH_2－を示す）である、請求項６２～６８のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項72] W^2が－CH＝である、請求項６２～７１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項73] W^2が窒素原子である、請求項６２～７１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

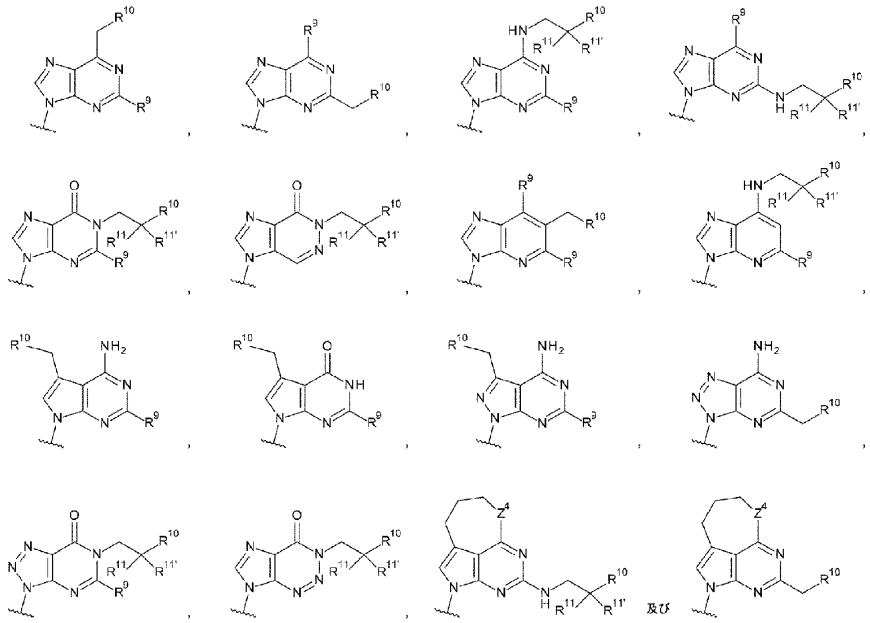
[請求項74] R^4が、水素原子を示す、請求項６２～７３のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項75] R^4が、フッ素原子を示す、請求項６２～７３のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項76] L^1中のR^8及び$R^{8'}$が、それぞれ独立して、水素原子である、請求項６２～７５のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項77] L^1が、次式からなる群から選択される基

[化30]



（ここで、Ｒ^{9}及びＲ$^{9'}$は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は－ＮＨ$_2$を示し、

Ｒ^{10}は、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ３アルキル基又はアミノＣ１－Ｃ３アルキル基を示し、

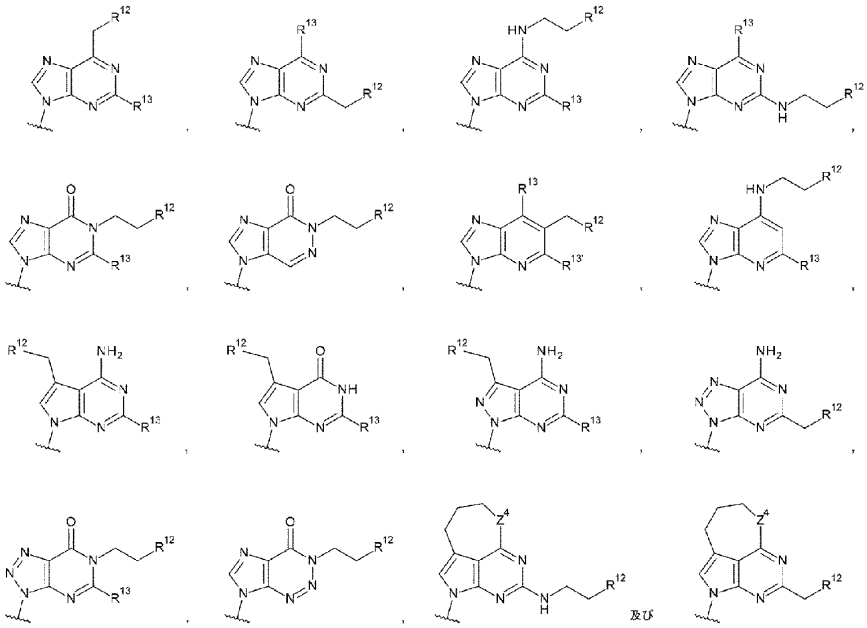
Ｒ^{11}及びＲ$^{11'}$は、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子若しくはメチル基を示すか、又は、Ｒ^{11}及びＲ$^{11'}$が結合してシクロプロパンを示し、

