

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6382150号
(P6382150)

(45) 発行日 平成30年8月29日(2018.8.29)

(24) 登録日 平成30年8月10日(2018.8.10)

(51) Int.Cl.		F I		
C 1 2 N 15/113	(2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z N A Z
A 6 1 K 31/711	(2006.01)	A 6 1 K	31/711	
A 6 1 K 31/712	(2006.01)	A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K 31/7125	(2006.01)	A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K 48/00	(2006.01)	A 6 1 K	48/00	

請求項の数 7 (全 256 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-97462 (P2015-97462)	(73) 特許権者	505190116 松尾 雅文 兵庫県神戸市西区伊川谷町有瀬518番 神戸学院大学総合リハビリテーション学部 医療リハビリテーション学科
(22) 出願日	平成27年5月12日(2015.5.12)	(73) 特許権者	505188700 竹島 泰弘 兵庫県西宮市武庫川町1-1 学校法人兵 庫医科大学
(62) 分割の表示	特願2014-7759 (P2014-7759) の分割	(73) 特許権者	513108949 株式会社Orphan Disease Treatment Institute 東京都品川区広町一丁目2番58号
原出願日	平成15年11月21日(2003.11.21)		
(65) 公開番号	特開2015-180208 (P2015-180208A)		
(43) 公開日	平成27年10月15日(2015.10.15)		
審査請求日	平成27年5月12日(2015.5.12)		
審判番号	不服2016-14754 (P2016-14754/J1)		
審判請求日	平成28年10月3日(2016.10.3)		
(31) 優先権主張番号	特願2002-340857 (P2002-340857)		
(32) 優先日	平成14年11月25日(2002.11.25)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		
(31) 優先権主張番号	特願2003-204381 (P2003-204381)		
(32) 優先日	平成15年7月31日(2003.7.31)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 mRNA前駆体のスプライシングを修飾するENA核酸医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

配列番号76、73、74、75、68又は67のいずれかのヌクレオチド配列を含み、かつジストロフィン遺伝子のcDNAに相補的なヌクレオチド配列からなる塩基数18~27のオリゴヌクレオチド化合物又は薬理学上許容されるその塩。

【請求項2】

オリゴヌクレオチドを構成する糖および/またはリン酸の少なくとも1個が修飾されている請求項1記載の化合物又は薬理学上許容されるその塩。

【請求項3】

オリゴヌクレオチドを構成する糖がD-リボフラノースであり、糖の修飾がD-リボフラノースの2'位の水酸基の修飾である請求項2記載の化合物又は薬理学上許容されるその塩。

【請求項4】

糖の修飾がD-リボフラノースの2'-O-アルキル化および/または2'-O,4'-C-アルキレン化である請求項3記載の化合物又は薬理学上許容されるその塩。

【請求項5】

リン酸の修飾がリン酸基のチオエート化である請求項2記載の化合物又は薬理学上許容されるその塩。

【請求項6】

下記の(A096)、(A071)、(A072)、(A095)、(A065)又は(A064)で表される化合物又は薬理学

10

20

上許容されるその塩。

HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH (A064) (配列番号 6 7)

HO-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-CH₂CH₂OH (A065) (配列番号 6 8)

HO-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH (A071) (配列番号 7 3)

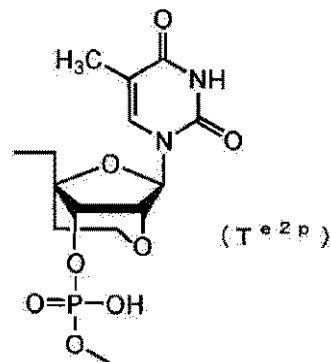
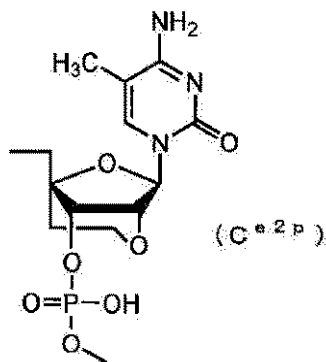
HO-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-CH₂CH₂OH (A072) (配列番号 7 4)

HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH (A095) (配列番号 7 5)

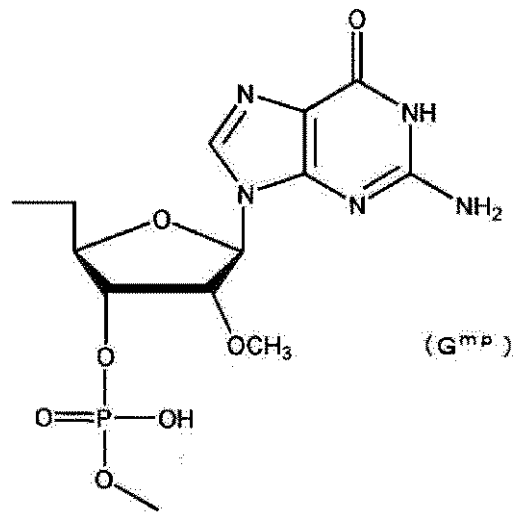
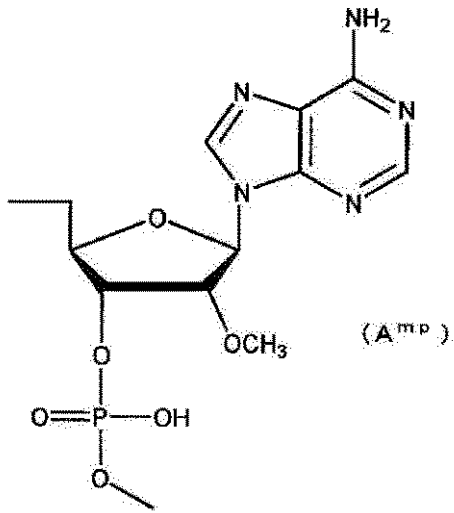
HO-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-CH₂CH₂OH (A096) (配列番号 7 6)

(A064、A065、A071、A072、A095及びA096において、C^{e2p}、T^{e2p}、A^{mp}、G^{mp}、C^{mp}、U^{mp}、C^{e2s}、T^{e2s}、A^{ms}、G^{ms}、C^{ms}及びU^{ms}は、下記に示す構造を有する基である)

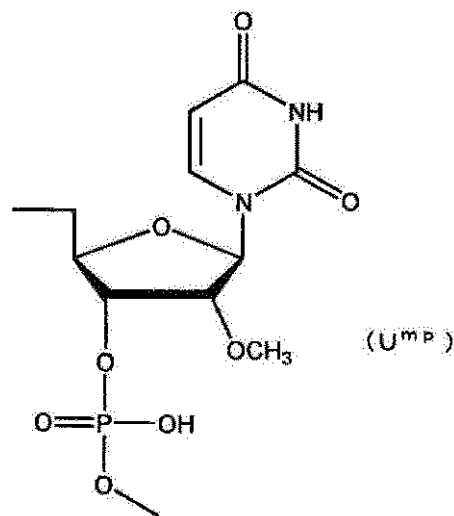
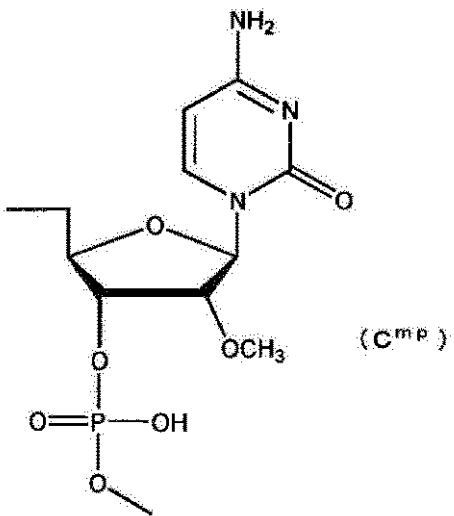
【化 3 1】



【化 3 2】



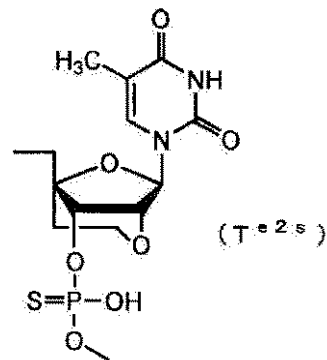
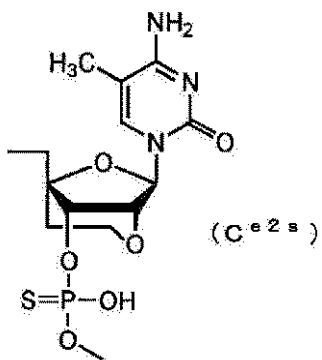
10



20

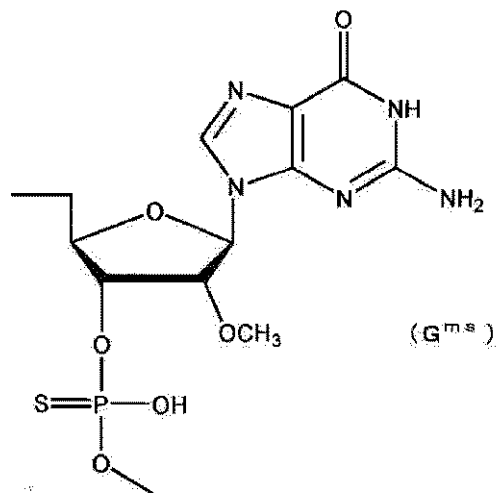
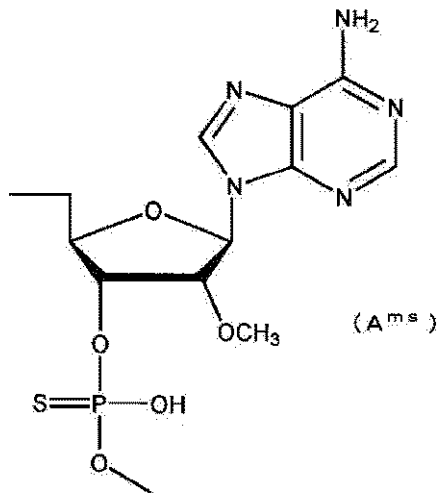
30

【化 3 3】

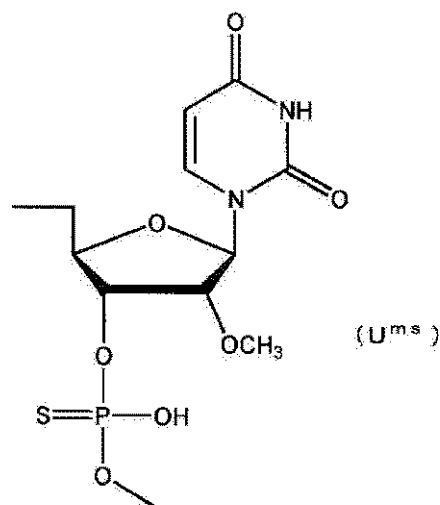
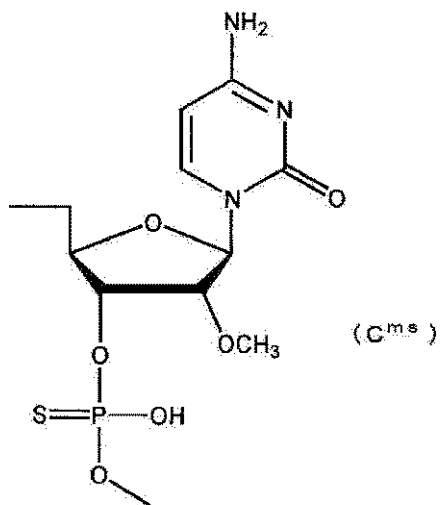


40

【化 3 4】



10



20

30

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物又は薬理学上許容されるその塩を含有する、筋ジストロフィー治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、mRNA 前駆体のスプライシングを修飾する ENA 核酸医薬に関し、より詳細には、ジストロフィン遺伝子のエクソン 19、41、45、46、44、50、55、51 又は 53 内に存在するスプライシング促進配列に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド化合物および該化合物を含有する筋ジストロフィー治療剤に関する。

40

【背景技術】

【0002】

遺伝性筋疾患である筋ジストロフィーは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) とベッカー型筋ジストロフィー (BMD) とに大別される。DMD は、最も頻度の高い遺伝性筋疾患であり、出生男子 3,500 人に 1 人の割合で発症する。本症の患者は、幼児期に筋力低下症状を現し、その後一貫して筋萎縮が進行して、20 歳前後で死に至る。現在、DMD に対する有効な治療薬はなく、全世界の患者から治療薬の開発が強く求められている

50

。BMDの多くは成人期発症で、発症後に軽度の筋力低下は見られるものの、ほぼ正常な生存が可能である。DMDおよびBMDの3分の2のケースにおいて、ジストロフィン遺伝子の欠失という変異が同定されており、この欠失がジストロフィンmRNAの翻訳リーディングフレームを破壊しているのか、あるいは維持しているのかによって、DMDまたはBMD患者の臨床的な病態の進行が予測できる（非特許文献1）。このように、DMDの分子生物学的な理解は深まってきているが、その効果的な治療方法は未だに確立されていない。

【0003】

DMD患者にフレームシフト変異があると、患者の骨格筋からはジストロフィンが完全に消失する。一方、BMD患者由来の筋肉組織にはインフレームmRNAから不完全ながらもジストロフィン蛋白が産生される。DMDの治療として、ジストロフィンmRNAを改変することにより、アウトフレーム（アミノ酸読み取り枠にずれが生じること）の変異をインフレーム（リーディングフレームは維持されること）の変異に変換する方法がある（非特許文献2）。最近、ジストロフィン遺伝子のスプライシングコンセンサス配列に相補的なオリゴヌクレオチドがエクソンスキッピングを誘導し、その結果、mdxマウスが内部に欠失のあるジストロフィンを合成するようになったという報告がなされている（非特許文献3及び4）。これらの研究においては、エクソンとイントロンの境界にあるスプライシングコンセンサス配列を標的として、エクソンスキッピングが誘導されている。

【0004】

スプライシングは、スプライシング促進配列（Splicing Enhancer Sequence: SES）により調節されるという主張がなされている。事実、ジストロフィン遺伝子のエクソン19内に存在するSESを相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドで破壊することにより、正常なリンパ芽球様細胞におけるエクソン19の完全なスキッピングが生じることが示された（非特許文献5及び6）。

【0005】

また、ジストロフィン遺伝子のエクソン19内に存在するSESに相補的なオリゴヌクレオチドを導入することにより、エクソンスキッピングを誘導し、エクソン20の欠失を有するDMD患者由来の筋肉細胞に、内部に欠失のあるジストロフィンを産生させることに成功した報告もある（非特許文献7、特許文献1及び2）。このことは、DMDに対して、ジストロフィンの前駆体mRNAのスプライシングに際し、ジストロフィン遺伝子のエクソン19内に存在するSESに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いてエクソン19のスキッピングを誘導することによりリーディングフレームのずれを修復すると、部分的に機能回復したジストロフィンタンパク質が産生され、それによりDMDをBMDへと変化させることが可能であることを示している。重篤な筋萎縮症であるDMDを軽症のBMDに変換することができれば、延命効果が期待できる。

【0006】

ところで、現在、安定で優れたアンチセンス活性を有するオリゴヌクレオチド類縁体が開発されている（特許文献3）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特開平11-140930号公報、

【特許文献2】特開2002-10790号公報

【特許文献3】特開2000-297097号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Monaco AP et al., Genomics 1988;2:90-95

【非特許文献2】Matsuo M., Brain Dev 1996;18:167-172

【非特許文献3】Wilton SD et al., Neuromusc Disord 1999;9:330-338、

【非特許文献4】Mann CJ et al., Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:42-47

10

20

30

40

50

【非特許文献5】Takeshima Y et al., J Clin Invest 1995;95:515-520

【非特許文献6】Pramono ZA et al., Biochem Biophys Res Commun 1996;226:445-449

【非特許文献7】Takeshima Y et al., Brain & Development 2001;23:788-790

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、ジストロフィン遺伝子のエクソン19、41、45、46、44、50、55、51又は53内に存在するSESに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを改良することにより、適用範囲がより広く、効果がより高い治療薬を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意努力した結果、ジストロフィン遺伝子のエクソン19、41、45、46、44、50、55、51又は53のスキッピング効果がより高いヌクレオチド配列およびアンチセンスオリゴヌクレオチド化合物の設計・合成に成功し、本発明を完成させるに至った。

【0011】

本発明の要旨は以下の通りである。

【0012】

【化1】

〔1〕配列表の配列番号2～6、10～22、30～78、87または88のいずれかの塩基配列を有するオリゴヌクレオチドまたは薬理学上許容されるその塩。

〔2〕オリゴヌクレオチドを構成する糖および／またはリン酸の少なくとも1個が修飾されている〔1〕記載のオリゴヌクレオチドまたは薬理学上許容されるその塩。

10

〔3〕オリゴヌクレオチドを構成する糖がD-リボフラノースであり、糖の修飾がD-リボフラノースの2'位の水酸基の修飾である〔2〕記載のオリゴヌクレオチドまたは薬理学上許容されるその塩。

〔4〕糖の修飾がD-リボフラノースの2'-O-アルキル化および／または2'-O,4'-C-アルキレン化である〔3〕記載のオリゴヌクレオチドまたは薬理学上許容されるその塩。

20

〔5〕リン酸の修飾がリン酸基のチオエート化である〔2〕記載のオリゴヌクレオチドまたは薬理学上許容されるその塩。

〔6〕下記の一般式(I)で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 B_T は下記の(1a)～(1k)のいずれかで表される基であり、

(1a)HO-

30

(1b)HO-Bt-

(1c)HO-Bc-Bt-

(1d)HO-Bg-Bc-Bt-

(1e)HO-Ba-Bg-Bc-Bt-

(1f)HO-Bg-Ba-Bg-Bc-Bt-

(1g)HO-Bt-Bg-Ba-Bg-Bc-Bt-

40

(1h)HO-Bc-Bt-Bg-Ba-Bg-Bc-Bt-

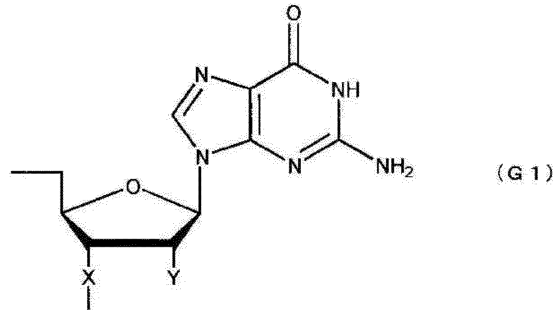
(1j)HO-Bc-Bc-Bt-Bg-Ba-Bg-Bc-Bt-、または

(1k)HO-Bg-Bc-Bc-Bt-Bg-Ba-Bg-Bc-Bt-

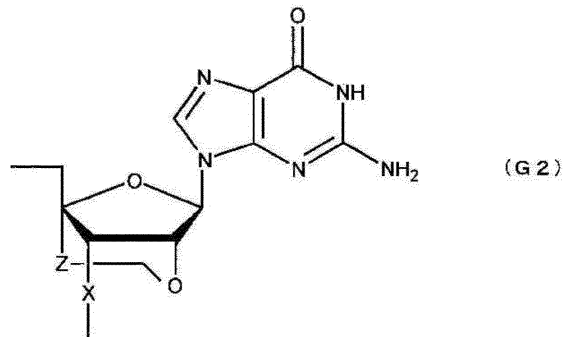
【0013】

【化2】

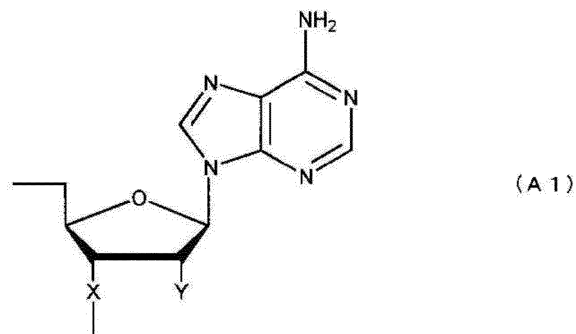
(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



10



20

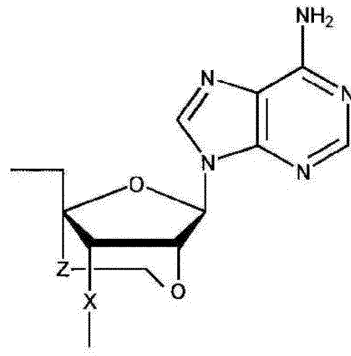


30

40

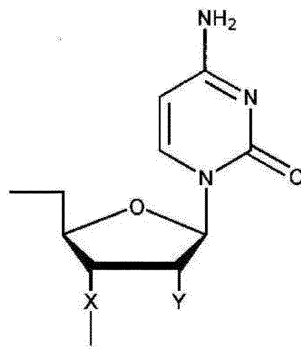
【0014】

【化 3】



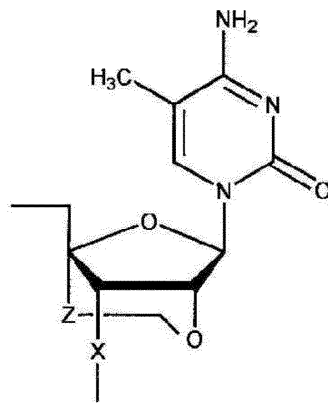
(A2)

10



(C1)

20

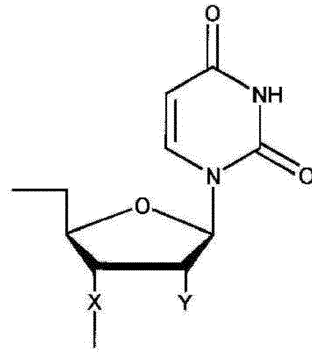


(C2)

30

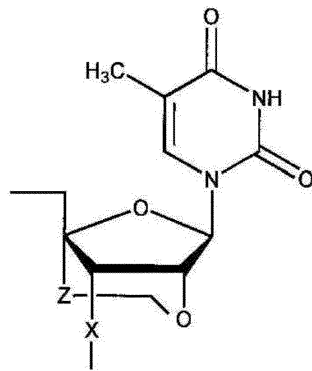
【 0 0 1 5 】

【化4】



(U1)

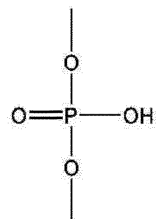
10



(T2)

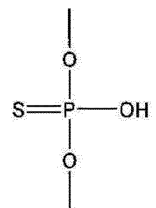
20

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



(X1)

30



(X2)

40

Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアル

【化5】

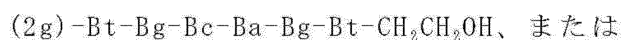
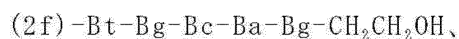
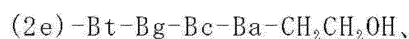
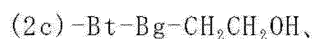
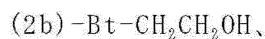
コキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

B_Mは下記の式(2)で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_Bは下記の(2a)～(2h)のいずれかで表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(I)で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2'-O, 4'-C-アルキレン基を有する。)

[7] 下記の(i)～(vi)からなる群より選択される[6]記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

(i) B_Tが(1k)で表される基であり、B_Bが(2h)で表される基である化合物、

(ii) B_Tが(1a)で表される基であり、B_Bが(2a)で表される基である化合物、

(iii) B_Tが(1a)で表される基であり、B_Bが(2h)で表される基である化合物、

(iv) B_Tが(1e)で表される基であり、B_Bが(2a)で表される基である化合物、

(v) B_Tが(1k)で表される基であり、B_Bが(2a)で表される基である化合物、

【0017】

10

20

30

40

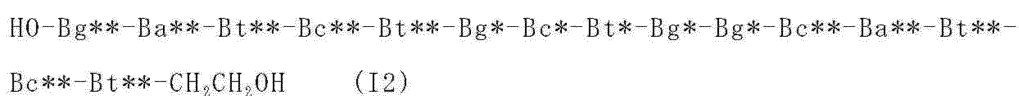
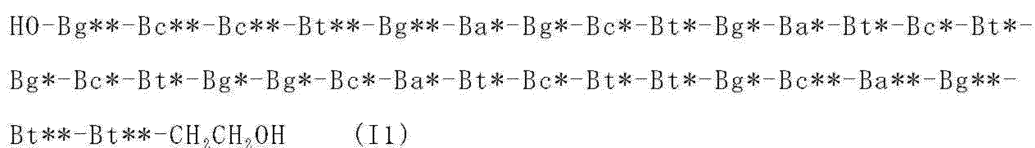
【化6】

(vi) B_T が(1a)で表される基であり、 B_B が(2f)で表される基である化合物、および

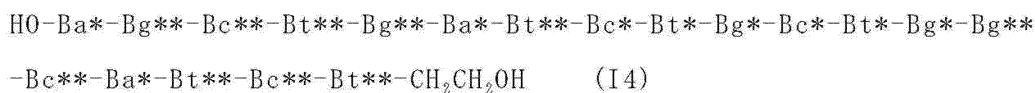
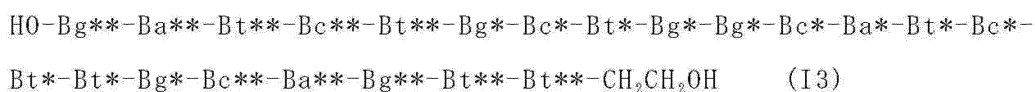
(vii) B_T が(1a)で表される基であり、 B_B が(2d)で表される基である化合物

[8] 下記の式(I1)~(I7)のいずれかで表される[6]記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

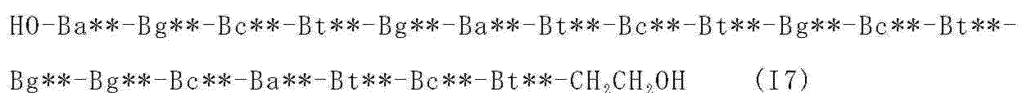
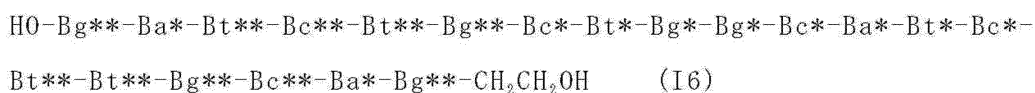
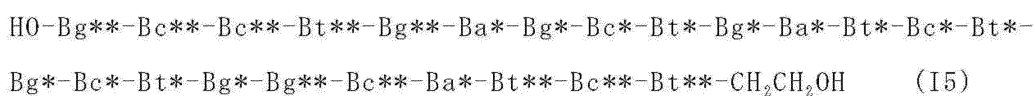
10



20



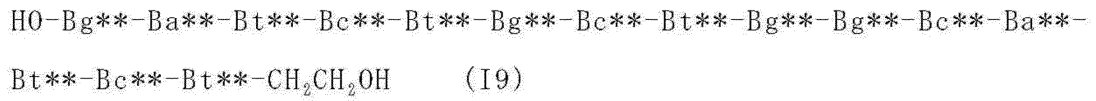
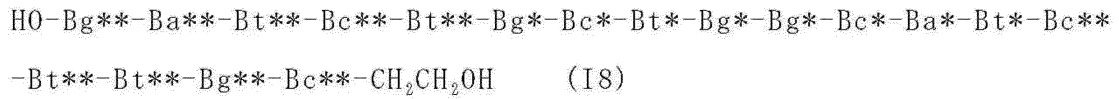
30



40

【0018】

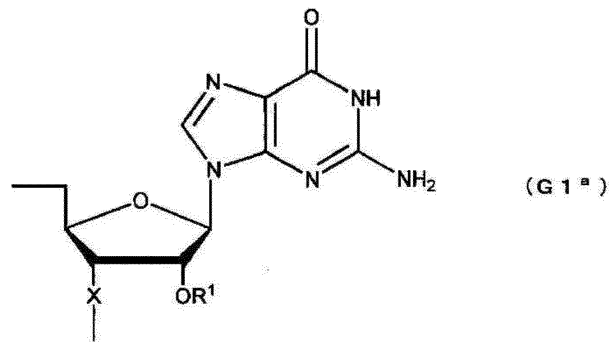
【化7】



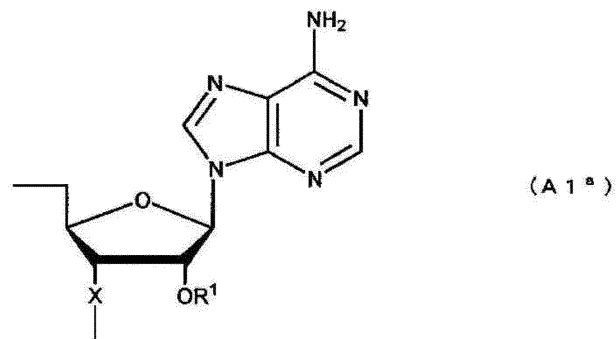
10

(式中、Bg*は下記の式(G1^a)で表される基であり、Ba*は下記の式(A1^a)で表される基であり、Bc*は下記の式(C1^a)で表される基であり、Bt*は下記の式(U1^a)で表される基であり、Bg**は式(G2)で表される基であり、Ba**は式(A2)で表される基であり、Bc**は式(C2)で表される基であり、Bt**は式(T2)で表される基である。)

20



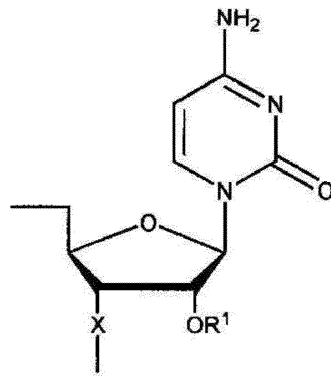
30



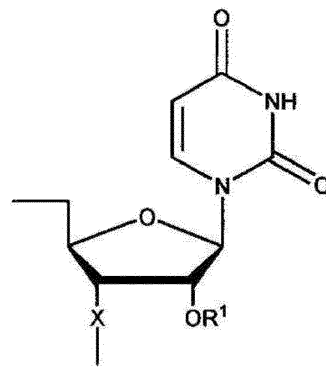
40

【0019】

【化 8】

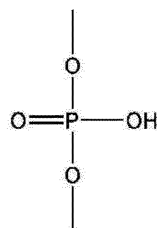
(C1^a)

10

(U1^a)

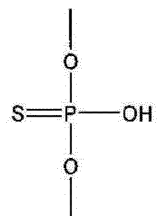
20

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



(X1)

30



(X2)

40

R¹は、それぞれ、独立に、炭素数1～6のアルキル基である。)

[9] 式(G1^a)、(A1^a)、(C1^a)および(U1^a)中のXが式(X2)で表される基であり、式(G2)、(A2)、(C2)および(T2)中のXが式(X1)で表される基であ

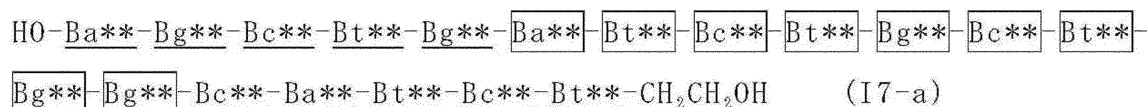
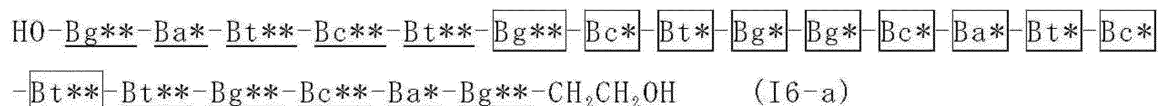
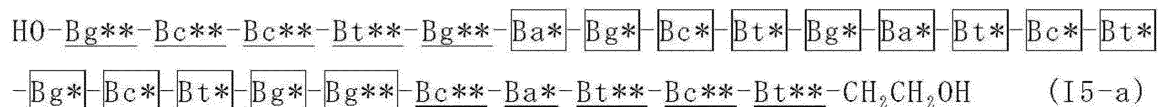
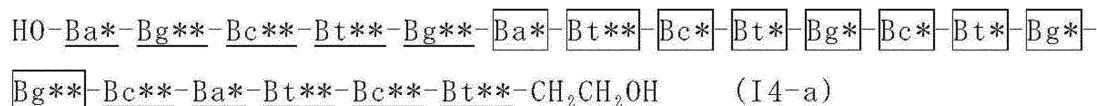
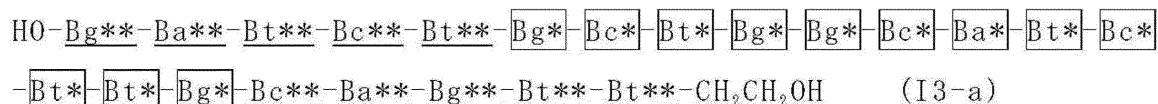
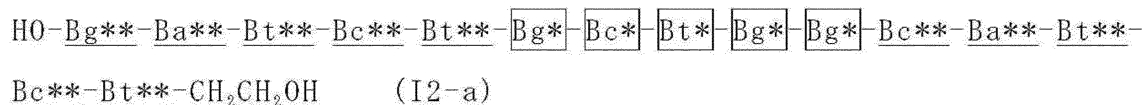
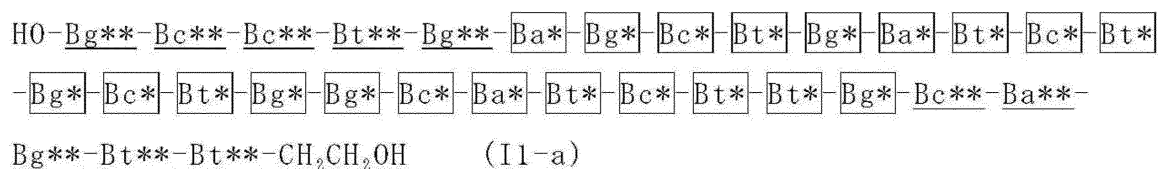
【 0 0 2 0 】

【化9】

る [8] 記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

[1 0] 式 (G1^a)、(A1^a)、(C1^a)、(U1^a)、(G2)、(A2)、(C2) および (T2) 中の X がすべて式 (X2) で表される基である [8] 記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

[1 1] 下記の式 (I1-a)、(I2-a)、(I3-a)、(I4-a)、(I5-a)、(I6-a)、(I7-a)、(I8-a) または (I9-a) のいずれかで表される [8] 記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。



【 0 0 2 1 】

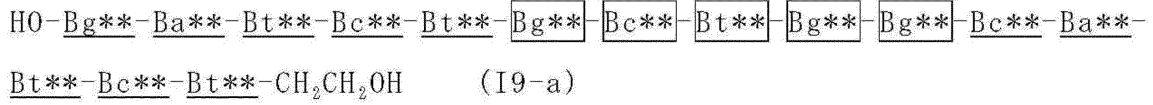
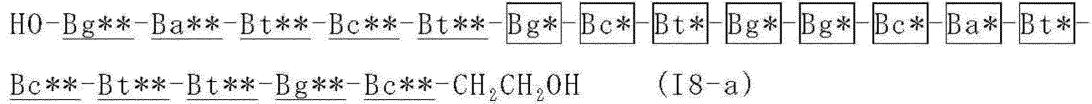
10

20

30

40

【化 1 0】



10

(式中、Bg*は式(G1^a)で表される基であり、Ba*は式(A1^a)で表される基であり、Bc*は式(C1^a)で表される基であり、Bt*は式(U1^a)で表される基であり、Bg**は式(G2)で表される基であり、Ba**は式(A2)で表される基であり、Bc**は式(C2)で表される基であり、Bt**は式(T2)で表される基であり、各式中、Bg*、Ba*、Bc*、Bt*、Bg**、Ba**、Bc**およびBt**のうち少なくとも1つはXとして式(X2)で表される基を有し、 $\boxed{\text{Bg}^*}$ 、 $\boxed{\text{Ba}^*}$ 、 $\boxed{\text{Bc}^*}$ 、 $\boxed{\text{Bt}^*}$ 、 $\boxed{\text{Bg}^{**}}$ 、 $\boxed{\text{Ba}^{**}}$ 、 $\boxed{\text{Bc}^{**}}$ および $\boxed{\text{Bt}^{**}}$ のすべてはXとして式(X1)で表される基を有する。)

20

[1 2] 式(G1)、(A1)、(C1)および(U1)中のYがメトキシ基であり、式(G2)、(A2)、(C2)および(T2)中のZがエチレン基である [6] ~ [1 1] のいずれかに記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

[1 3] 下記の一般式(I')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。

30



(式中、B_{T'₁}は下記の(1a')~(1o')のいずれかで表される基であり、
 (1a') HO-、
 (1b') HO-Bg-、
 (1c') HO-Bc-Bg-、
 (1d') HO-Bt-Bc-Bg-、
 (1e') HO-Bt-Bt-Bc-Bg-、
 (1f') HO-Bc-Bt-Bt-Bc-Bg-、
 (1g') HO-Bt-Bc-Bt-Bt-Bc-Bg-、
 (1h') HO-Bg-Bt-Bc-Bt-Bt-Bc-Bg-、

40

【 0 0 2 2 】

【化 1 1】

(1j') HO-Ba-Bg-Bt-Bc-Bt-Bt-Bc-Bg-

(1k') HO-Bg-Ba-Bg-Bt-Bc-Bt-Bt-Bc-Bg-

(1l') HO-Bt-Bg-Ba-Bg-Bt-Bc-Bt-Bt-Bc-Bg-

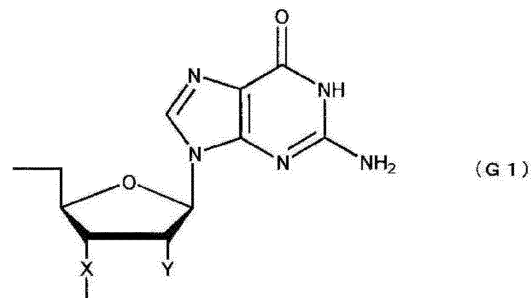
(1m') HO-Bt-Bt-Bg-Ba-Bg-Bt-Bc-Bt-Bt-Bc-Bg-

(1n') HO-Bg-Bt-Bt-Bg-Ba-Bg-Bt-Bc-Bt-Bt-Bc-Bg-、または

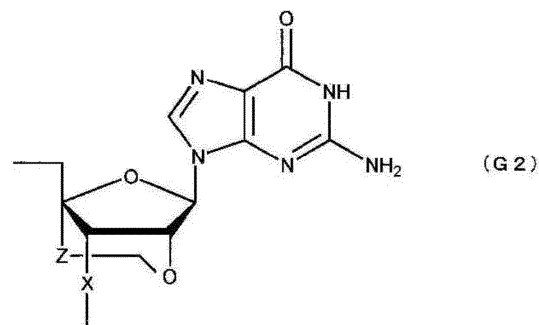
(1o') HO-Ba-Bg-Bt-Bt-Bg-Ba-Bg-Bt-Bc-Bt-Bt-Bc-Bg-

10

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



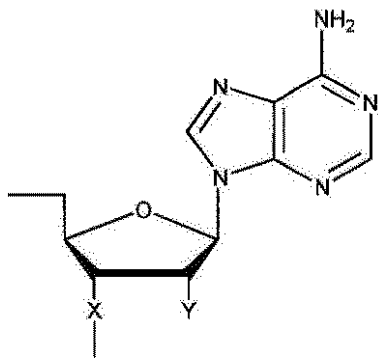
20



30

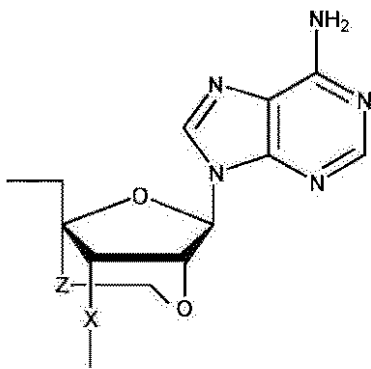
【 0 0 2 3 】

【化 1 2】



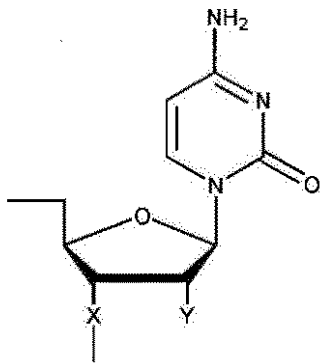
(A1)

10



(A2)

20

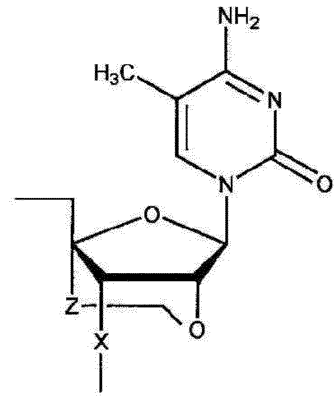


(C1)

30

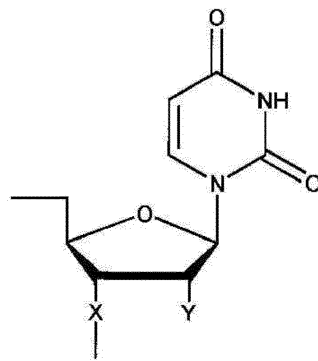
【 0 0 2 4】

【化 1 3】



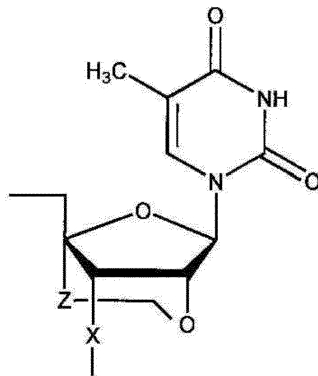
(C 2)

10



(U 1)

20



(T 2)

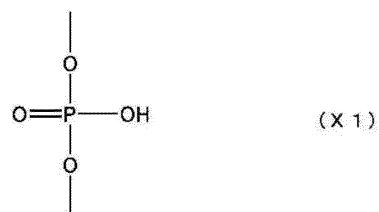
30

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

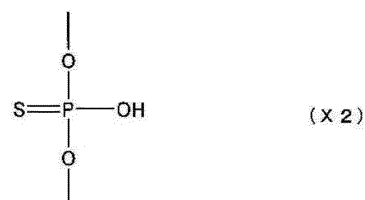
40

【 0 0 2 5】

【化 1 4】



10



Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。）

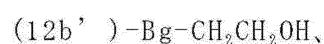
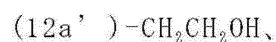
20

$B_{M'1}$ は下記の式(1')で表される基であり、

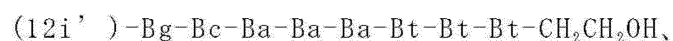
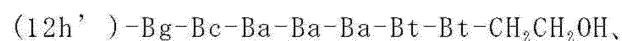
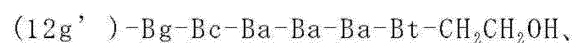
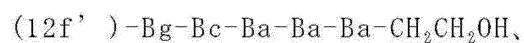
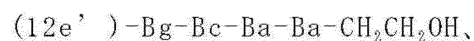
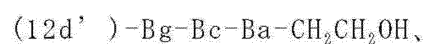
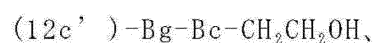


(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

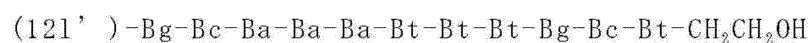
$B_{B'1}$ は下記の(12a')～(12l')のいずれかで表される基であり、



30



40



【 0 0 2 6】

【化15】

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(I')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2'-O, 4'-C-アルキレン基を有する。)

[14] 下記的一般式(II')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



10

(式中、 $B_{T'2}$ は下記の(2a')~(2j')のいずれかで表される基であり、

(2a') H0-

(2b') H0-Bg-

(2c') H0-Ba-Bg-

(2d') H0-Ba-Ba-Bg-

(2e') H0-Ba-Ba-Ba-Bg-

20

(2f') H0-Bc-Ba-Ba-Ba-Bg-

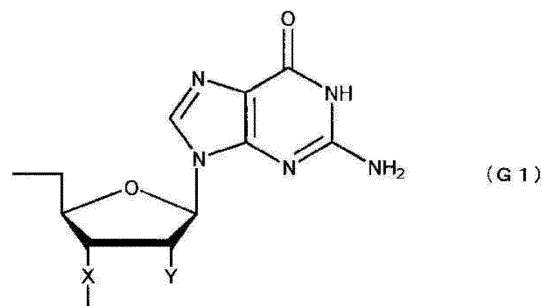
(2g') H0-Bg-Bc-Ba-Ba-Ba-Bg-

(2h') H0-Bt-Bg-Bc-Ba-Ba-Ba-Bg-、または

(2j') H0-Bg-Bt-Bg-Bc-Ba-Ba-Ba-Bg-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。