Ｚ^{4}は、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は酸素原子を示す）

である、請求項６２～７６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項78] Ｌ^{1}が、次式からなる群から選択される基

[化31]



（ここで、Ｒ^{13}及びＲ$^{13'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基又は－ＮＨ$_2$を示し、

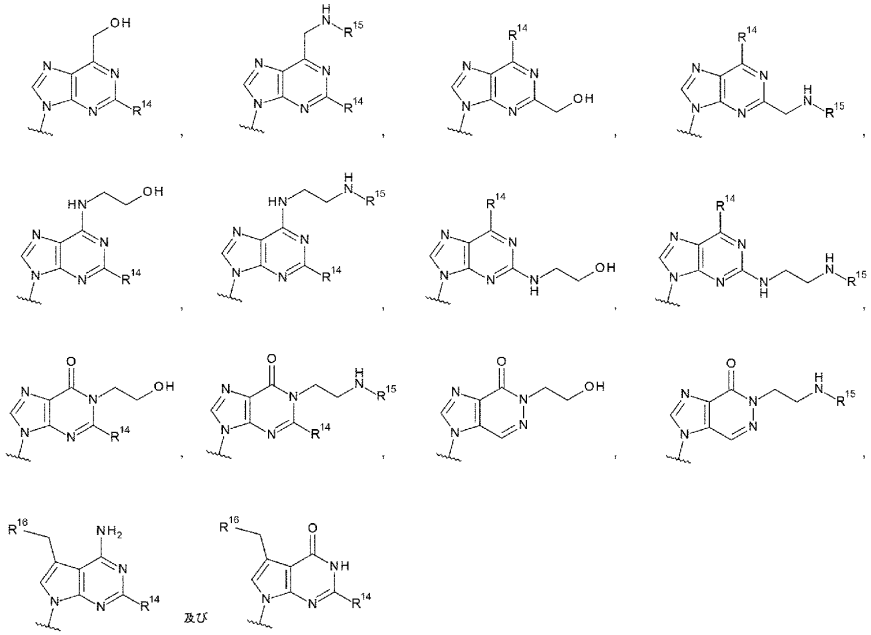
Ｒ^{12}は、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ又は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨを示し、

Ｚ^{4}は、前に定義したとおりである）

である、請求項６２～７６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項79] Ｌ^{1}が、次式からなる群から選択される基

[化32]



（ここで、Ｒ^{14}は、水素原子又は－ＮＨ$_2$を示し、

Ｒ^{15}は、水素原子又は－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨを示し、

Ｒ^{16}は、ヒドロキシ基、－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$又は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$を示す）

である、請求項６２～７６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項80] Ｌ^{3}が、水素原子、フッ素原子、－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＨ又は－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$を示す、請求項６２～７９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項81] Ｑ^{1}及びＱ$^{1'}$が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はチオール基を示す、請求項６２～８０のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項82] Ｘ^{1}及びＸ^{2}が、酸素原子を示す、請求項６２～８１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項83] Ｙ^{1}及びＹ^{2}が、酸素原子を示す、請求項６２～８２のいずれか１項

に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

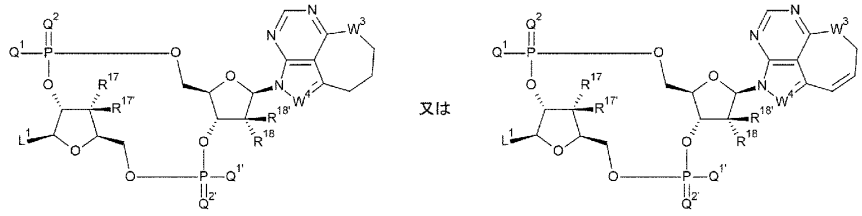
[請求項84] X^3及びX^4が、－CH_2－O－を示す、請求項６２～８３のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項85] X^5及びX^6が、－CH_2－O－を示す、請求項６２～８４のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項86] R^1，R^2及びR^3が、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基又はフッ素原子である、請求項６２～８５のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項87] 以下の２式：