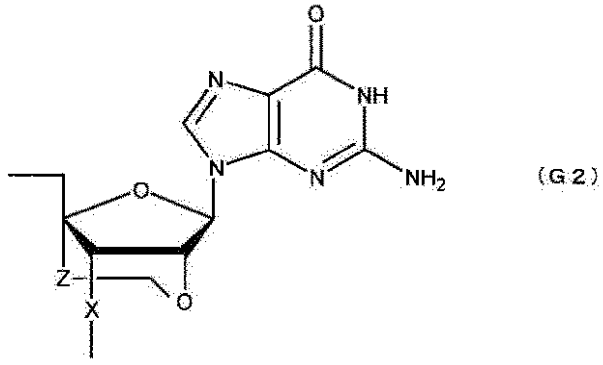
30



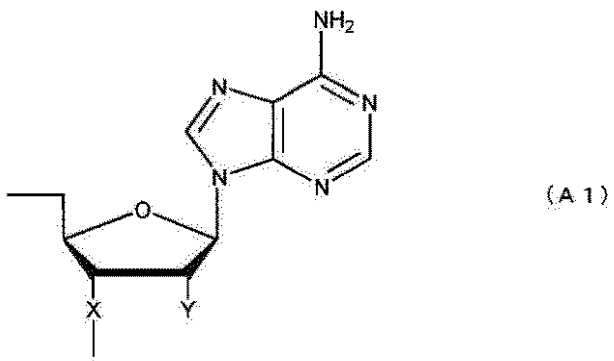
40

【0027】

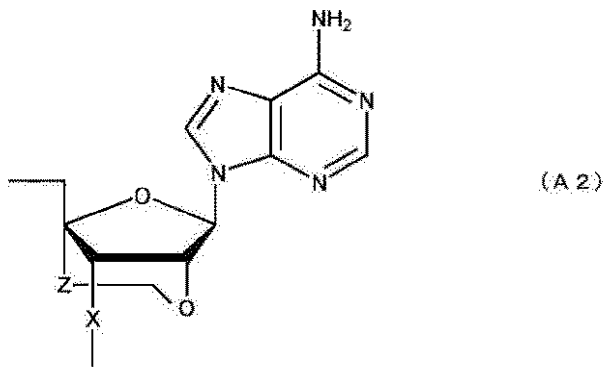
【化 1 6】



10



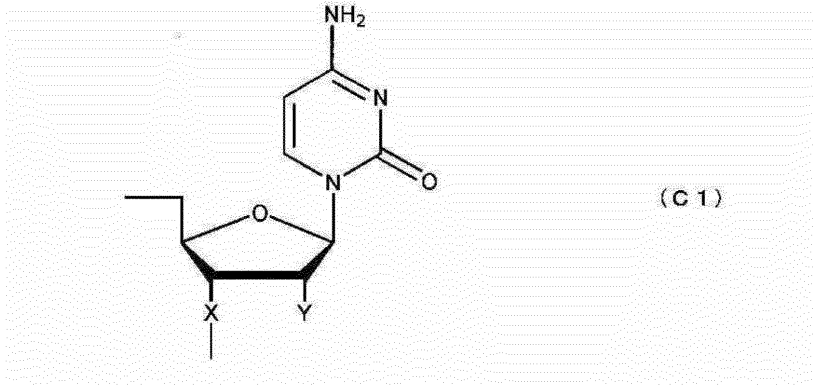
20



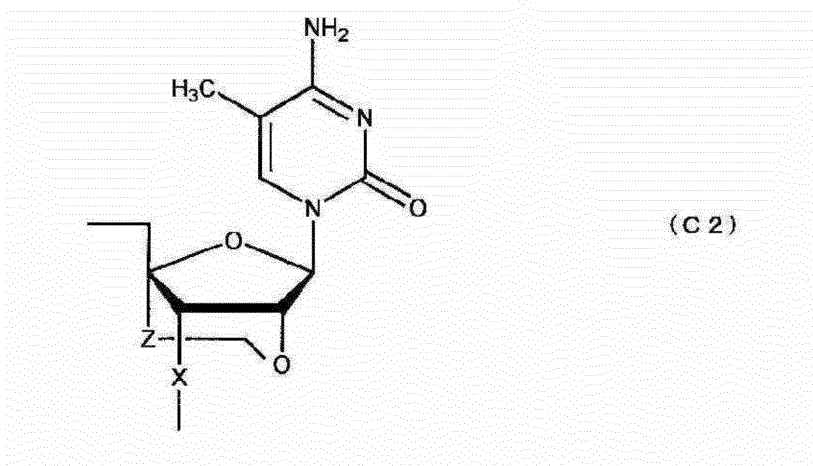
30

【 0 0 2 8 】

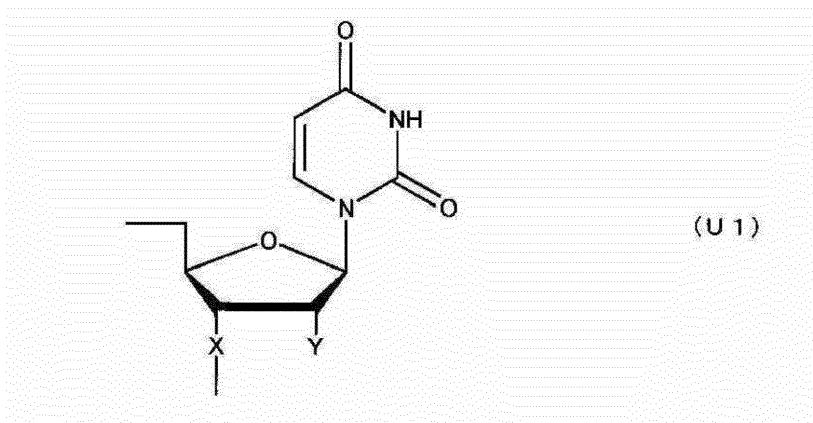
【化 1 7】



10



20

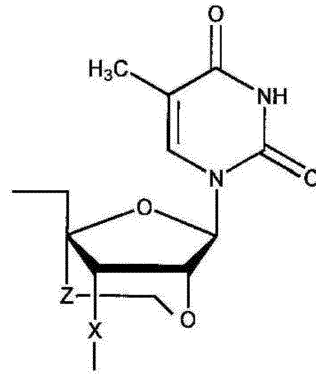


30

40

【 0 0 2 9 】

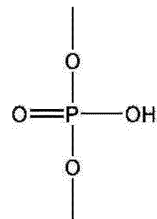
【化 1 8】



(T 2)

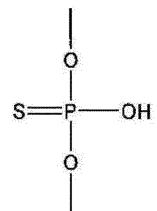
10

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



(X 1)

20

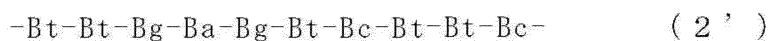


(X 2)

30

Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

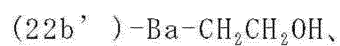
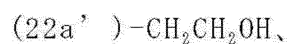
$B_{M'2}$ は下記の式(2')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

40

$B_{B'2}$ は下記の(22a')～(22i')のいずれかで表される基であり、



【0030】

【化 1 9】

(22c') -Ba-Ba-CH₂CH₂OH、(22d') -Ba-Ba-Ba-CH₂CH₂OH、(22e') -Ba-Ba-Ba-Ba-CH₂CH₂OH、(22f') -Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-CH₂CH₂OH、(22g') -Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-Bt-CH₂CH₂OH、(22h') -Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-Bt-Bg-CH₂CH₂OH、 または(22i') -Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-Bt-Bg-Ba-CH₂CH₂OH

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(II')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2'-O,4'-C-アルキレン基を有する。)

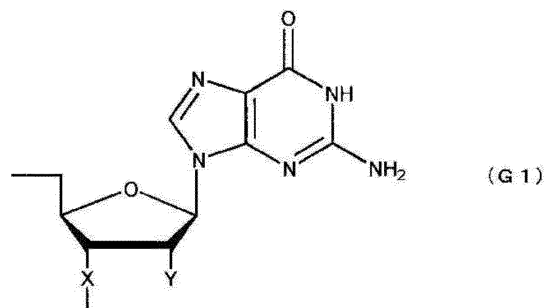
[1 5] 下記的一般式(III')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。

(式中、B_{T'3}は下記の(3a')~(3c')のいずれかで表される基であり、(3a')HO-

(3b')HO-Bc-、または

(3c')HO-Bg-Bc-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



【 0 0 3 1 】

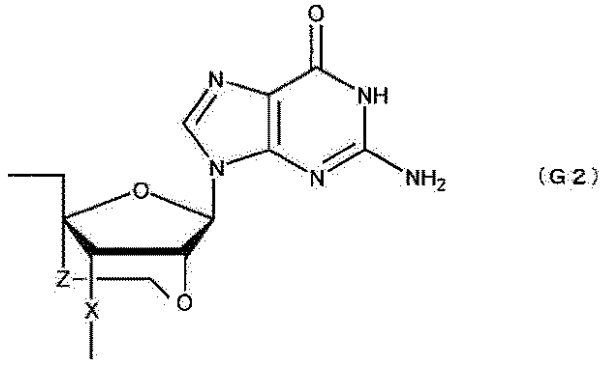
10

20

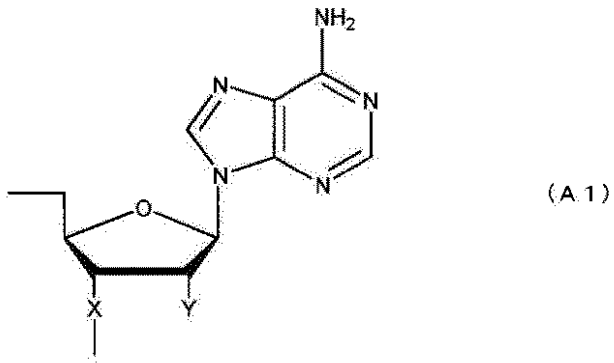
30

40

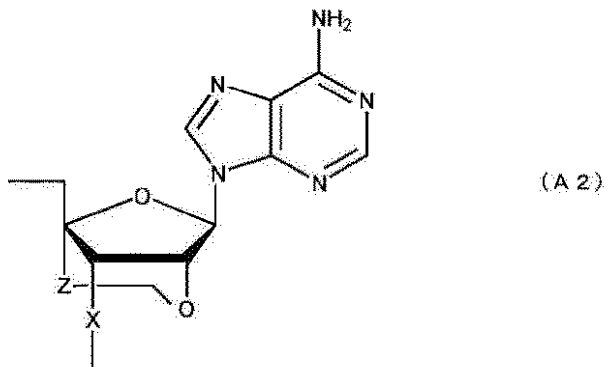
【化 2 0】



10



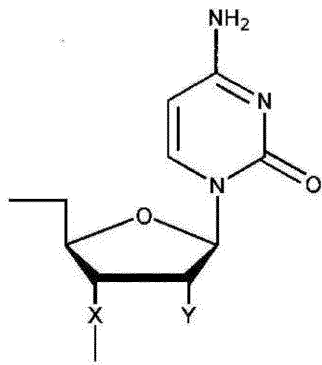
20



30

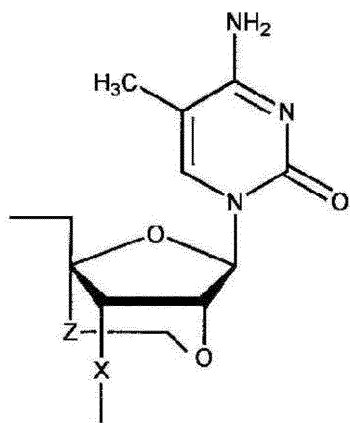
【 0 0 3 2】

【化 2 1】



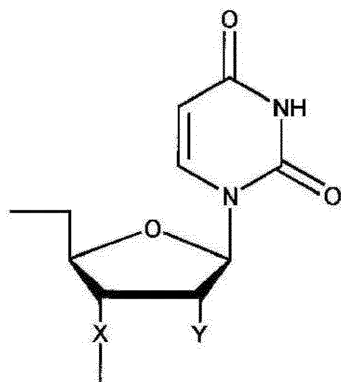
(C1)

10



(C2)

20



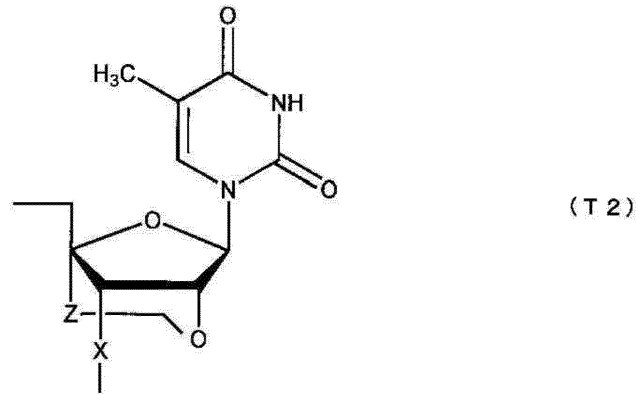
(U1)

30

40

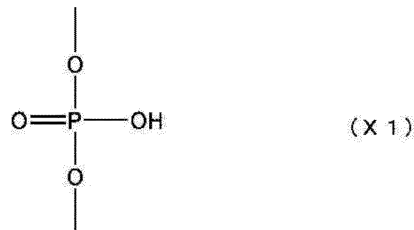
【 0 0 3 3 】

【化 2 2】

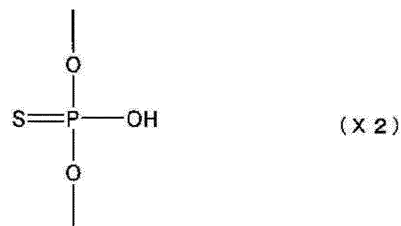


10

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



20



30

Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

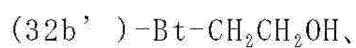
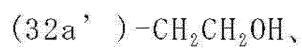
B_{M'3}は下記の式(3')で表される基であり、



40

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B'3}は下記の(32a')～(32i')のいずれかで表される基であり、



【0034】

【化23】

(32c') -Bt-Bg-CH₂CH₂OH、

(32d') -Bt-Bg-Bc-CH₂CH₂OH、

(32e') -Bt-Bg-Bc-Bc-CH₂CH₂OH、

(32f') -Bt-Bg-Bc-Bc-Ba-CH₂CH₂OH、

(32g') -Bt-Bg-Bc-Bc-Ba-Bt-CH₂CH₂OH、

(32h') -Bt-Bg-Bc-Bc-Ba-Bt-Bc-CH₂CH₂OH、または

(32i') -Bt-Bg-Bc-Bc-Ba-Bt-Bc-Bc-CH₂CH₂OH

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(III')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2'-O,4'-C-アルキレン基を有する。)

[16] 下記の一般式(IV')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、B_{T'4}は下記の(4a')~(4m')のいずれかで表される基であり、

(4a') HO-,

(4b') HO-Ba-,

(4c') HO-Ba-Ba-,

(4d') HO-Bc-Ba-Ba-,

(4e') HO-Ba-Bc-Ba-Ba-,

(4f') HO-Bg-Ba-Bc-Ba-Ba-,

(4g') HO-Bt-Bg-Ba-Bc-Ba-Ba-,

(4h') HO-Bc-Bt-Bg-Ba-Bc-Ba-Ba-,

(4j') HO-Bt-Bc-Bt-Bg-Ba-Bc-Ba-Ba-,

(4k') HO-Bt-Bt-Bc-Bt-Bg-Ba-Bc-Ba-Ba-,

(4l') HO-Bg-Bt-Bt-Bc-Bt-Bg-Ba-Bc-Ba-Ba-, または

(4m') HO-Bt-Bg-Bt-Bt-Bc-Bt-Bg-Ba-Bc-Ba-Ba-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。

【0035】

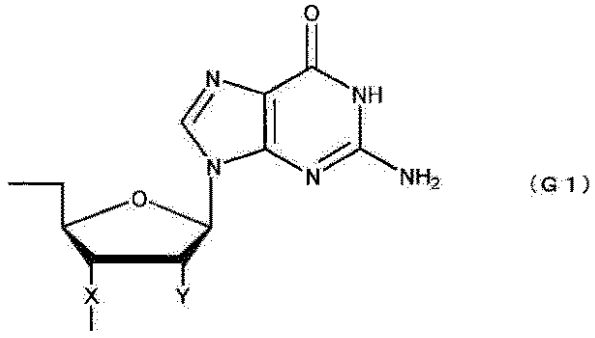
10

20

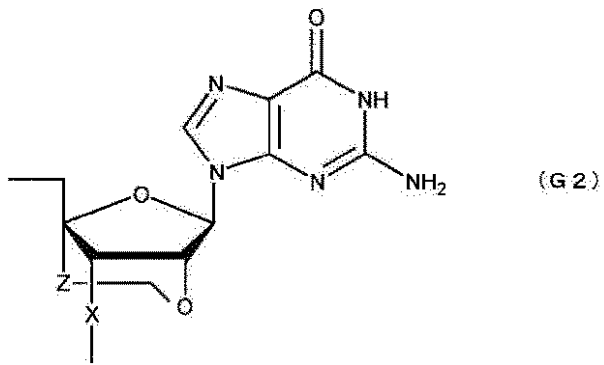
30

40

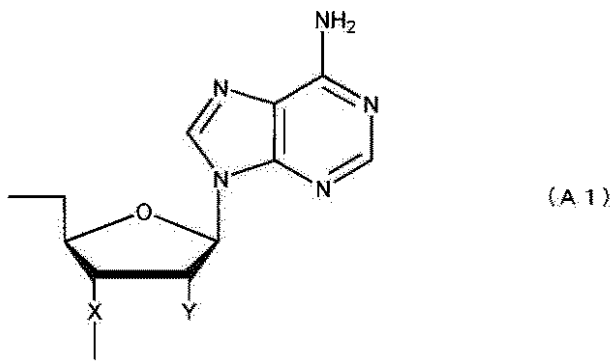
【化 2 4】



10



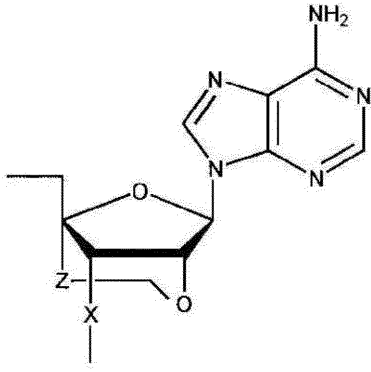
20



30

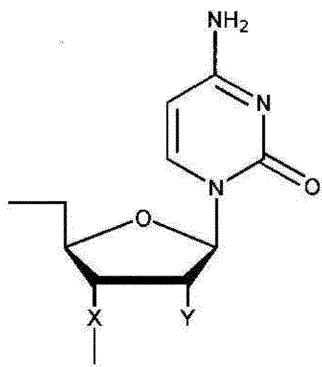
【 0 0 3 6】

【化 2 5】



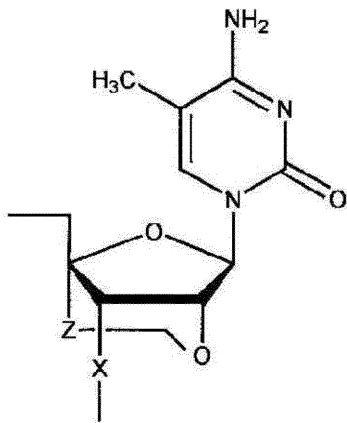
(A 2)

10



(C 1)

20



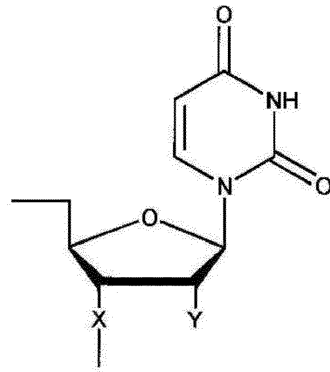
(C 2)

30

40

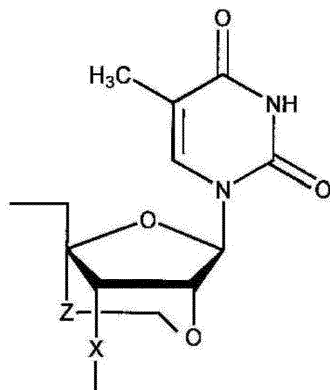
【 0 0 3 7 】

【化 2 6】



(U1)

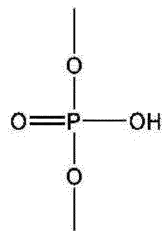
10



(T2)

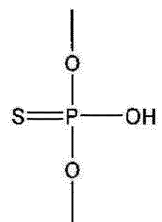
20

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



(X1)

30



(X2)

40

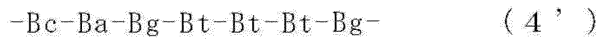
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアル

【0038】

【化 2 7】

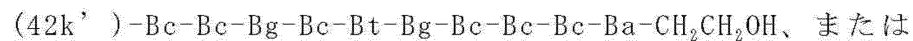
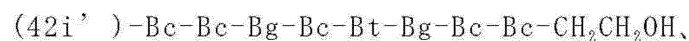
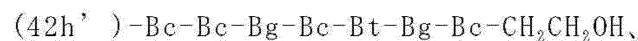
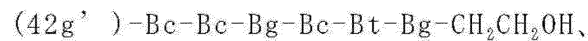
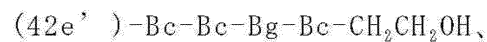
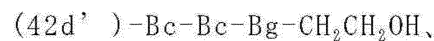
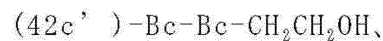
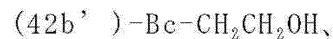
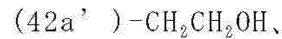
コキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数 1 ～ 5 個のアルキレン基である。)

$B_{M'4}$ は下記の式(4')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

$B_{B'4}$ は下記の(42a')～(42l')のいずれかで表される基であり、



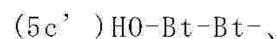
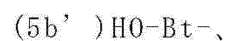
(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(IV')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2'-O, 4'-C-アルキレン基を有する。)

[1 7] 下記の一般式(V')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 $B_{T'5}$ は下記の(5a')～(5g')のいずれかで表される基であり、



【 0 0 3 9 】

10

20

30

40

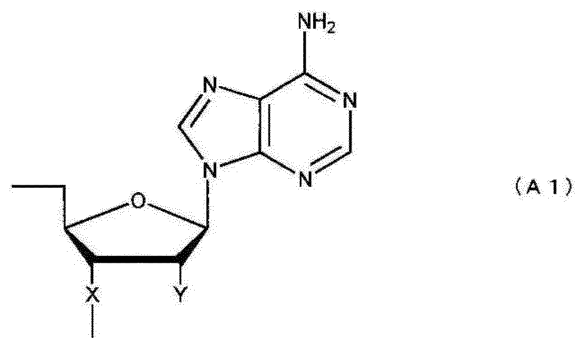
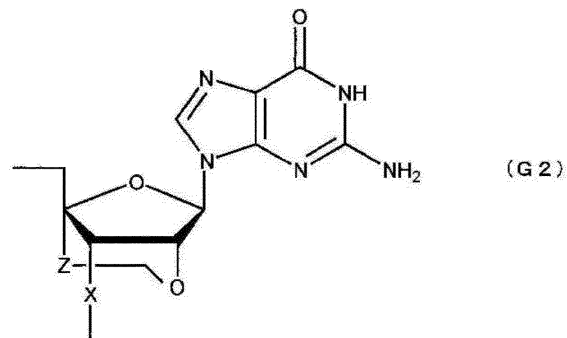
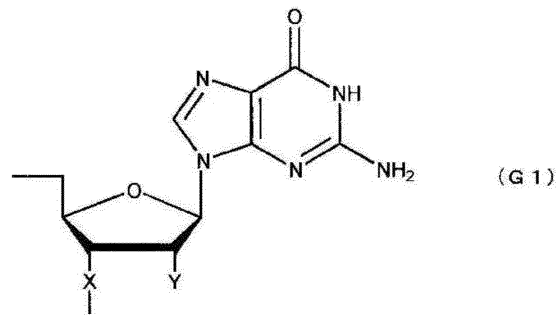
【化 2 8】

(5e') HO-Bt-Bt-Bt-Bt-

(5f') HO-Bc-Bt-Bt-Bt-Bt-、または

(5g') HO-Bg-Bc-Bt-Bt-Bt-Bt-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



【 0 0 4 0 】

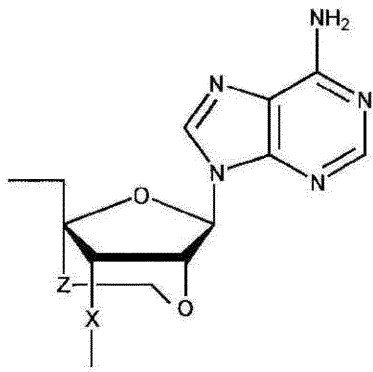
10

20

30

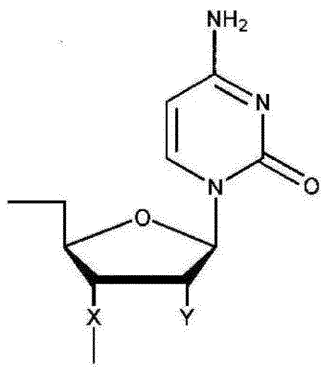
40

【化 2 9】



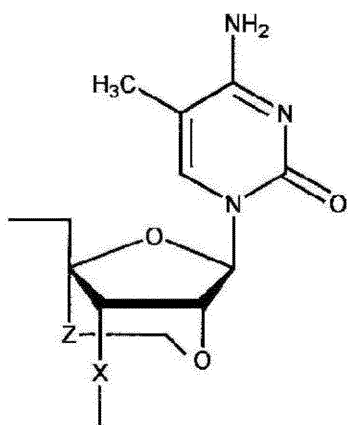
(A 2)

10



(C 1)

20



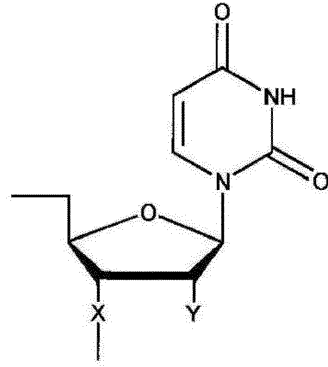
(C 2)

30

40

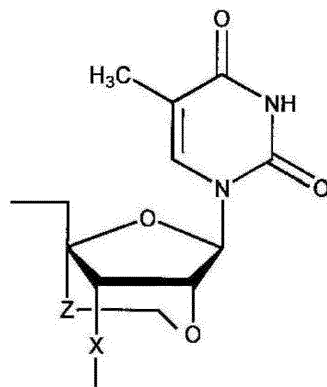
【 0 0 4 1 】

【化 3 0】



(U1)

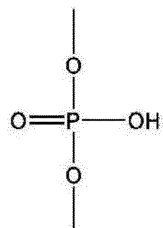
10



(T2)

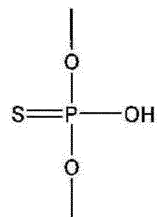
20

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



(X1)

30



(X2)

40

Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアル

【0042】

【化 3 1】

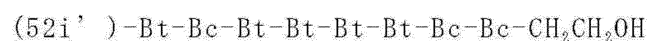
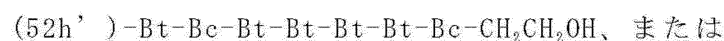
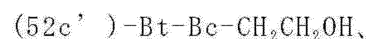
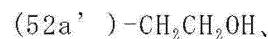
コキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数 1 ~ 5 個のアルキレン基である。)

$B_{M' 5}$ は下記の式(5')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

$B_{B' 5}$ は下記の(52a') ~ (52i')のいずれかで表される基であり、



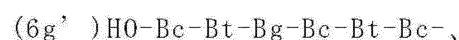
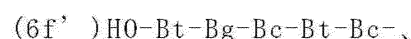
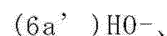
(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(V')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2'-O,4'-C-アルキレン基を有する。)

[1 8] 下記の一般式(VI')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 $B_{T' 6}$ は下記の(6a') ~ (6g')のいずれかで表される基であり、



【 0 0 4 3 】

【化 3 2】

(6h') HO-Bg-Bc-Bt-Bg-Bc-Bt-Bc-,

(6j') HO-Bt-Bg-Bc-Bt-Bg-Bc-Bt-Bc-,

(6k') HO-Bt-Bt-Bg-Bc-Bt-Bg-Bc-Bt-Bc-,

(6l') HO-Bg-Bt-Bt-Bg-Bc-Bt-Bg-Bc-Bt-Bc-,

(6m') HO-Ba-Bg-Bt-Bt-Bg-Bc-Bt-Bg-Bc-Bt-Bc-,

(6n') HO-Bt-Ba-Bg-Bt-Bt-Bg-Bc-Bt-Bg-Bc-Bt-Bc-,

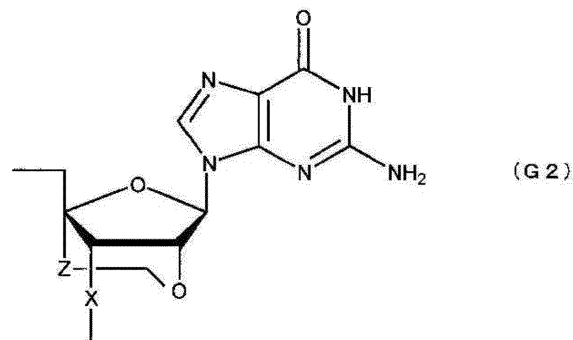
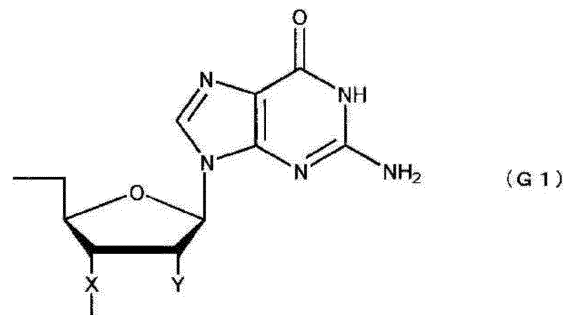
(6o') HO-Bt-Bt-Ba-Bg-Bt-Bt-Bg-Bc-Bt-Bg-Bc-Bt-Bc-,

(6p') HO-Bt-Bt-Bt-Ba-Bg-Bt-Bt-Bg-Bc-Bt-Bg-Bc-Bt-Bc-,

(6q') HO-Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-Bg-Bt-Bt-Bg-Bc-Bt-Bg-Bc-Bt-Bc-, または

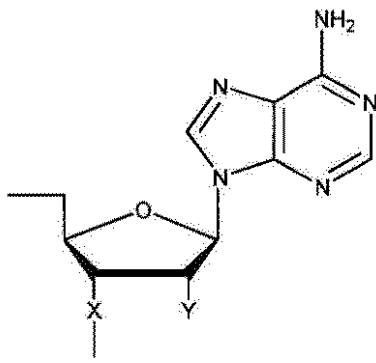
(6r') HO-Bc-Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-Bg-Bt-Bt-Bg-Bc-Bt-Bg-Bc-Bt-Bc-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



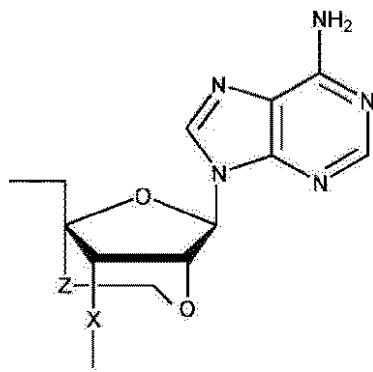
【 0 0 4 4 】

【化 3 3】



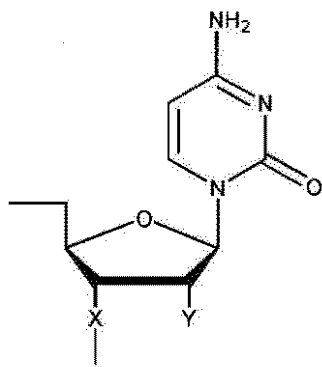
(A 1)

10



(A 2)

20

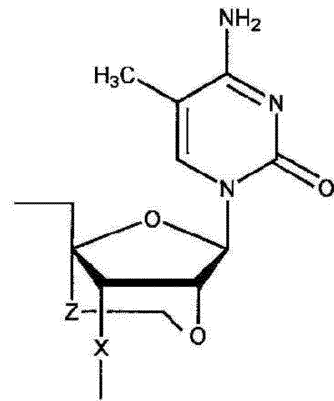


(C 1)

30

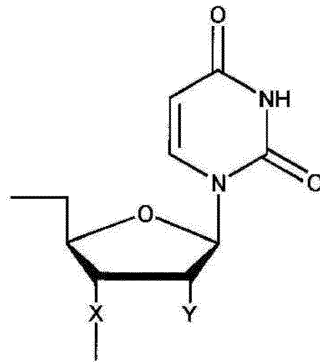
【 0 0 4 5 】

【化 3 4】



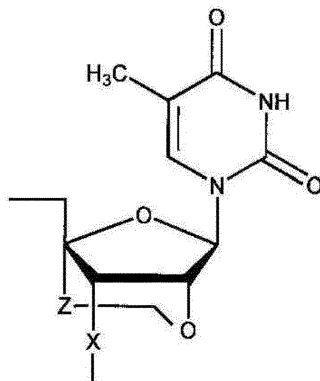
(C2)

10



(U1)

20



(T2)

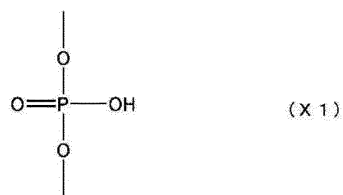
30

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

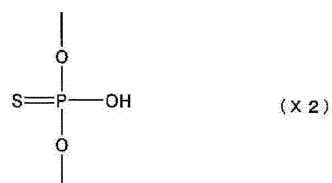
40

【 0 0 4 6 】

【化 3 5】



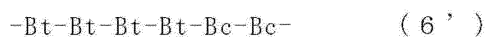
10



Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。）

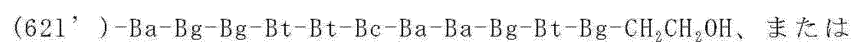
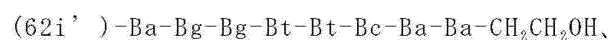
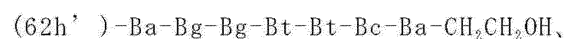
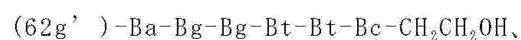
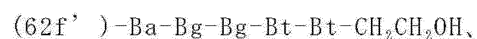
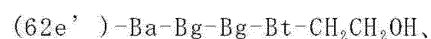
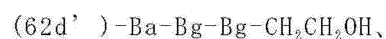
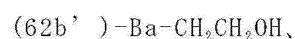
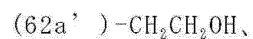
20

B_{M'6}は下記の式(6')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B'6}は下記の(62a')～(62m')のいずれかで表される基であり、



30

40

【 0 0 4 7 】

【化36】

(62m')-Ba-Bg-Bg-Bt-Bt-Bc-Ba-Ba-Bg-Bt-Bg-Bg-CH₂CH₂OH

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(VI')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2'-O,4'-C-アルキレン基を有する。)

[19]下記的一般式(VII')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、B_{T'7}は下記の(7a')~(7f')のいずれかで表される基であり、

(7a')HO-

(7b')HO-Bt-

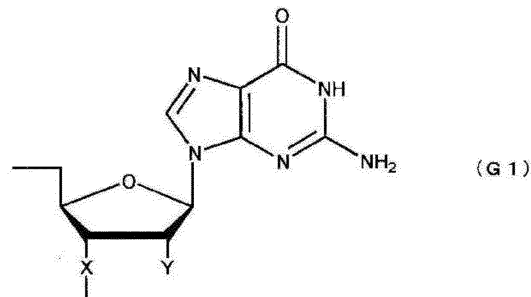
(7c')HO-Ba-Bt-

(7d')HO-Bt-Ba-Bt-

(7e')HO-Bt-Bt-Ba-Bt-、または

(7f')HO-Bg-Bt-Bt-Ba-Bt-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



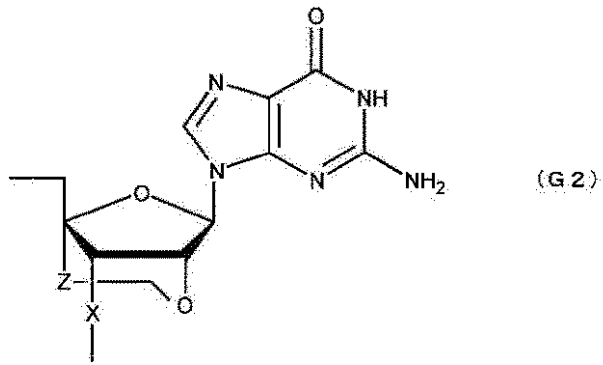
【0048】

10

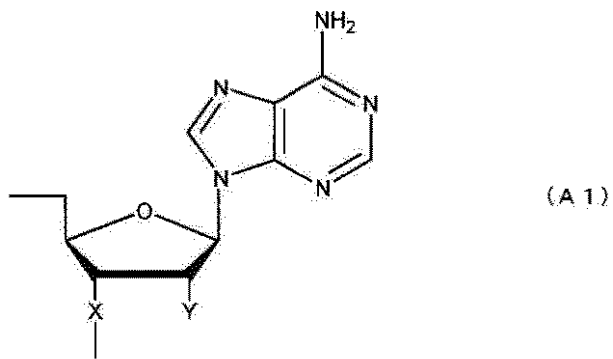
20

30

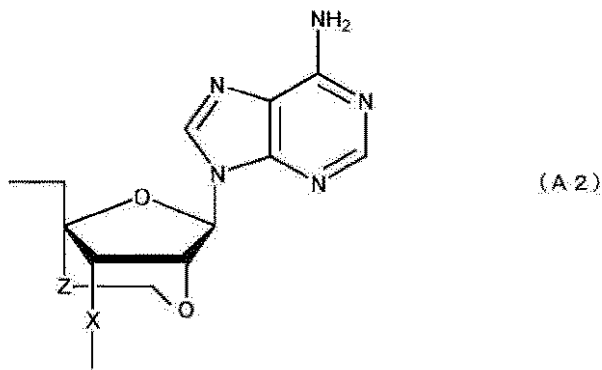
【化 3 7】



10



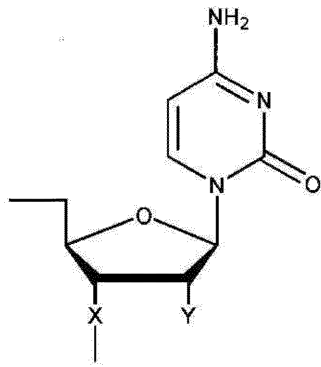
20



30

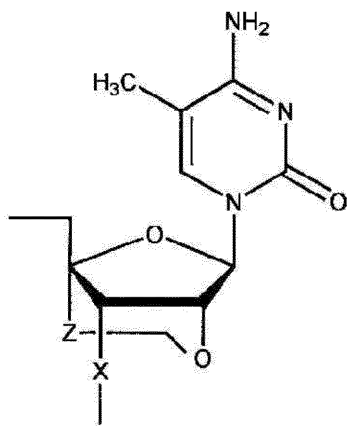
【 0 0 4 9 】

【化 3 8】



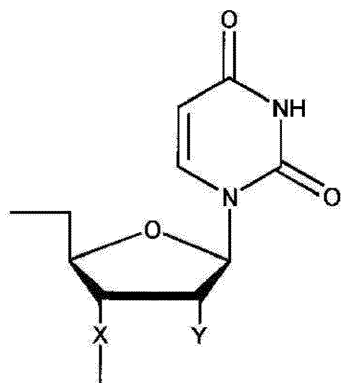
(C1)

10



(C2)

20



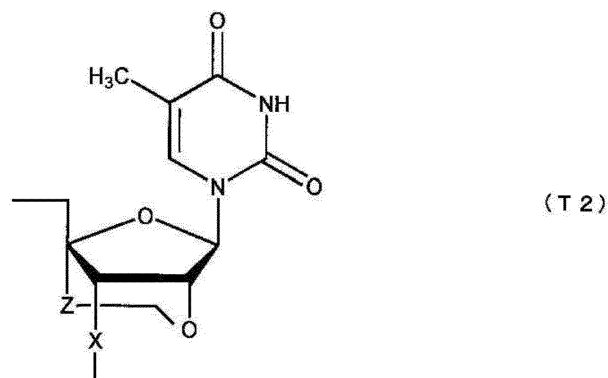
(U1)

30

40

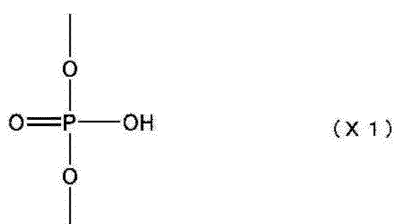
【 0 0 5 0 】

【化 3 9】

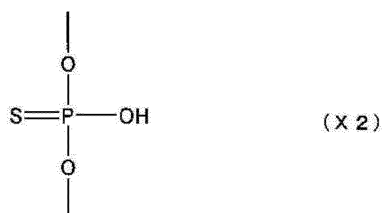


10

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



20



30

Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

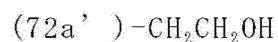
$B_{M'7}$ は下記の式(7')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

40

$B_{B'7}$ は下記の(72a')で表される基であり、



ただし、式(VII')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少

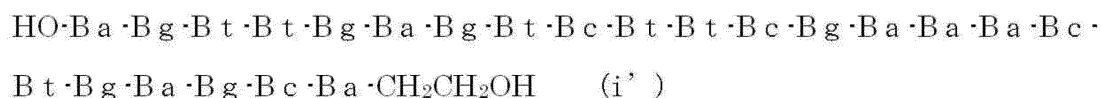
【0051】

【化40】

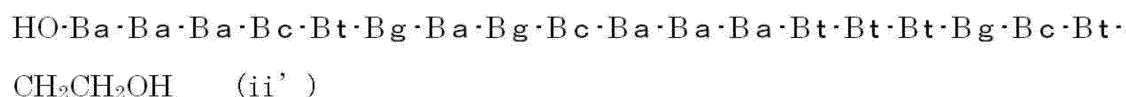
なくとも一つは2'-0,4'-C-アルキレン基を有する。)

[20] 下記の(i')~(xiii')からなる群より選択される[13]~[19]のいずれかに記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

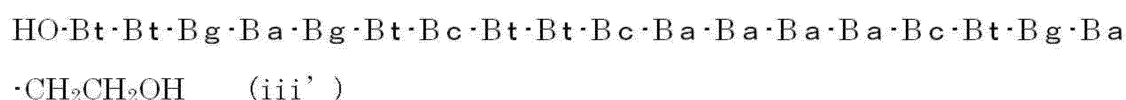
(i') 下記の式(i')で表される化合物、



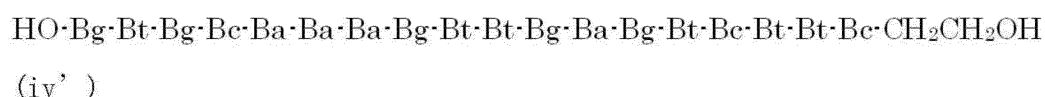
(ii') 下記の式(ii')で表される化合物、



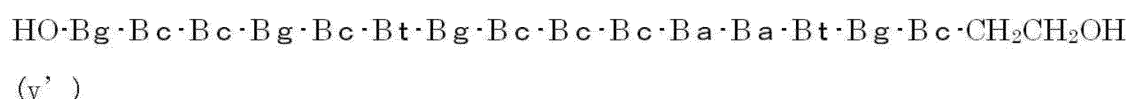
(iii') 下記の式(iii')で表される化合物、



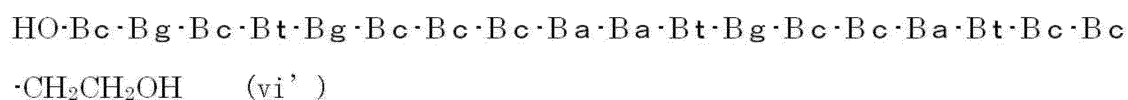
(iv') 下記の式(iv')で表される化合物、



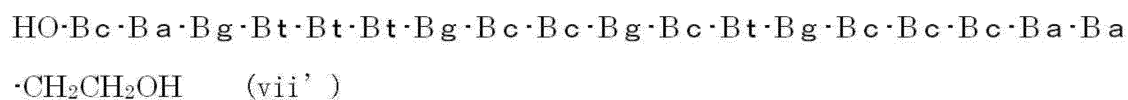
(v') 下記の式(v')で表される化合物、



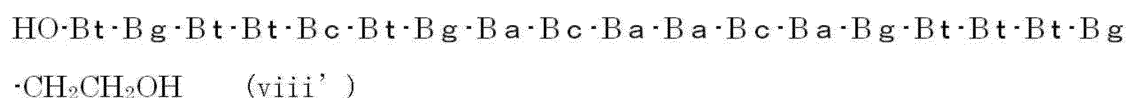
(vi') 下記の式(vi')で表される化合物、



(vii') 下記の式(vii')で表される化合物、



(viii') 下記の式(viii')で表される化合物、



(ix') 下記の式(ix')で表される化合物、

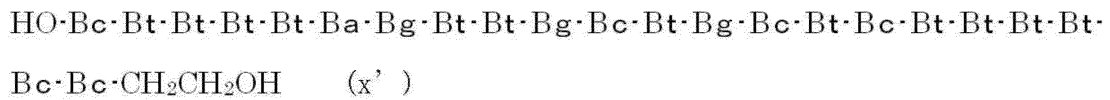


【0052】

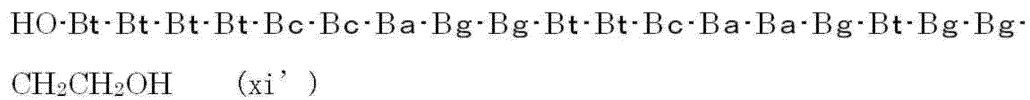
【化 4 1】



(x') 下記の式(x')で表される化合物、

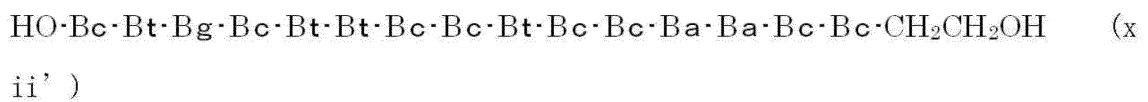


(xi') 下記の式(xi')で表される化合物、

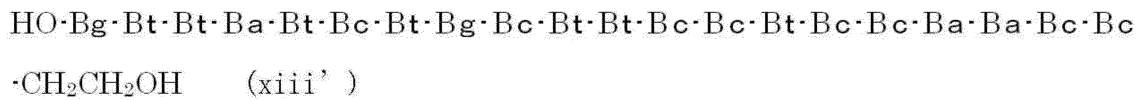


10

(xii') 下記の式(xii')で表される化合物、および

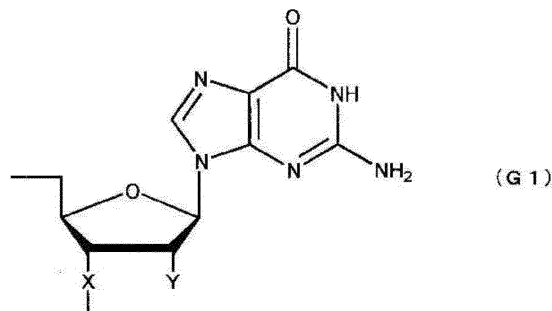


(xiii') 下記の式(xiii')で表される化合物



20

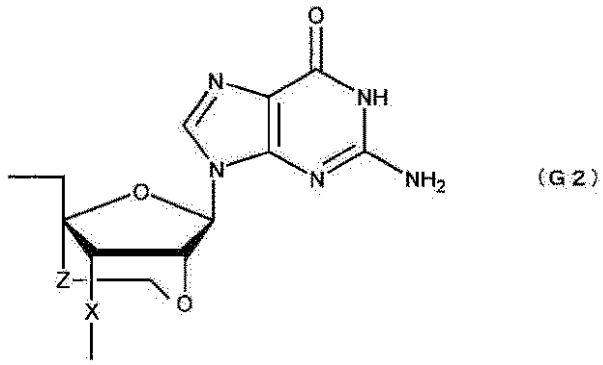
(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