[化33]



（ここで、L^1、Q^1、$Q^{1'}$、Q^2及び$Q^{2'}$は、前に定義したとおりであり、

R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}及び$R^{18'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は－NH_2を示し、

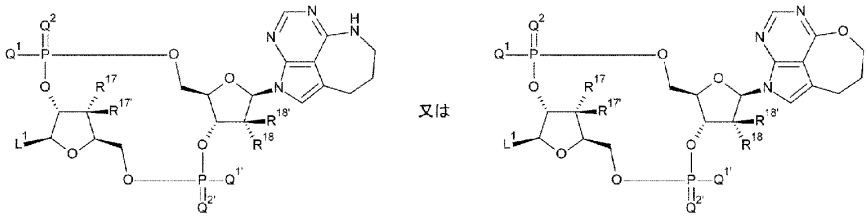
W^3は、－NH－、酸素原子、硫黄原子又は－CH_2－を示し、

W^4は、－CH＝又は窒素原子を示す）

のいずれかで示される、請求項６２～８６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項88] 以下の２式：

[化34]

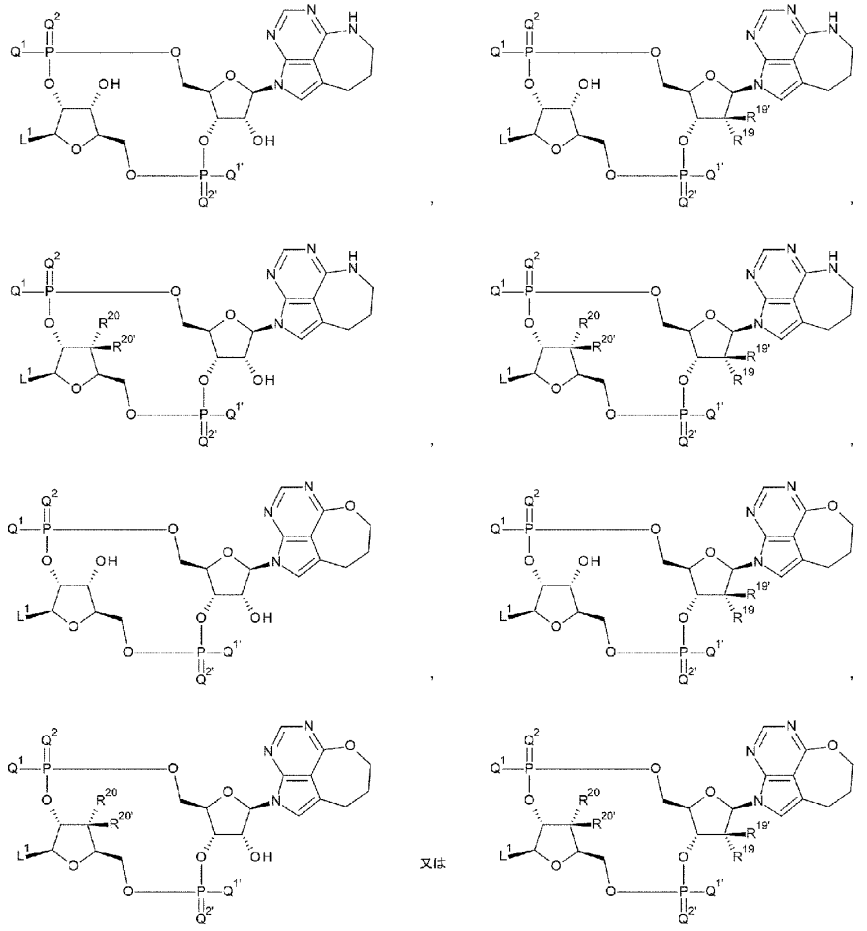


（ここで、L^1、Q^1、$Q^{1'}$、Q^2、$Q^{2'}$、R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}及び$R^{18'}$は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項８７に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項89] 以下の８式：

[化35]