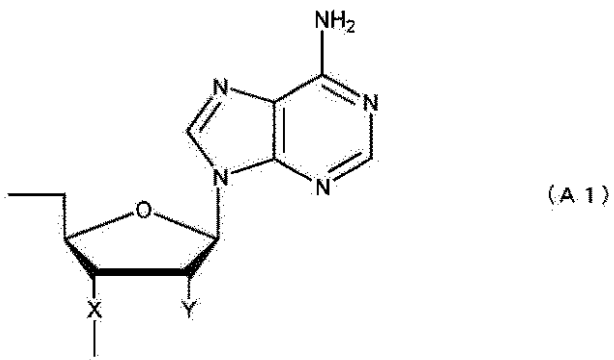
30

【 0 0 5 3 】

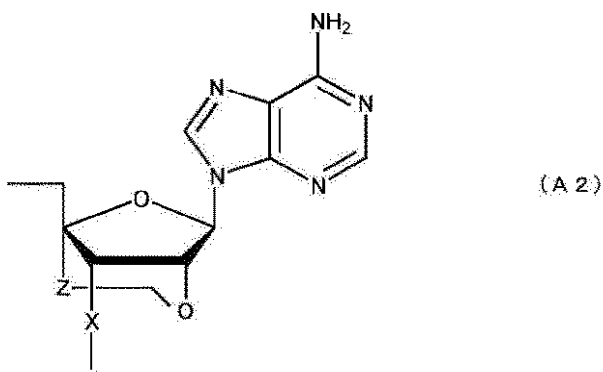
【化 4 2】



10



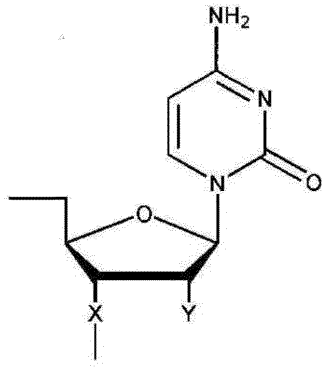
20



30

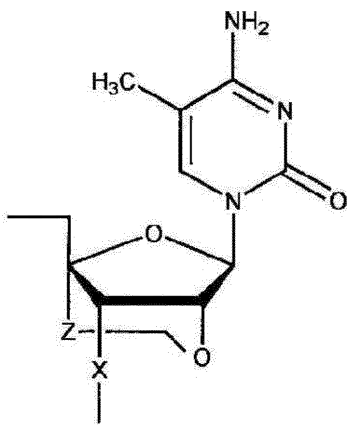
【 0 0 5 4 】

【化 4 3】



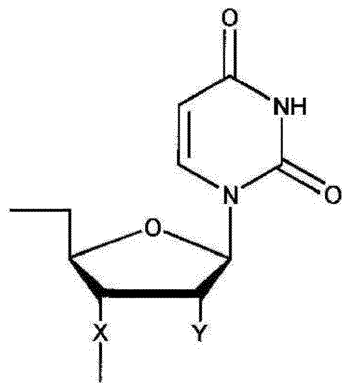
(C1)

10



(C2)

20



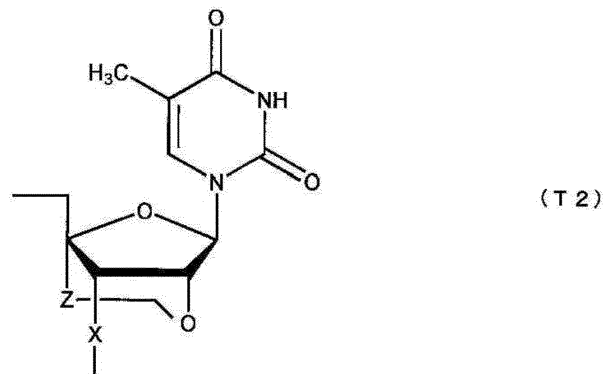
(U1)

30

40

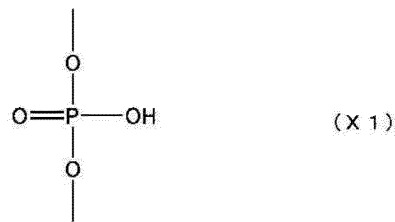
【 0 0 5 5 】

【化 4 4】

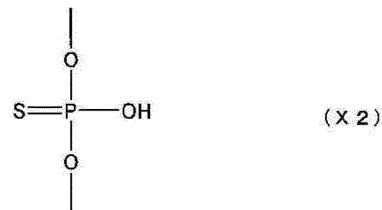


10

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



20

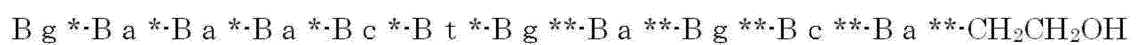


30

Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

[21] 下記の式(I' 1)～(I' 20)のいずれかで表される[13]～[20]のいずれかに記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

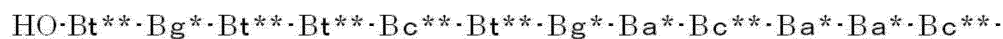
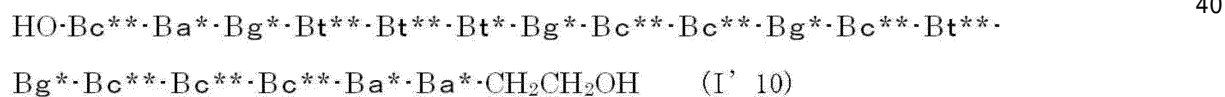
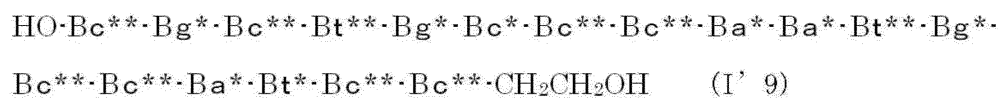
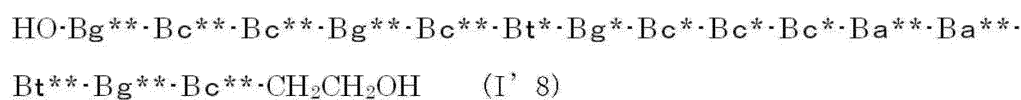
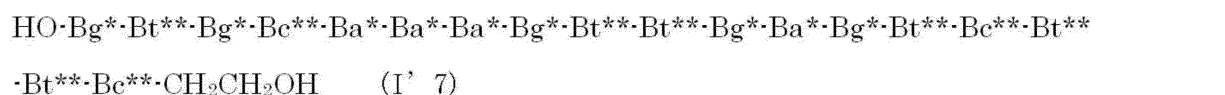
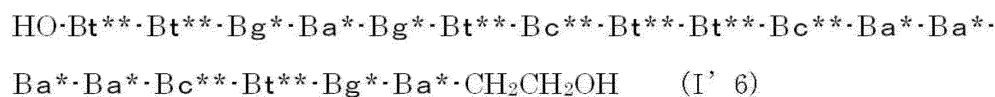
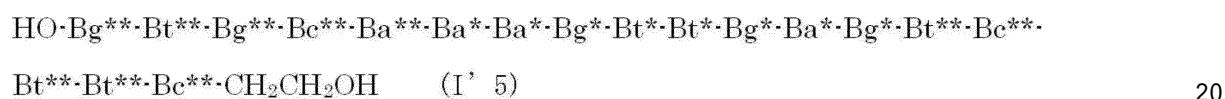
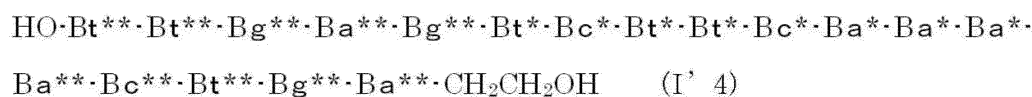
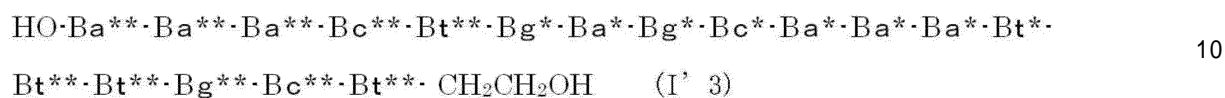
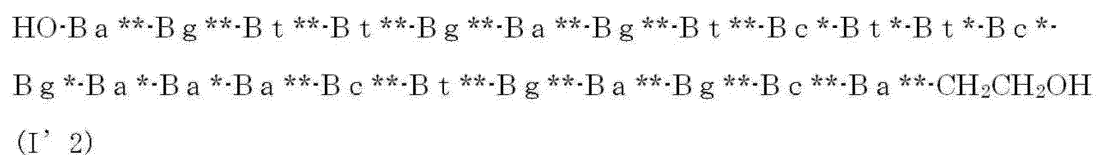
40



(I' 1)

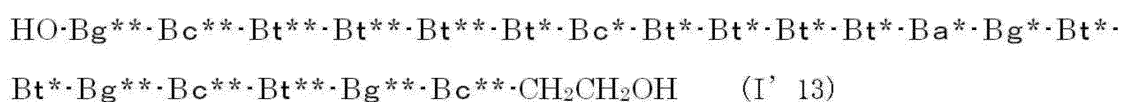
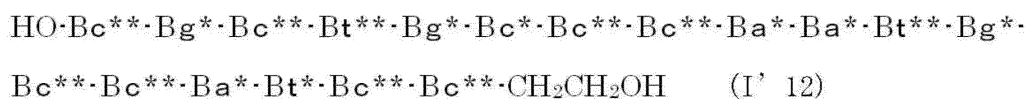
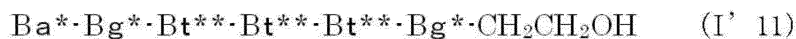
【0056】

【化 4 5】

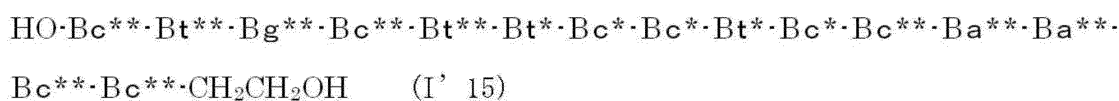
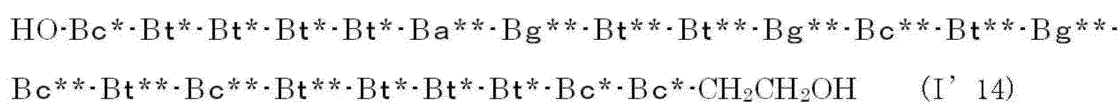


【 0 0 5 7 】

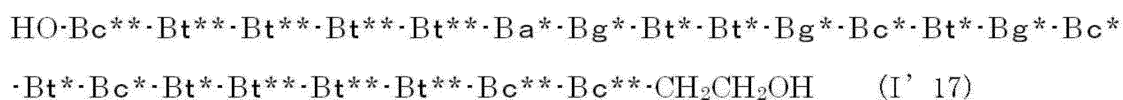
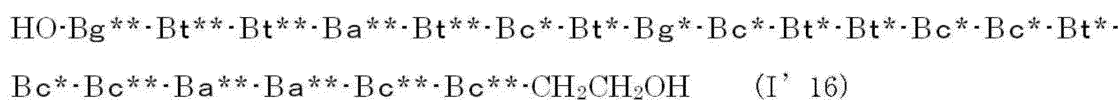
【化 4 6】



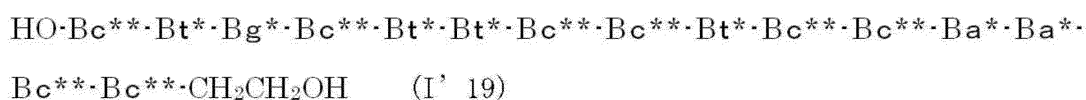
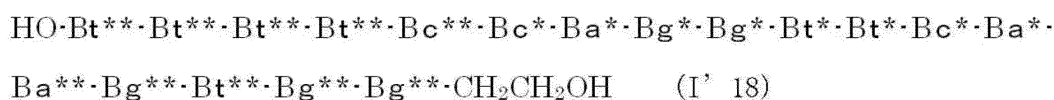
10



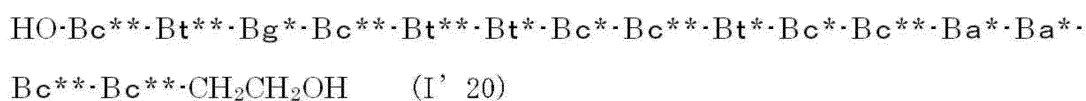
20



30



40

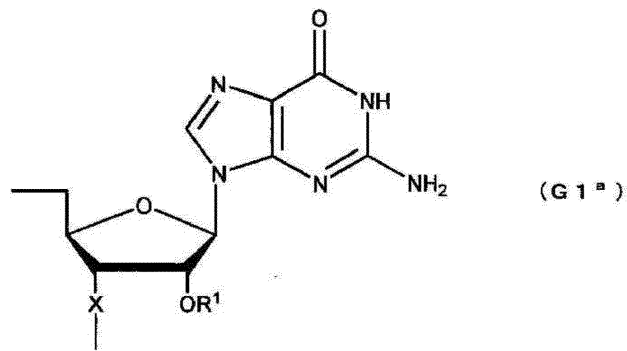


【 0 0 5 8】

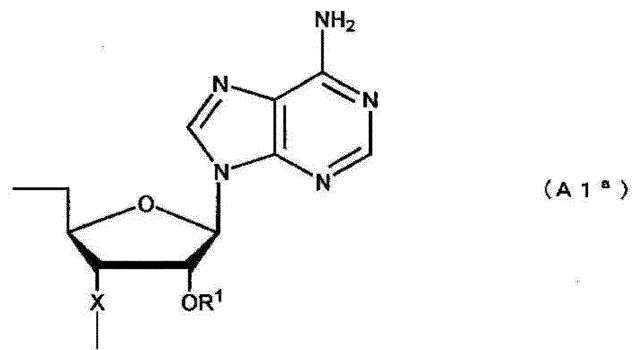
【化47】

(式中、Bg*は下記の式(G1^a)で表される基であり、Ba*は下記の式(A1^a)で表される基であり、Bc*は下記の式(C1^a)で表される基であり、Bt*は下記の式(U1^a)で表される基であり、Bg**は下記の式(G2)で表される基であり、Ba**は下記の式(A2)で表される基であり、Bc**は下記の式(C2)で表される基であり、Bt**は下記の式(T2)で表される基である。)

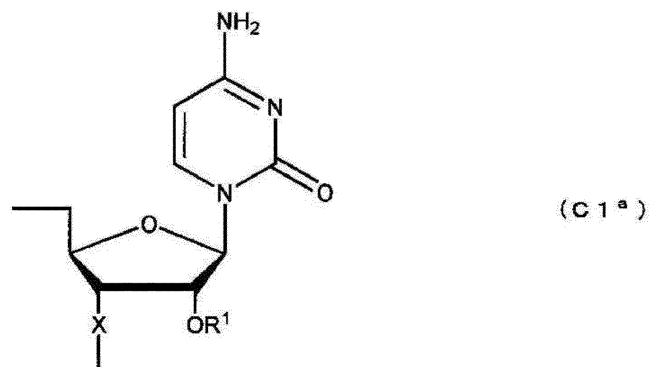
10



20

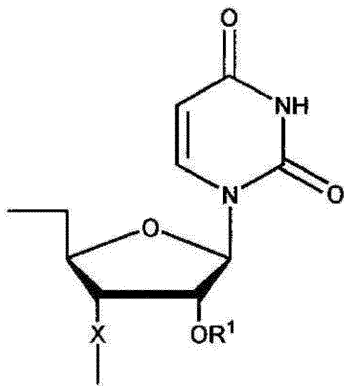


30



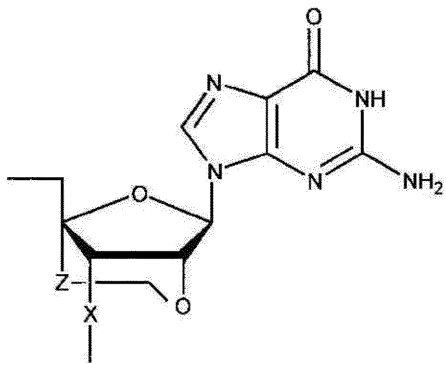
40

【化 4 8】



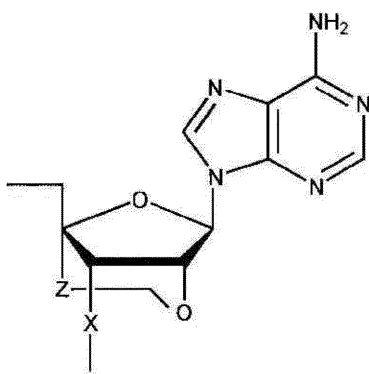
(U1^a)

10



(G2)

20



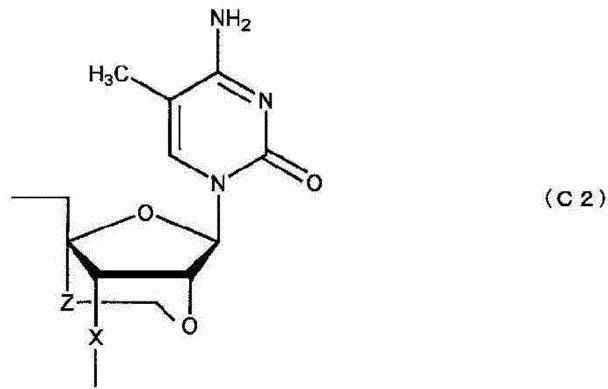
(A2)

30

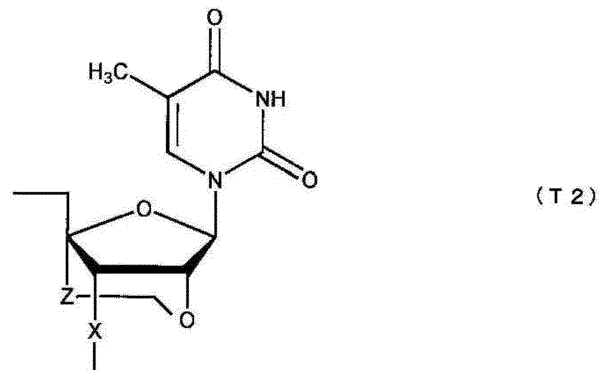
【 0 0 6 0】

40

【化 4 9】



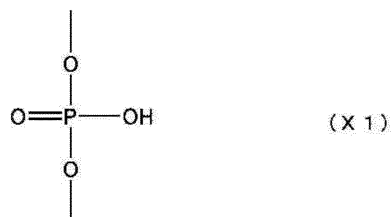
10



20

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、R¹は、それぞれ、独立に、炭素数1～6のアルキル基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

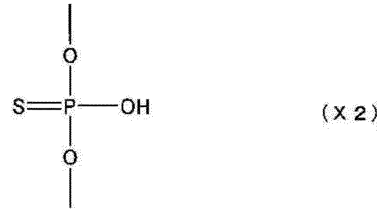
30



40

【 0 0 6 1】

【化50】



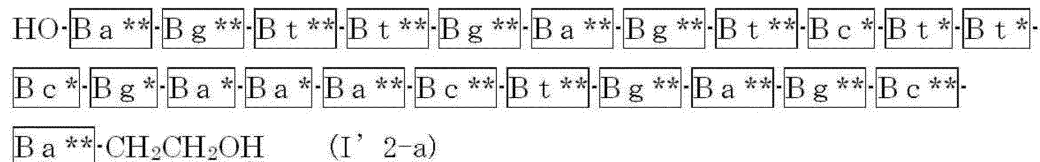
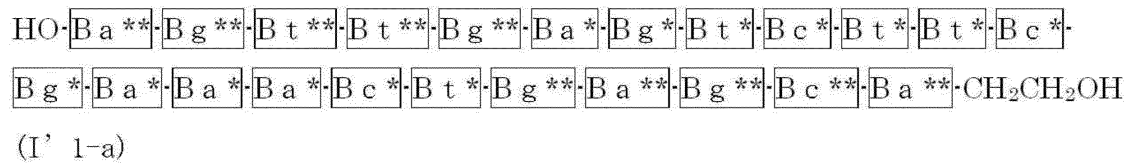
[22] 式(G1^a)、(A1^a)、(C1^a)および(U1^a)中のXが式(X2)で表される基であり、式(G2)、(A2)、(C2)および(T2)中のXが式(X1)で表される基である [21] 記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

10

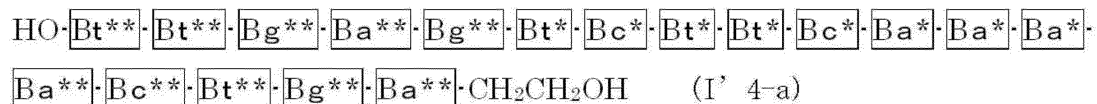
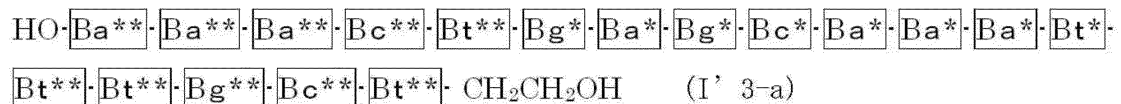
[23] 式(G1^a)、(A1^a)、(C1^a)、(U1^a)、(G2)、(A2)、(C2)および(T2)中のXがすべて式(X2)で表される基である [21] 記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

[24] 下記の式(I' 1-a)～(I' 20-b)のいずれかで表される [21] 記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

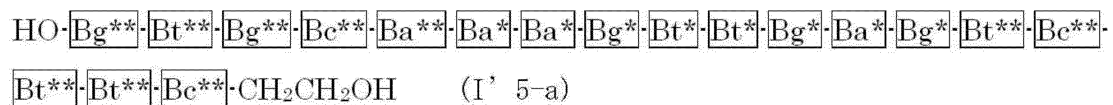
20



30

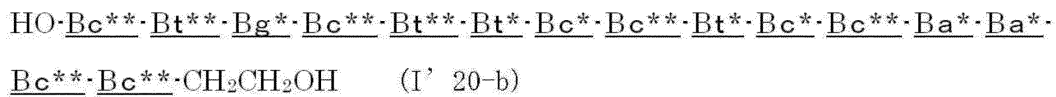
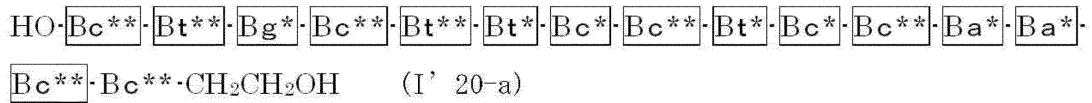