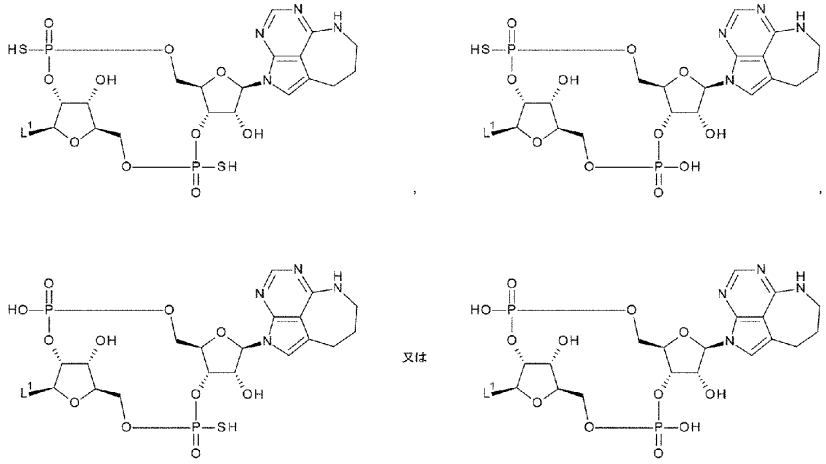
（ここで、Ｌ^{1}、Ｑ^{1}、Ｑ$^{1'}$、Ｑ^{2}及びＱ$^{2'}$は、前に定義したとおりであり、

Ｒ^{19}、Ｒ$^{19'}$、Ｒ^{20}及びＲ$^{20'}$は、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子を示す）

のいずれかで示される、請求項８７又は８８に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項90] 以下の４式：

[化36]

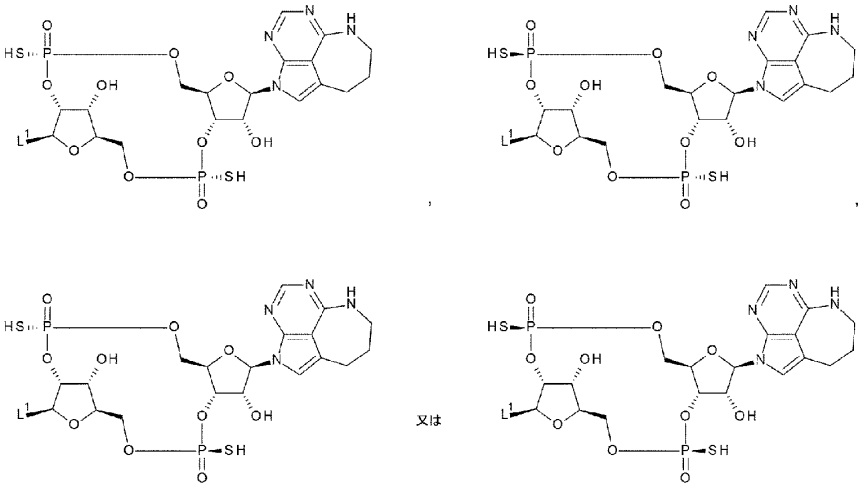


（ここで、Ｌ^{1}は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項８７～８９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項91] 以下の４式：

[化37]

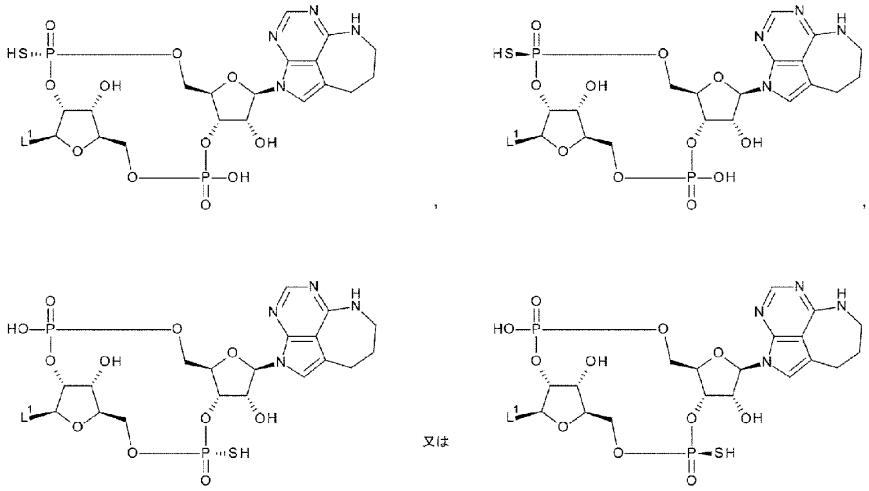


（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項92] 以下の４式：

[化38]

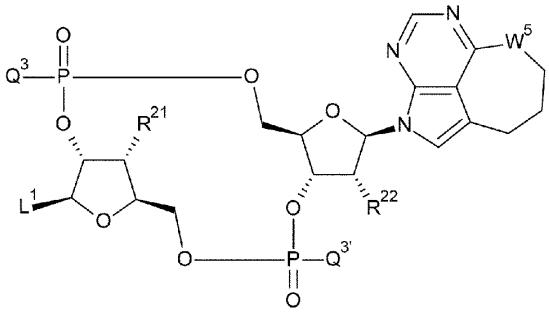


（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項93] 次式：

[化39]



（ここで、Ｌ[1]は、前に定義したとおりであり、

Ｑ[3]及びＱ[3]‘は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はチオール基を示し、

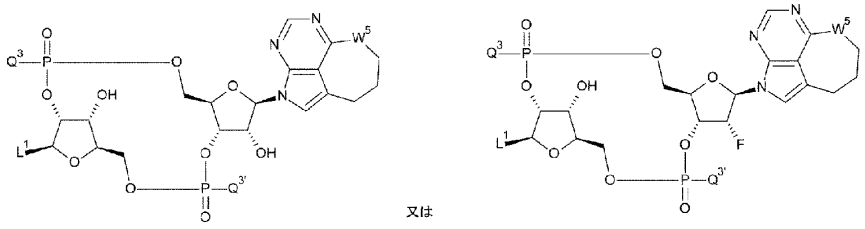
Ｒ[21]及びＲ[22]は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基又はフッ素原子を示し、

Ｗ[5]は、－ＮＨ－又は硫黄原子を示す）

で示される、請求項６２～８６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項94] 以下の２式：

[化40]

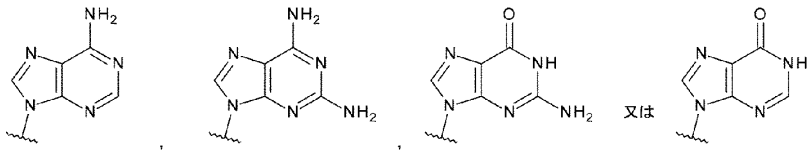


（ここで、Ｌ[1]、Ｑ[3]及びＱ[3]‘、Ｗ[5]は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項９３に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項95] Ｌ[1]が、以下の：

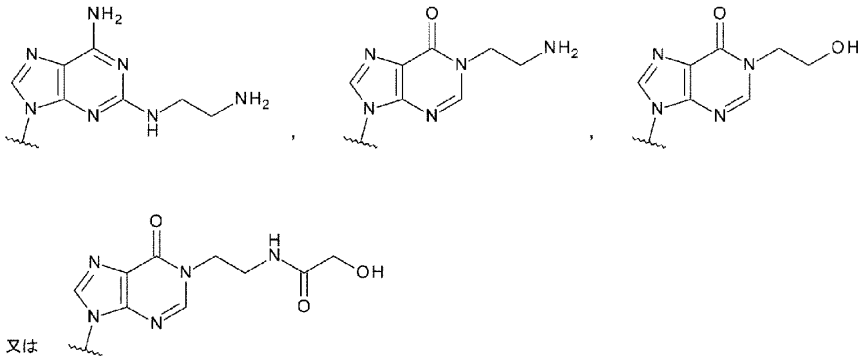
[化41]



のいずれかで示される、請求項６２～９４のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項96] Ｌ[1]が、以下の４式：