40



【0062】

【化 5 3】



10

(式中、 Bg^* は式($G1^a$)で表される基であり、 Ba^* は式($A1^a$)で表される基であり、 Bc^* は式($C1^a$)で表される基であり、 Bt^* は式($U1^a$)で表される基であり、 Bg^{**} は式($G2$)で表される基であり、 Ba^{**} は式($A2$)で表される基であり、 Bc^{**} は式($C2$)で表される基であり、 Bt^{**} は式($T2$)で表される基であり、各式中、 Bg^* 、 Ba^* 、 Bc^* 、 Bt^* 、 Bg^{**} 、 Ba^{**} 、 Bc^{**} および Bt^{**} のうちの少なくとも1つはXとして式($X2$)で表される基を有し、 $\boxed{Bg^*}$ 、 $\boxed{Ba^*}$ 、 $\boxed{Bc^*}$ 、 $\boxed{Bt^*}$ 、 $\boxed{Bg^{**}}$ 、 $\boxed{Ba^{**}}$ 、 $\boxed{Bc^{**}}$ および $\boxed{Bt^{**}}$ のすべてはXとして式($X1$)で表される基を有する。)

20

[25] 式($G1$)、($A1$)、($C1$)および($U1$)中のYがメトキシ基であり、式($G2$)、($A2$)、($C2$)および($T2$)中のZがエチレン基である [13] ~ [24] のいずれかに記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

30

[26] 下記の一般式(I'')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 $B_{T^* \ 1}$ は下記の($1a''$)~($1m''$)のいずれかで表される基であり、
 ($1a''$) $HO-$ 、
 ($1b''$) $HO-Bt-$ 、
 ($1c''$) $HO-Bt-Bt-$ 、
 ($1d''$) $HO-Bt-Bt-Bt-$ 、
 ($1e''$) $HO-Ba-Bt-Bt-Bt-$ 、
 ($1f''$) $HO-Bt-Ba-Bt-Bt-Bt-$ 、

40

【0065】

【化54】

(1g^{''}) H0-Bg-Bt-Ba-Bt-Bt-Bt-

(1h^{''}) H0-Bt-Bg-Bt-Ba-Bt-Bt-Bt-

(1i^{''}) H0-Bt-Bt-Bg-Bt-Ba-Bt-Bt-Bt-

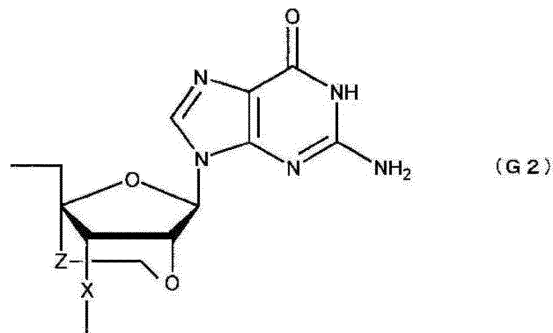
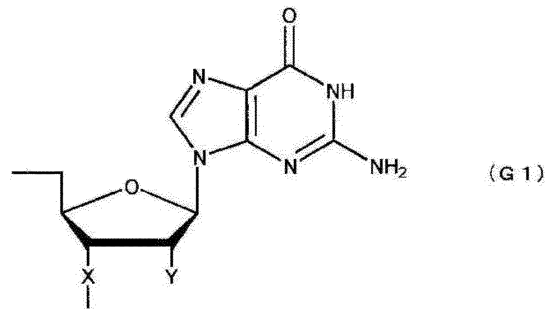
(1j^{''}) H0-Bt-Bt-Bt-Bg-Bt-Ba-Bt-Bt-Bt-

(1k^{''}) H0-Ba-Bt-Bt-Bt-Bg-Bt-Ba-Bt-Bt-Bt-

(1l^{''}) H0-Bc-Ba-Bt-Bt-Bt-Bg-Bt-Ba-Bt-Bt-Bt-、または

(1m^{''}) H0-Bc-Bc-Ba-Bt-Bt-Bt-Bg-Bt-Ba-Bt-Bt-Bt-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



【0066】

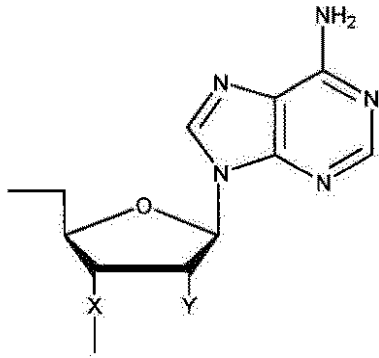
10

20

30

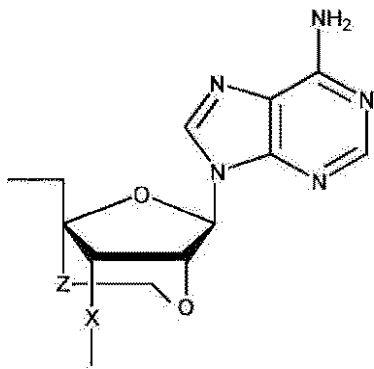
40

【化 5 5】



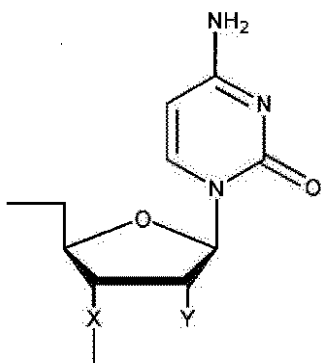
(A1)

10



(A2)

20

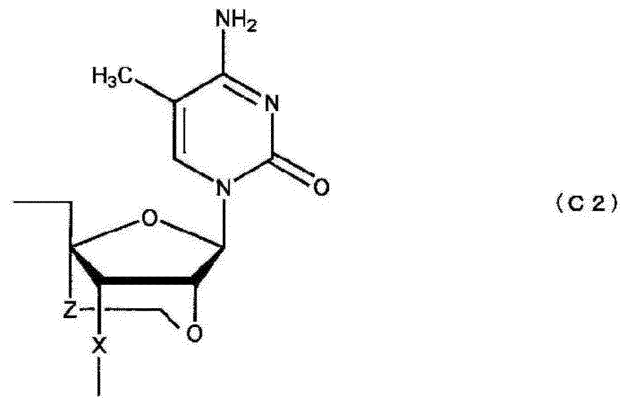


(C1)

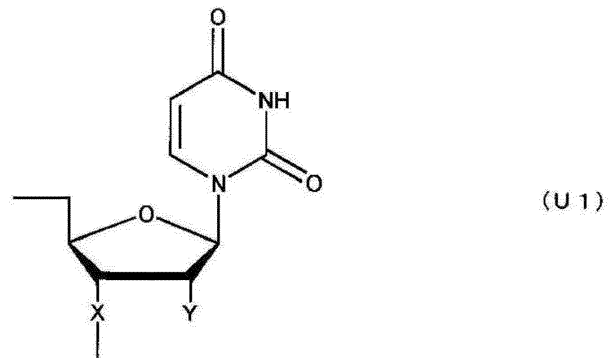
30

【 0 0 6 7 】

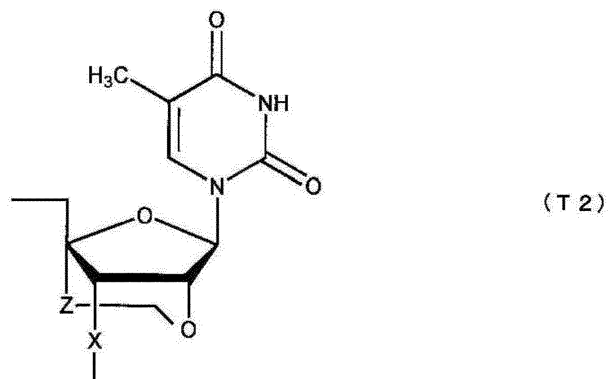
【化56】



10



20



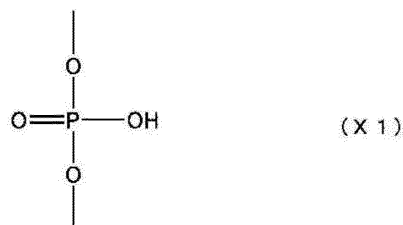
30

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

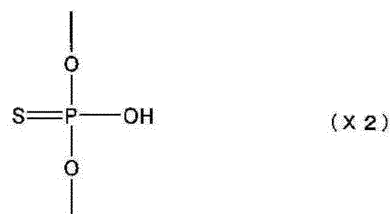
40

【0068】

【化 5 7】

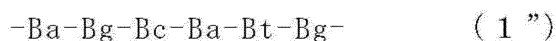


10



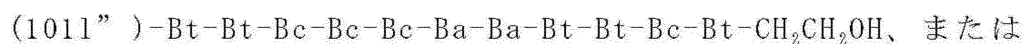
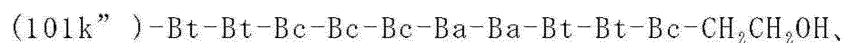
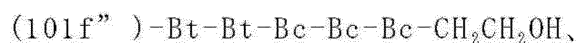
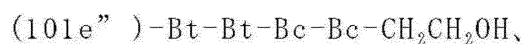
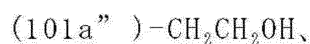
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 20

B_{M-1} は下記の式(1'')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B-1} は下記の(101a'')～(101m'')のいずれかで表される基であり、



30

40

【 0 0 6 9 】

【化58】

(101m^{''}) -Bt-Bt-Bc-Bc-Bc-Ba-Ba-Bt-Bt-Bc-Bt-Bc-CH₂CH₂OH、

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(I^{''})で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2^{''}-O,4^{''}-C-アルキレン基を有する。)

[27] 下記の一般式(II^{''})で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、B_{T''2}は下記の(2a^{''})~(2g^{''})のいずれかで表される基であり、

(2a^{''}) HO-

(2b^{''}) HO-Bg-

(2c^{''}) HO-Bt-Bg-

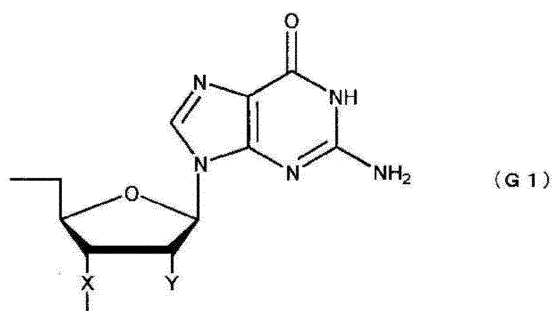
(2d^{''}) HO-Ba-Bt-Bg-

(2e^{''}) HO-Bc-Ba-Bt-Bg-

(2f^{''}) HO-Bg-Bc-Ba-Bt-Bg-、または

(2g^{''}) HO-Ba-Bg-Bc-Ba-Bt-Bg-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



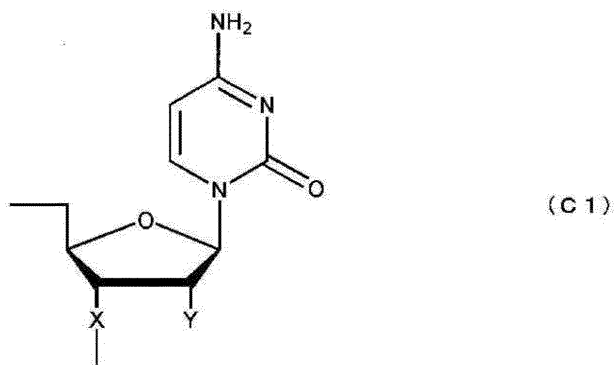
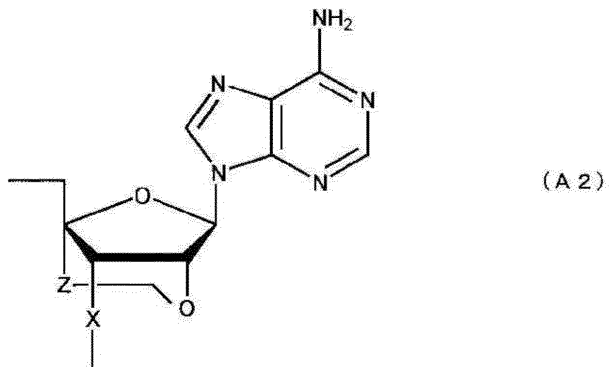
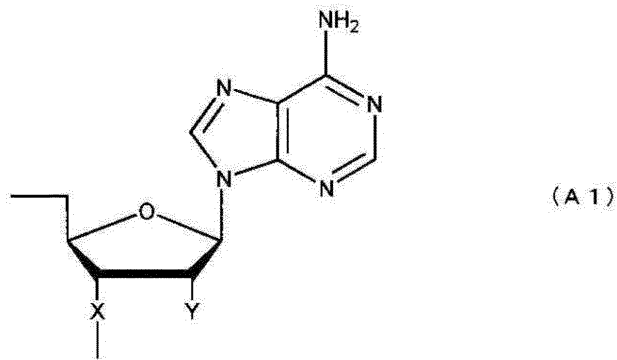
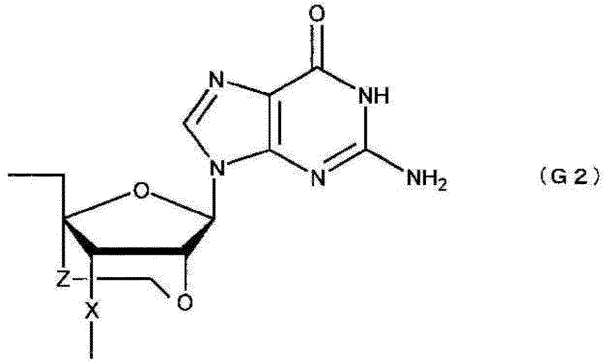
【0070】

10

20

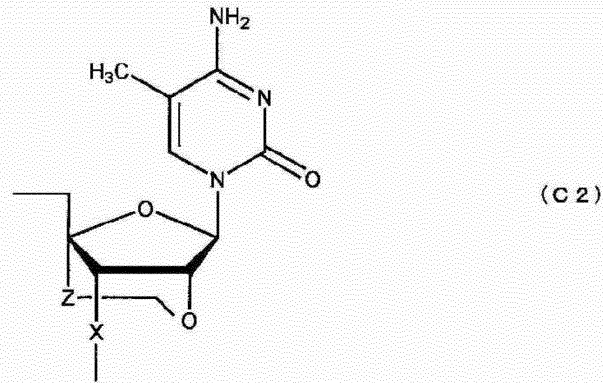
30

【化59】

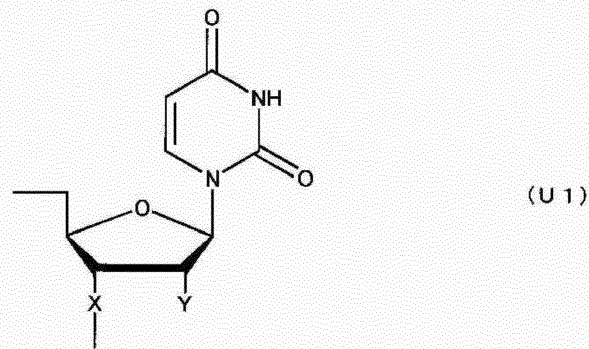


【0071】

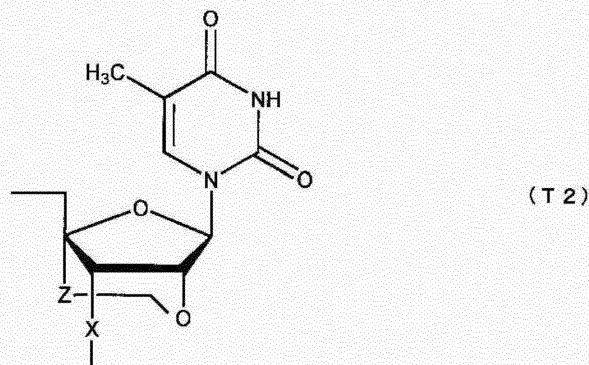
【化 6 0】



10

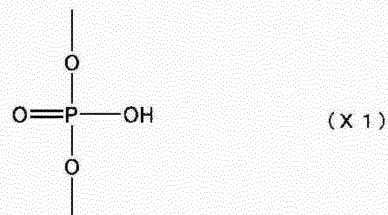


20



30

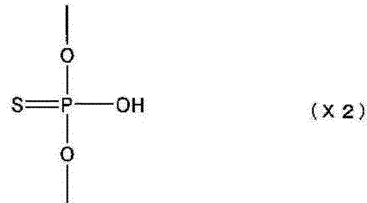
(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



40

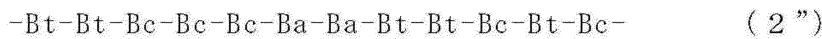
【 0 0 7 2】

【化 6 1】



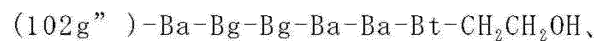
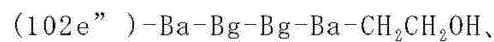
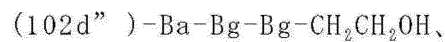
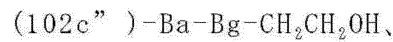
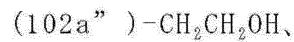
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 10

B_{M^*2} は下記の式(2'')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B^*2} は下記の(102a'')～(102g'')のいずれかで表される基であり、



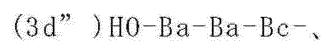
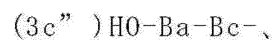
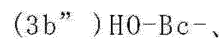
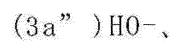
(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。) 30

ただし、式(II'')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2''-0,4''-C-アルキレン基を有する。)

[28] 下記の一般式(III'')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 B_{T^*3} は下記の(3a'')～(3m'')のいずれかで表される基であり、



【0073】

10

20

30

40

【化 6 2】

(3e'') HO-Ba-Ba-Ba-Bc-

(3f'') HO-Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-

(3g'') HO-Bg-Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-

(3h'') HO-Bt-Bg-Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-

(3i'') HO-Ba-Bt-Bg-Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-

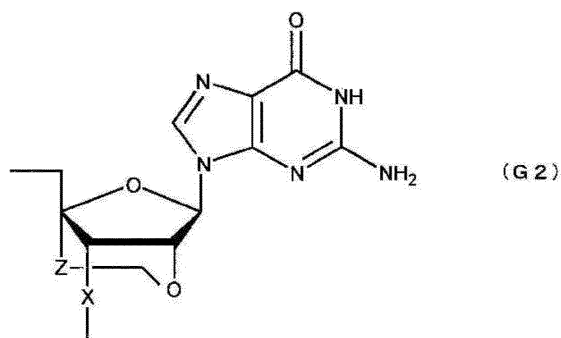
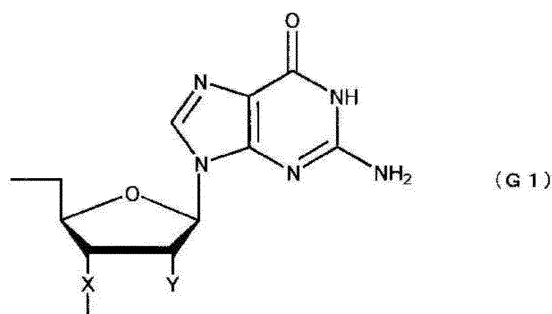
(3j'') HO-Ba-Ba-Bt-Bg-Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-

(3k'') HO-Bt-Ba-Ba-Bt-Bg-Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-

(3l'') HO-Ba-Bt-Ba-Ba-Bt-Bg-Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-、または

(3m'') HO-Bc-Ba-Bt-Ba-Ba-Bt-Bg-Ba-Ba-Ba-Ba-Bc-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



【 0 0 7 4 】

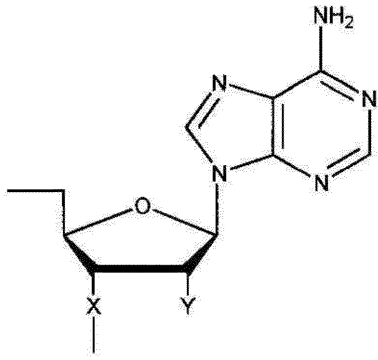
10

20

30

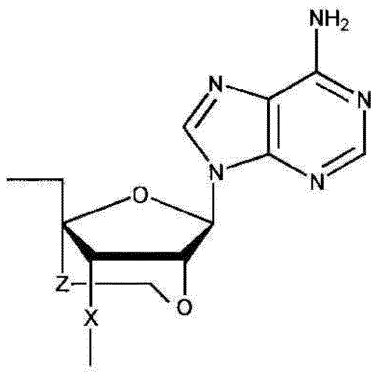
40

【化 6 3】



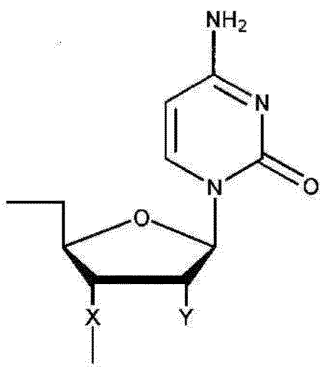
(A 1)

10



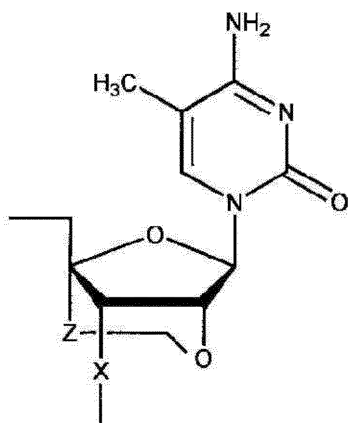
(A 2)

20



(C 1)

30

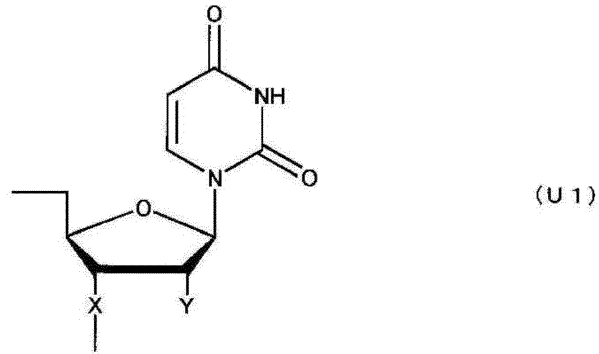


(C 2)