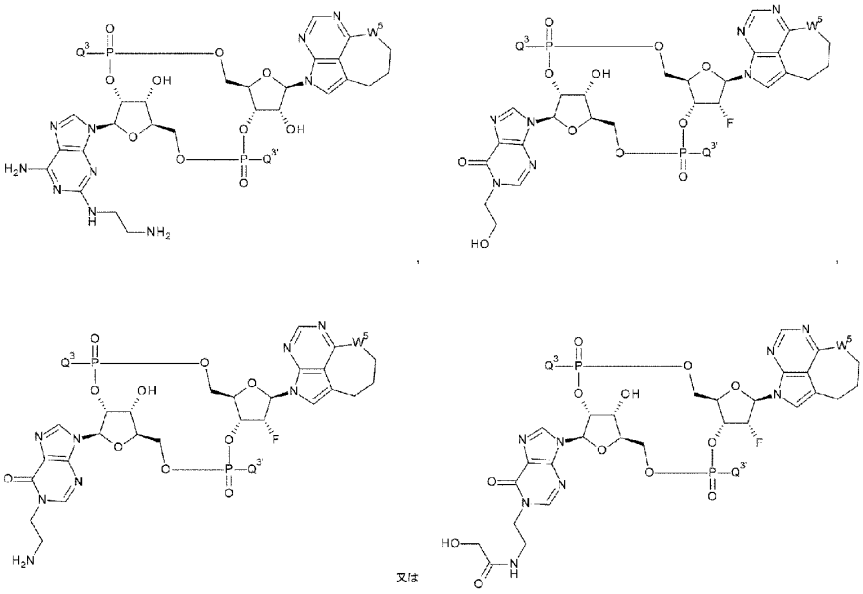
[化42]



のいずれかで示される、請求項６２～９４のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項97] Ｄが、以下の４式：

[化43]

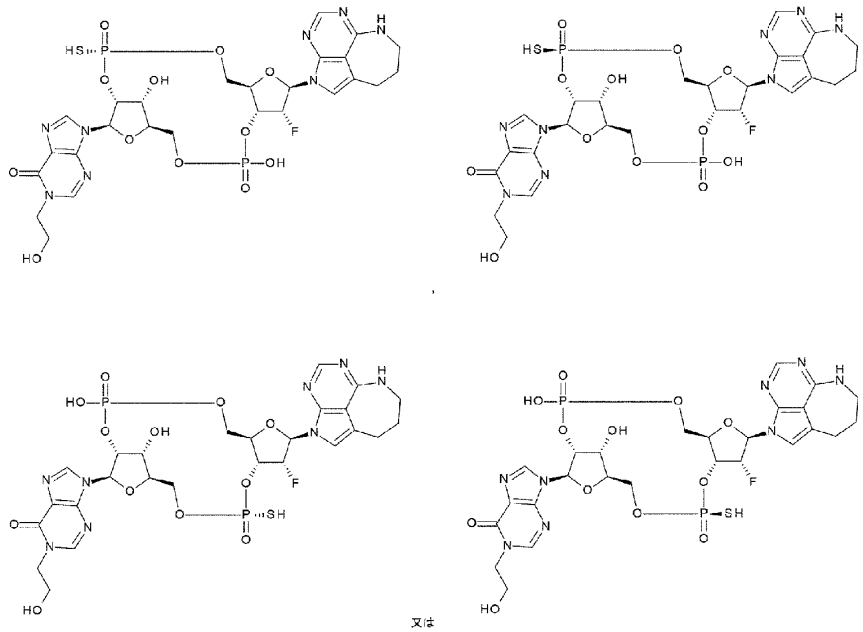


（ここで、Q^3、Q$^{3'}$及びW^{5}は、前に定義したとおりである）

のいずれかで示される、請求項９３、９４又は９６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項98] Ｄが、以下の４式：

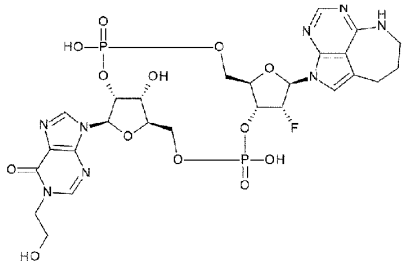
[化44]

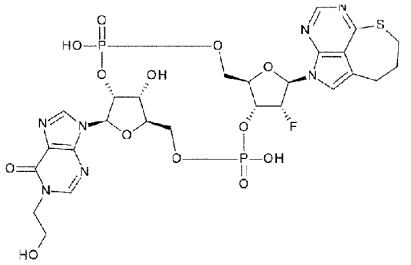


のいずれかで示される、請求項９３、９４、９６又は９７のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

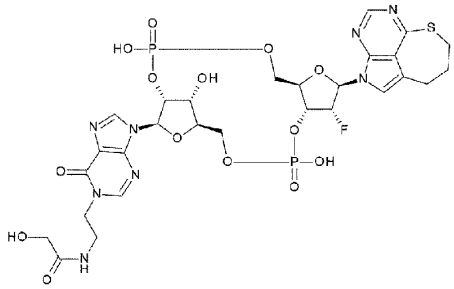
[請求項99] Ｄが、以下の３式：

[化45]





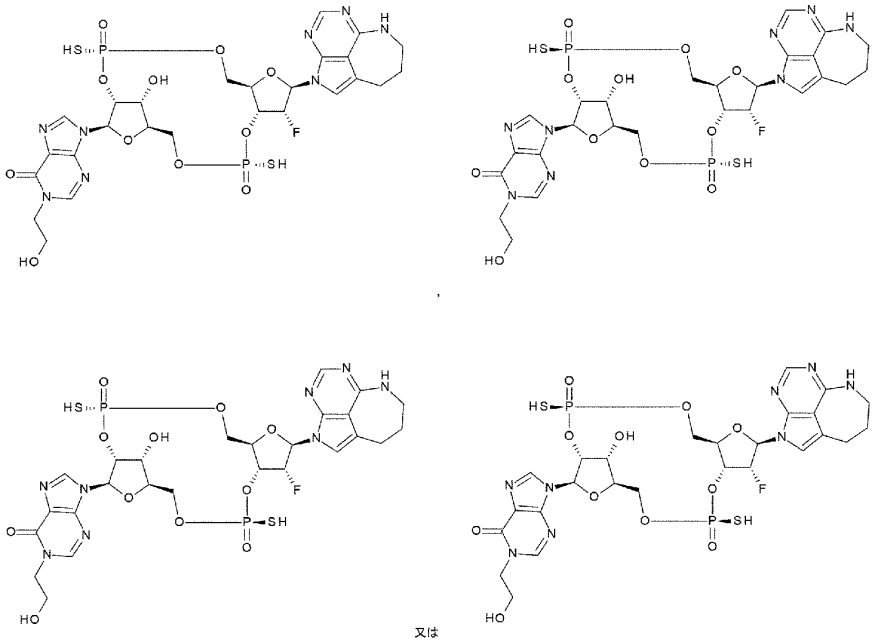
又は



のいずれかで示される、請求項９３、９４、９６又は９７のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項100] Ｄが、以下の４式：

[化46]



又は

のいずれかで示される、請求項９３、９４、９６又は９７のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項101] 請求項１～６１に記載の抗体薬物コンジュゲート及び請求項６２～１００に記載の化合物又はその薬理上許容される塩からなる群から選択されるいずれかを含有する、ＳＴＩＮＧアゴニスト。

[請求項102] 請求項１～６１に記載の抗体薬物コンジュゲート及び請求項６２～１００に記載の化合物又はその薬理上許容される塩からなる群から選択されるいずれかを含有する、医薬組成物。

[請求項103] 請求項１～６１に記載の抗体薬物コンジュゲート及び請求項６２～１００に記載の化合物又はその薬理上許容される塩からなる群から選択されるいずれかを含有する、抗腫瘍剤。

[請求項104] 腫瘍が、肺がん、腎がん、尿路上皮がん、大腸がん、前立腺がん、多形神経膠芽腫、卵巣がん、膵がん、乳がん、メラノーマ、肝がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、子宮体がん、精巣がん、子宮頸がん、胎盤絨毛がん、多形神経膠芽腫、脳腫瘍、頭頸部がん、甲状腺がん、中

皮腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胆のうがん、胆管がん、副腎がん、有棘細胞がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫又は肉腫である、請求項１０３に記載の抗腫瘍剤。

[請求項105] 請求項１～６１に記載の抗体薬物コンジュゲート、請求項６２～１００に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、請求項１０１に記載のＳＴＩＮＧアゴニスト、請求項１０２に記載の医薬組成物及び請求項１０３又は１０４に記載の抗腫瘍剤からなる群から選択されるいずれかを投与することを含む、がんの治療方法。

[請求項106] がんが、肺がん、腎がん、尿路上皮がん、大腸がん、前立腺がん、多形神経膠芽腫、卵巣がん、膵がん、乳がん、メラノーマ、肝がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、子宮体がん、精巣がん、子宮頸がん、胎盤絨毛がん、多形神経膠芽腫、脳腫瘍、頭頸部がん、甲状腺がん、中皮腫、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胆のうがん、胆管がん、副腎がん、有棘細胞がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫又は肉腫である、請求項１０５に記載の方法。