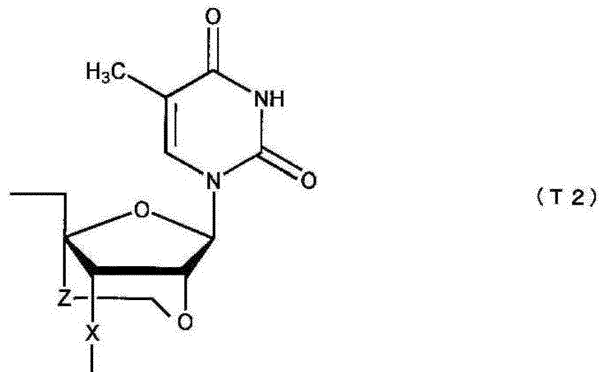
40

【 0 0 7 5 】

【化 6 4】

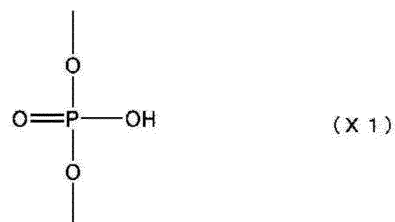


10

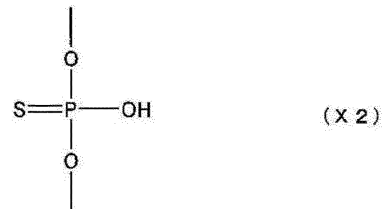


20

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



30

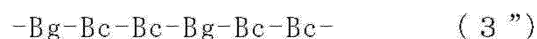


Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 40

B_{M³}は下記の式(3'')で表される基であり、

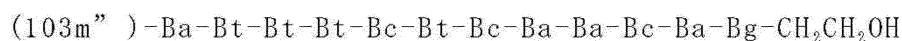
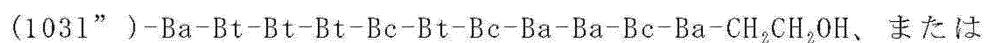
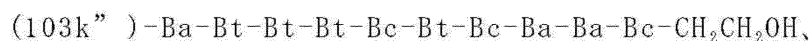
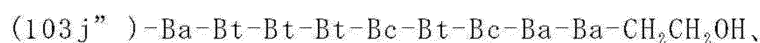
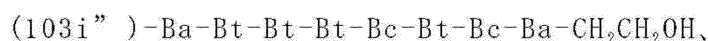
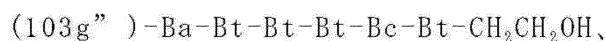
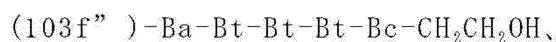
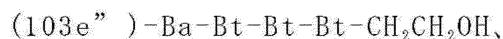
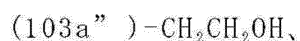
【0076】

【化 6 5】



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

$B_{B'3}$ は下記の(103a'')～(103m'')のいずれかで表される基であり、



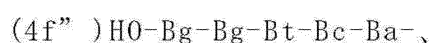
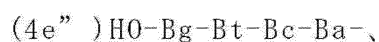
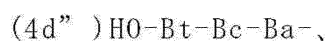
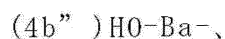
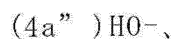
(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(III'')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2''-0,4''-C-アルキレン基を有する。)

[2 9] 下記の一般式(IV'')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 $B_{T'4}$ は下記の(4a'')～(4j'')のいずれかで表される基であり、



【 0 0 7 7 】

10

20

30

40

【化66】

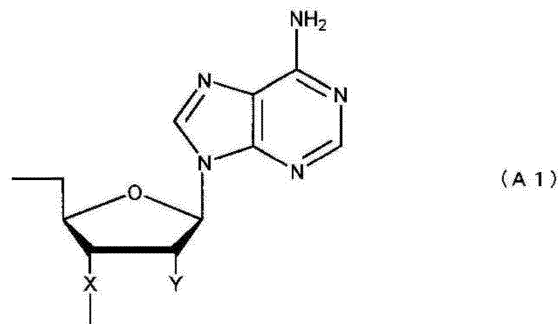
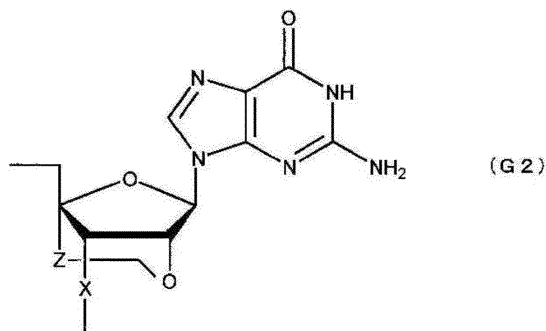
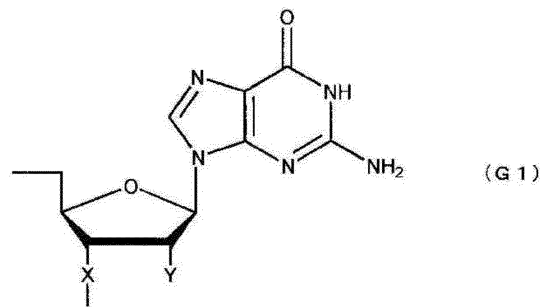
(4g^{''}) HO-Ba-Bg-Bg-Bt-Bc-Ba-

(4h^{''}) HO-Bt-Ba-Bg-Bg-Bt-Bc-Ba-

(4i^{''}) HO-Bc-Bt-Ba-Bg-Bg-Bt-Bc-Ba-、または

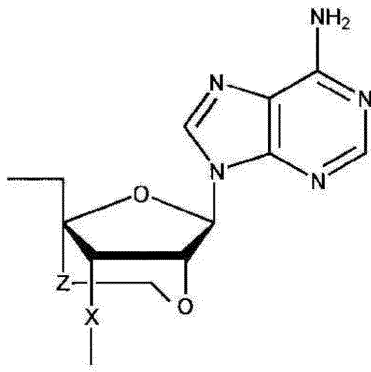
(4j^{''}) HO-Bg-Bc-Bt-Ba-Bg-Bg-Bt-Bc-Ba-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



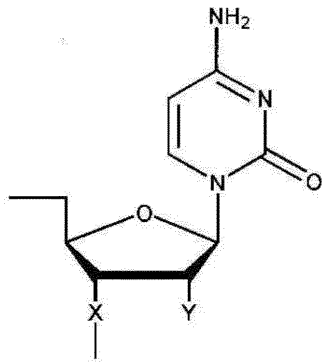
【0078】

【化 6 7】



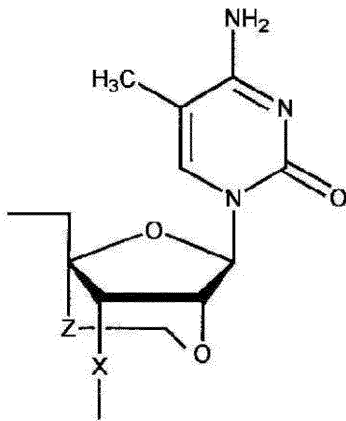
(A 2)

10



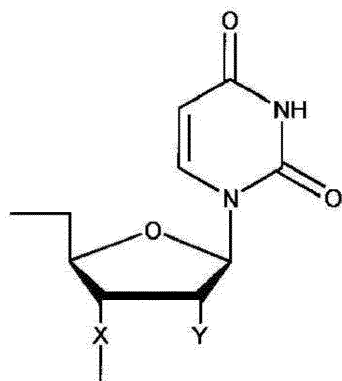
(C 1)

20



(C 2)

30



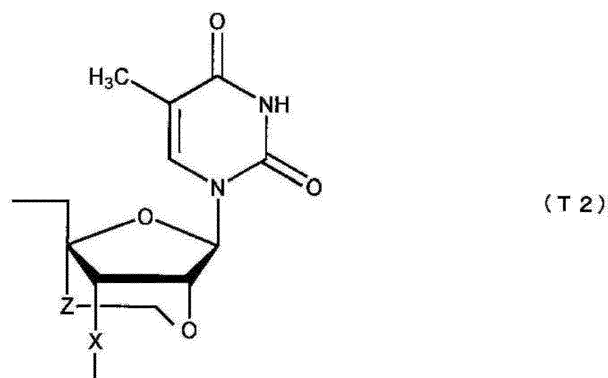
(U 1)

40

【 0 0 7 9 】

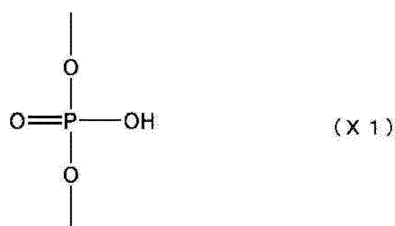
50

【化 6 8】

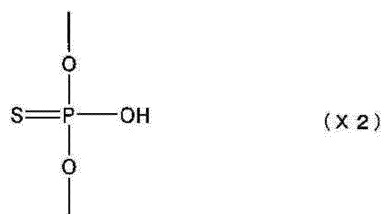


10

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

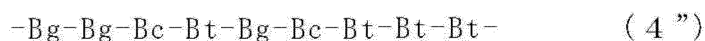


20



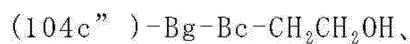
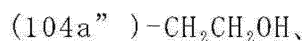
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 30

B_{M-4} は下記の式(4'')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B-4} は下記の(104a'')～(104j'')のいずれかで表される基であり、



40

【0080】

【化69】

(104e^{''}) -Bg-Bc-Bc-Bc-CH₂CH₂OH、

(104f^{''}) -Bg-Bc-Bc-Bc-Bt-CH₂CH₂OH、

(104g^{''}) -Bg-Bc-Bc-Bc-Bt-Bc-CH₂CH₂OH、

(104h^{''}) -Bg-Bc-Bc-Bc-Bt-Bc-Ba-CH₂CH₂OH、

(104i^{''}) -Bg-Bc-Bc-Bc-Bt-Bc-Ba-Bg-CH₂CH₂OH、または

(104j^{''}) -Bg-Bc-Bc-Bc-Bt-Bc-Ba-Bg-Bc-CH₂CH₂OH

10

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(IV^{''})で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2''-0,4''-C-アルキレン基を有する。)

[30] 下記の一般式(V^{''})で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



20

(式中、B_{T''5}は下記の(5a^{''})～(5j^{''})のいずれかで表される基であり、

(5a^{''}) HO-

(5b^{''}) HO-Ba-

(5c^{''}) HO-Bg-Ba-

(5d^{''}) HO-Bg-Bg-Ba-

(5e^{''}) HO-Ba-Bg-Bg-Ba-

(5f^{''}) HO-Bc-Ba-Bg-Bg-Ba-

30

(5g^{''}) HO-Bc-Bc-Ba-Bg-Bg-Ba-

(5h^{''}) HO-Bt-Bc-Bc-Ba-Bg-Bg-Ba-

(5i^{''}) HO-Bg-Bt-Bc-Bc-Ba-Bg-Bg-Ba-、または

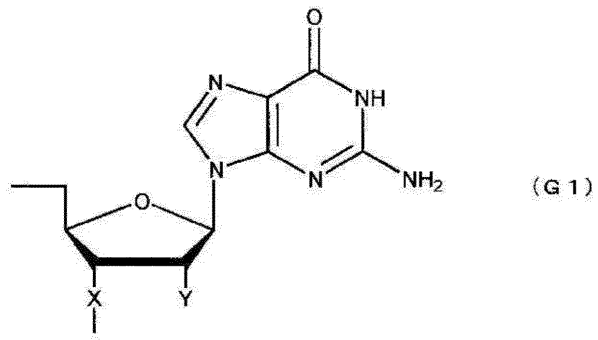
(5j^{''}) HO-Ba-Bg-Bt-Bc-Bc-Ba-Bg-Bg-Ba-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。

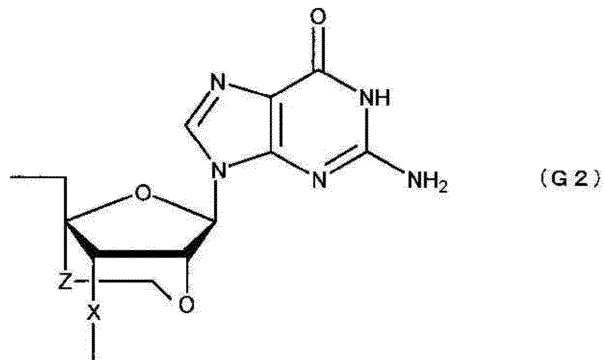
40

【0081】

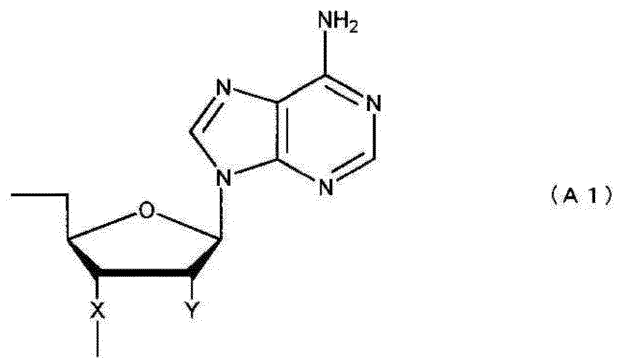
【化 7 0】



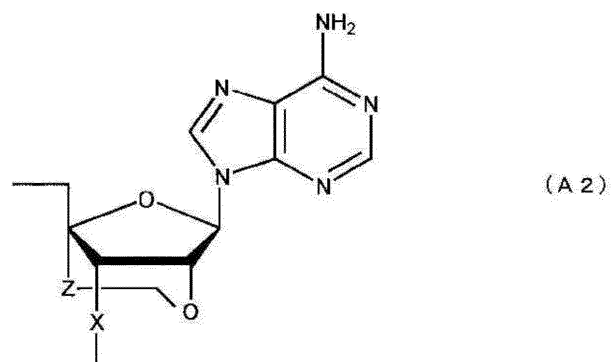
10



20



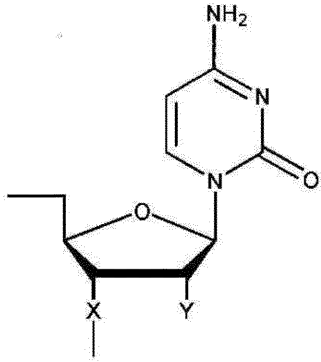
30



40

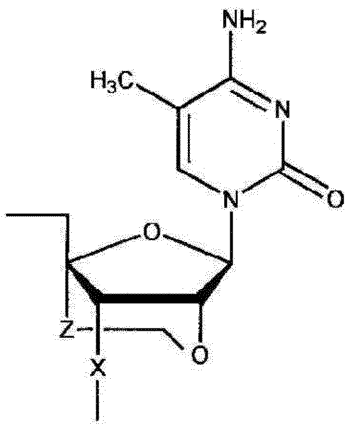
【 0 0 8 2】

【化 7 1】



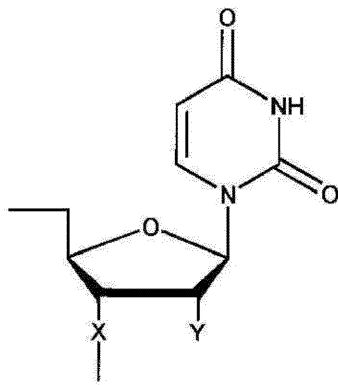
(C 1)

10



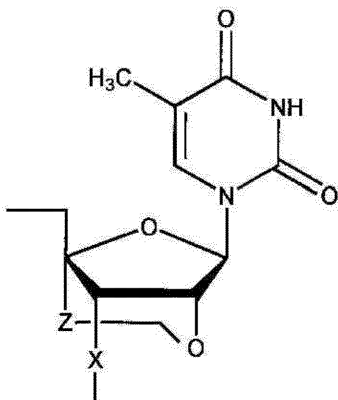
(C 2)

20



(U 1)

30



(T 2)

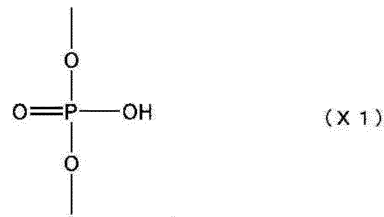
40

【 0 0 8 3 】

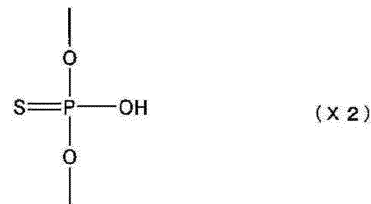
50

【化 7 2】

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

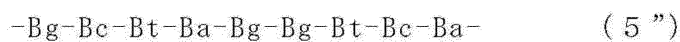


10



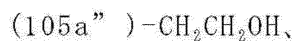
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 20

B_{M-5}は下記の式(5'')で表される基であり、

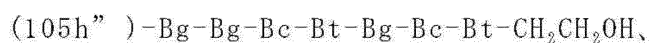
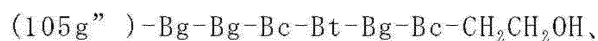
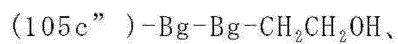
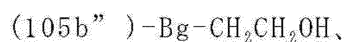


(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

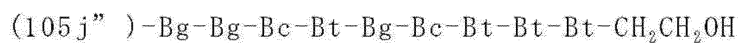
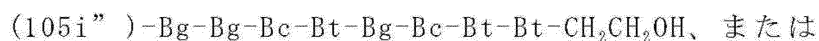
B_{B-5}は下記の(105a'')～(105j'')のいずれかで表される基であり、



30



40



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

--

【化73】

ただし、式(V")で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2"-O, 4"-C-アルキレン基を有する。)

[31] 下記の一般式(VI")で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 $B_{T^{\prime\prime}}$ は下記の(6a")~(6j")のいずれかで表される基であり、

(6a") H0-

(6b") H0-Ba-

(6c") H0-Ba-Ba-

(6d") H0-Ba-Ba-Ba-

(6e") H0-Bc-Ba-Ba-Ba-

(6f") H0-Bc-Bc-Ba-Ba-Ba-

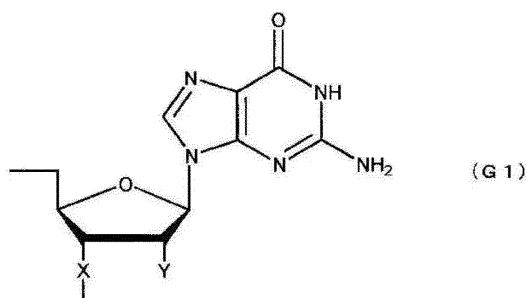
(6g") H0-Bt-Bc-Bc-Ba-Ba-Ba-

(6h") H0-Bt-Bt-Bc-Bc-Ba-Ba-Ba-

(6i") H0-Bc-Bt-Bt-Bc-Bc-Ba-Ba-Ba-、または

(6j") H0-Bt-Bc-Bt-Bt-Bc-Bc-Ba-Ba-Ba-

(式中、 B_g は下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、 B_a は下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、 B_c は下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、 B_t は下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



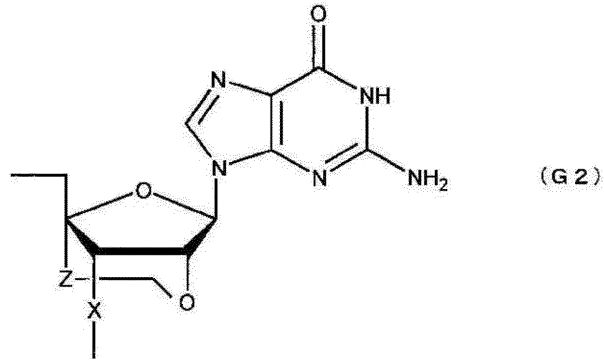
【0085】

10

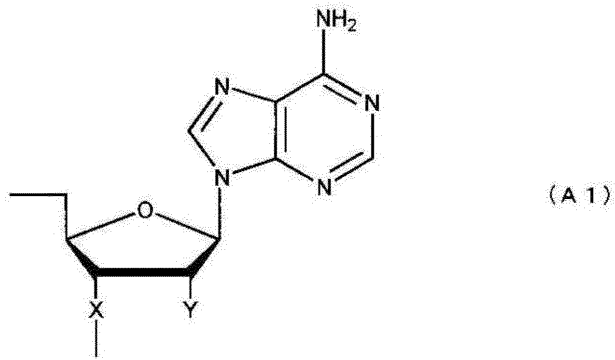
20

30

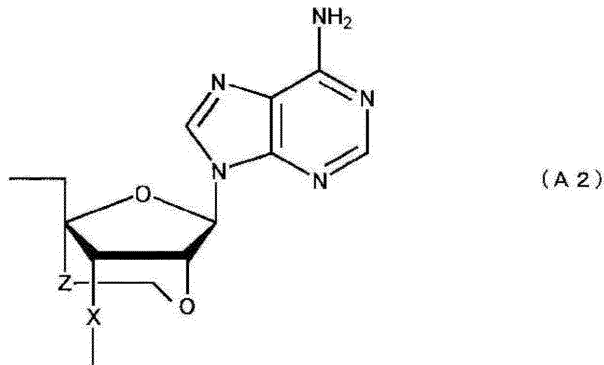
【化74】



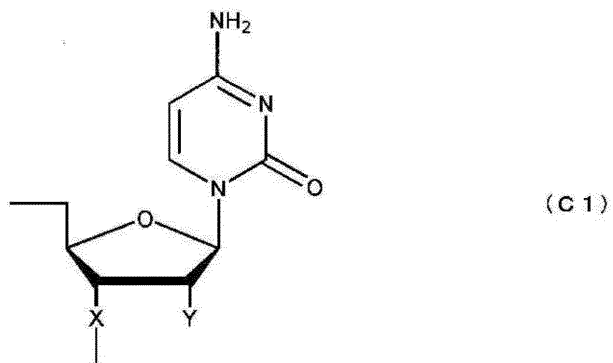
10



20



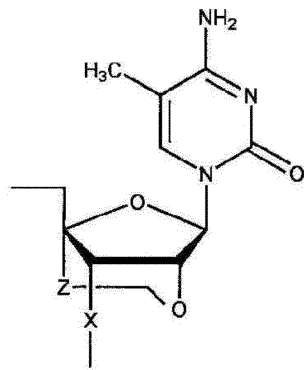
30



40

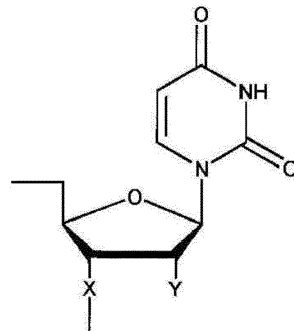
【0086】

【化75】



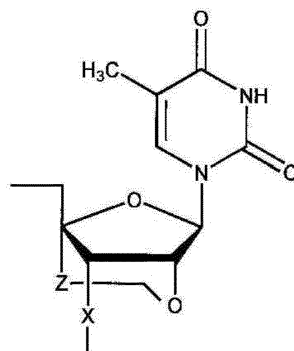
(C2)

10



(U1)

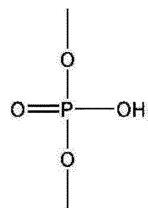
20



(T2)

30

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

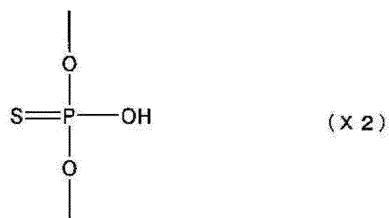


(X1)

40

【0087】

【化76】



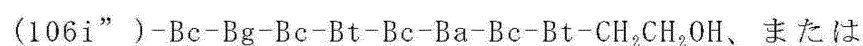
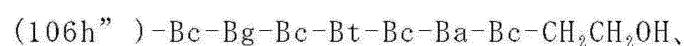
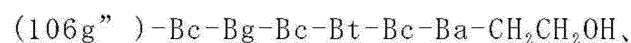
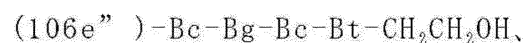
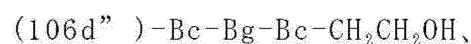
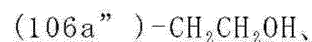
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 10

B_{M*6}は下記の式(6'')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B*6}は下記の(106a'')～(106j'')のいずれかで表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(VI'')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2''-O, 4''-C-アルキレン基を有する。) 20

[32] 下記の一般式(VII'')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。 40



(式中、B_{T*7}は下記の(7a'')～(7j'')のいずれかで表される基であり、(7a'')H0-

【0088】

【化 7 7】

(7b") H0-Bt-

(7c") H0-Bt-Bt-

(7d") H0-Bg-Bt-Bt-

(7e") H0-Ba-Bg-Bt-Bt-

(7f") H0-Bg-Ba-Bg-Bt-Bt-

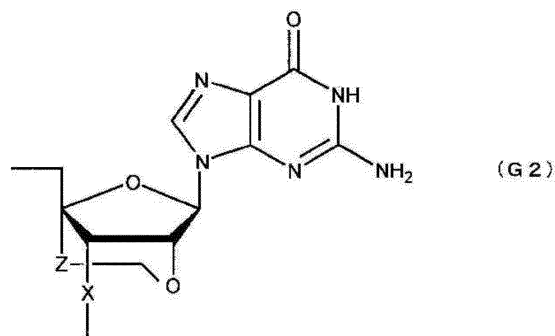
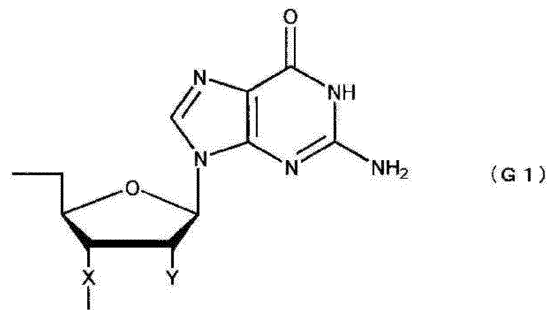
(7g") H0-Bt-Bg-Ba-Bg-Bt-Bt-

(7h") H0-Ba-Bt-Bg-Ba-Bg-Bt-Bt-

(7i") H0-Bt-Ba-Bt-Bg-Ba-Bg-Bt-Bt-、または

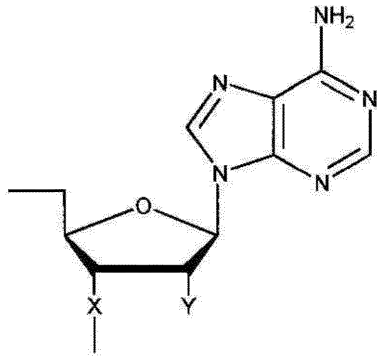
(7j") H0-Bc-Bt-Ba-Bt-Bg-Ba-Bg-Bt-Bt-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



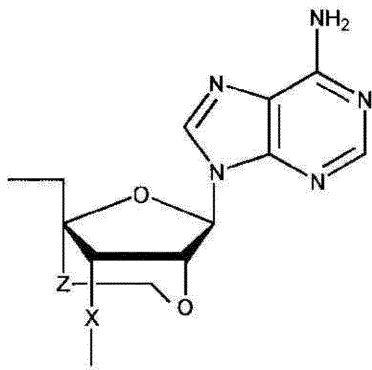
【 0 0 8 9 】

【化 7 8】



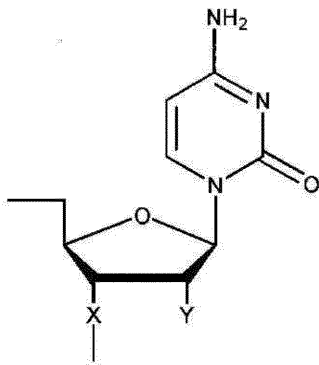
(A 1)

10



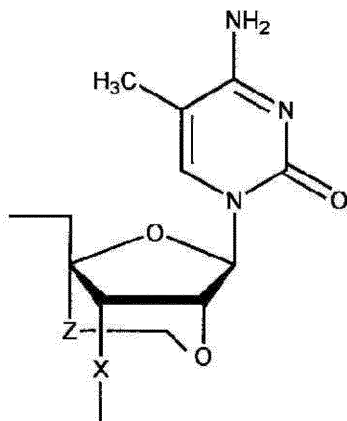
(A 2)

20



(C 1)

30

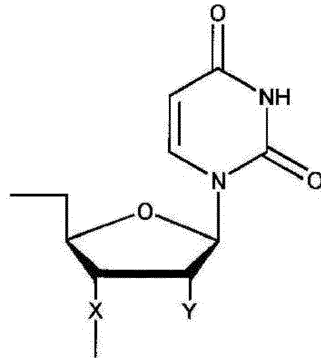


(C 2)

40

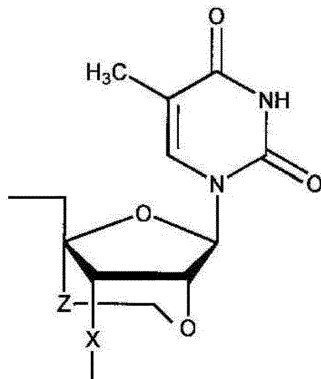
【 0 0 9 0 】

【化 7 9】



(U1)

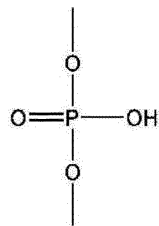
10



(T2)

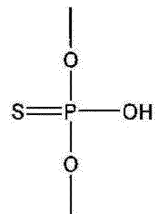
20

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



(X1)

30



(X2)

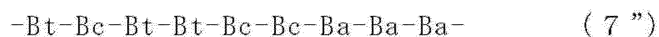
40

Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

B_{M7}は下記の式(7")で表される基であり、

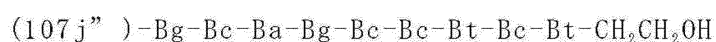
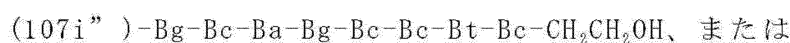
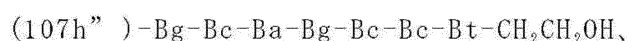
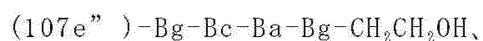
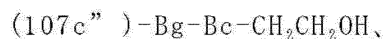
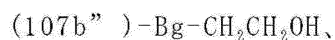
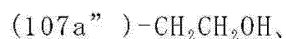
【0091】

【化 8 0】



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

$B_{B'7}$ は下記の(107a'')～(107j'')のいずれかで表される基であり、



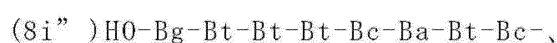
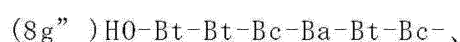
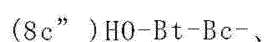
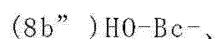
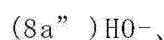
(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(VII'')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2''-0,4''-C-アルキレン基を有する。)

[3 3] 下記的一般式(VIII'')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 $B_{T'8}$ は下記の(8a'')～(8n'')のいずれかで表される基であり、



【 0 0 9 2 】

10

20

30

40

【化 8 1】

(8j^{''}) HO-Bt-Bg-Bt-Bt-Bt-Bc-Ba-Bt-Bc-

(8k^{''}) HO-Bt-Bt-Bg-Bt-Bt-Bt-Bc-Ba-Bt-Bc-

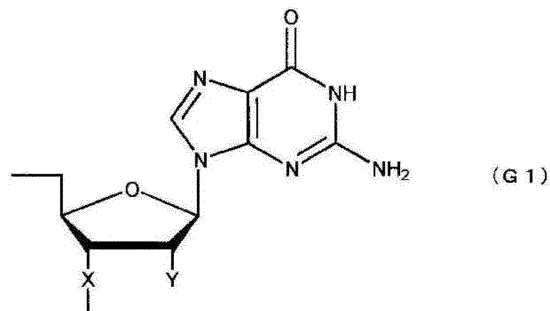
(8l^{''}) HO-Ba-Bt-Bt-Bg-Bt-Bt-Bt-Bc-Ba-Bt-Bc-

(8m^{''}) HO-Bc-Ba-Bt-Bt-Bg-Bt-Bt-Bt-Bc-Ba-Bt-Bc-、または

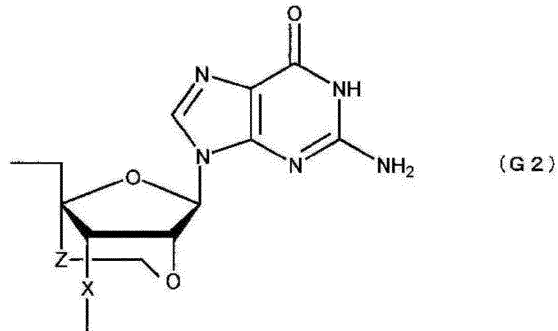
(8n^{''}) HO-Bc-Bc-Ba-Bt-Bt-Bg-Bt-Bt-Bt-Bc-Ba-Bt-Bc-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。

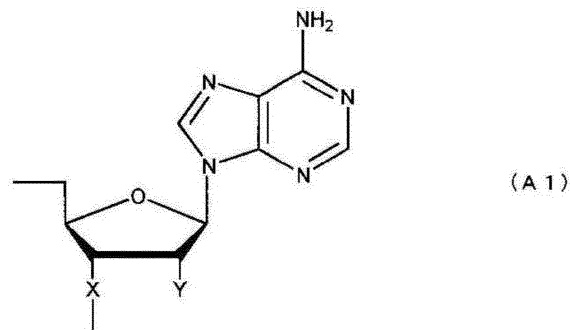
10



20



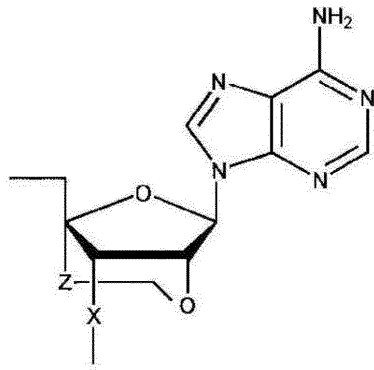
30



40

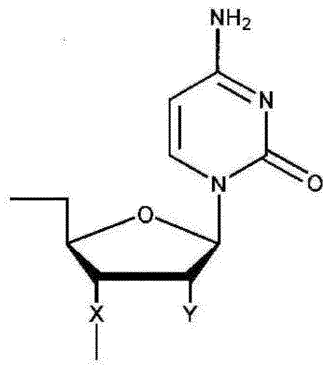
【 0 0 9 3 】

【化 8 2】



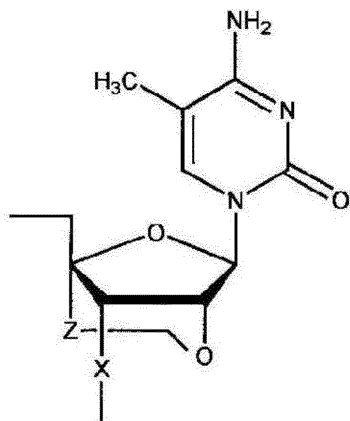
(A2)

10



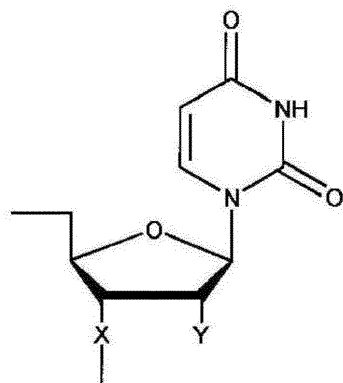
(C1)

20



(C2)

30



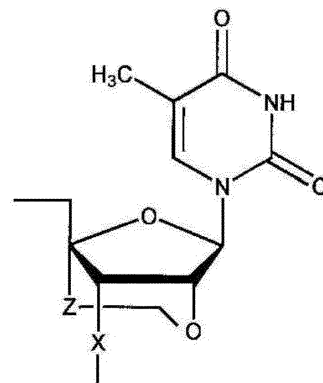
(U1)

40

【 0 0 9 4】

50

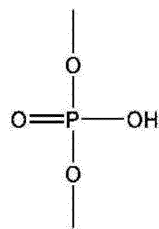
【化 8 3】



(T2)

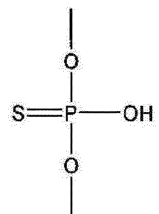
10

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



(X1)

20

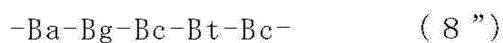


(X2)

30

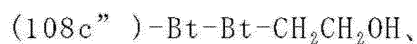
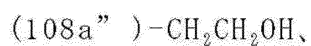
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

B_{M^*} は下記の式(8'')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B^*} は下記の(108a'')～(108n'')のいずれかで表される基であり、



40

【0095】

【化 8 4】

(108e") -Bt-Bt-Bt-Bt-CH₂CH₂OH、

(108f") -Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-CH₂CH₂OH、

(108g") -Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-Bc-CH₂CH₂OH、

(108h") -Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-Bc-Bt-CH₂CH₂OH、

(108i") -Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-Bc-Bt-Bc-CH₂CH₂OH、

(108j") -Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-Bc-Bt-Bc-Bc-CH₂CH₂OH、

(108k") -Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-Bc-Bt-Bc-Bc-Bc-CH₂CH₂OH、

(108l") -Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-Bc-Bt-Bc-Bc-Bc-Bt-CH₂CH₂OH、

(108m") -Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-Bc-Bt-Bc-Bc-Bc-Bt-Bt-CH₂CH₂OH、または

(108n") -Bt-Bt-Bt-Bt-Ba-Bc-Bt-Bc-Bc-Bc-Bt-Bt-Bg-CH₂CH₂OH

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(VIII")で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの
少なくとも一つは2"-0,4"-C-アルキレン基を有する。)

[3 4] 下記的一般式(IX")で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、B_{T[']9}は下記の(9a")~(9n")のいずれかで表される基であり、

(9a") D-

(9b") D-Bg-

(9c") D-Ba-Bg-

(9d") D-Bg-Ba-Bg-

(9e") D-Ba-Bg-Ba-Bg-

(9f") D-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-

(9g") D-Bc-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-

(9h") D-Ba-Bc-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-

(9i") D-Bc-Ba-Bc-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-

(9j") D-Bt-Bc-Ba-Bc-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-

(9k") D-Bg-Bt-Bc-Ba-Bc-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-

(9l") D-Bt-Bg-Bt-Bc-Ba-Bc-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-

【 0 0 9 6 】

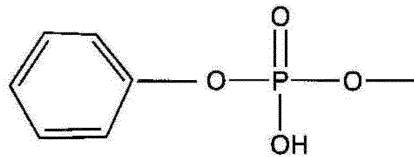
【化 8 5】

(9m^{''}) D-Bg-Bt-Bg-Bt-Bc-Ba-Bc-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-、または

(9n^{''}) D-Bt-Bg-Bt-Bg-Bt-Bc-Ba-Bc-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-

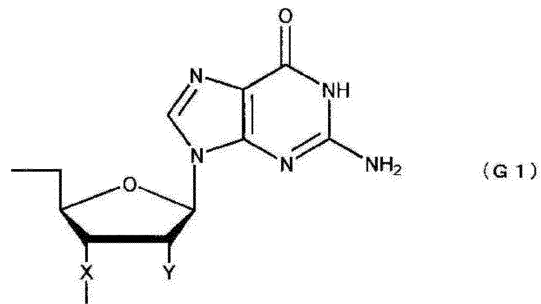
(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基であり、DはHO-またはPh-であり、但し、Ph-は

10

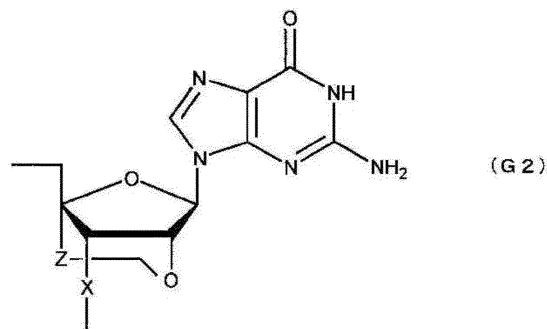


で表される基である。

20



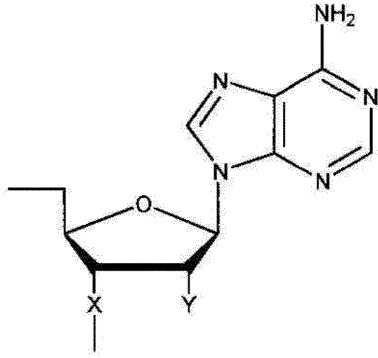
30



【0097】

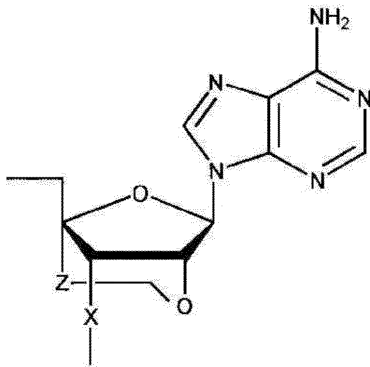
40

【化 8 6】



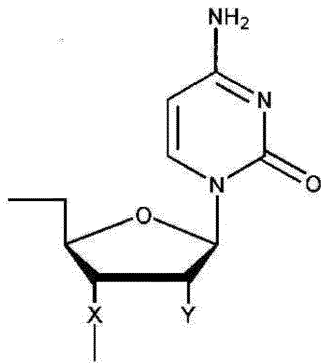
(A 1)

10



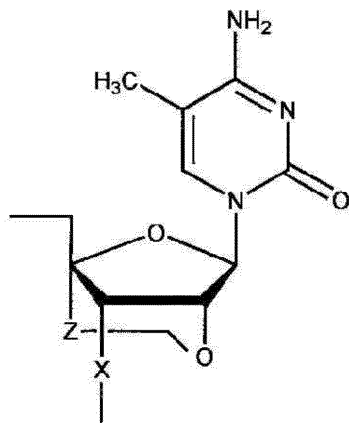
(A 2)

20



(C 1)

30

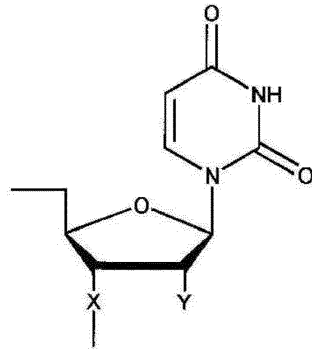


(C 2)

40

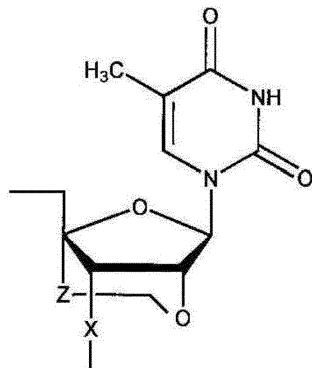
【 0 0 9 8 】

【化 8 7】



(U1)

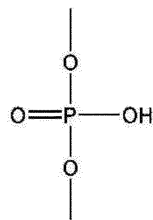
10



(T2)

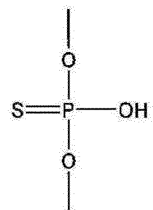
20

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



(X1)

30



(X2)

Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

40

B_{M'}は下記の式(9'')で表される基であり、

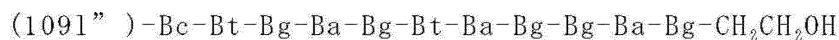
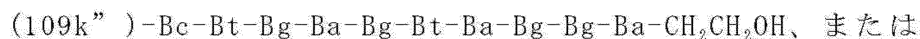
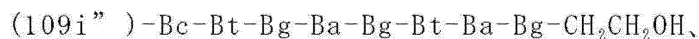
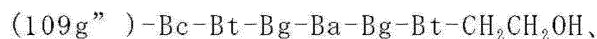
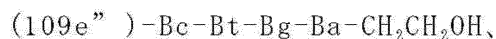
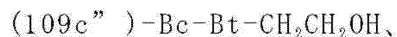
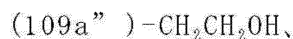
【0099】

【化 8 8】



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

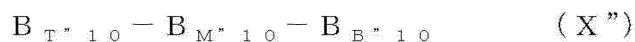
$B_{B''}$ は下記の(109a'')～(109l'')のいずれかで表される基であり、



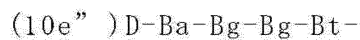
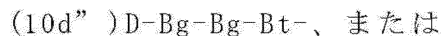
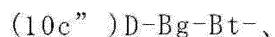
(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(IX'')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2''-0,4''-C-アルキレン基を有する。)

[3 5] 下記の一般式(X'')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 $B_{T''10}$ は下記の(10a'')～(10e'')のいずれかで表される基であり、

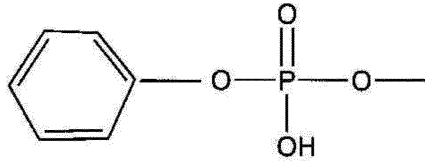


(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の

【 0 1 0 0 】

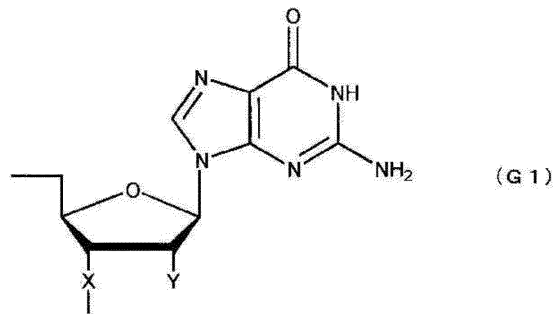
【化 8 9】

式 (A1) または (A2) で表される基であり、Bc は下記の式 (C1) または (C2) で表される基であり、Bt は下記の式 (U1) または (T2) で表される基であり、D は HO- または Ph- であり、但し、Ph- は

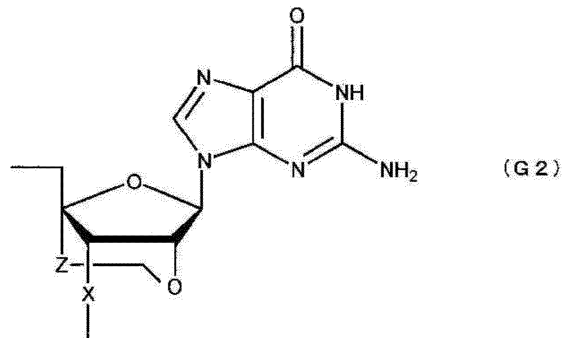


10

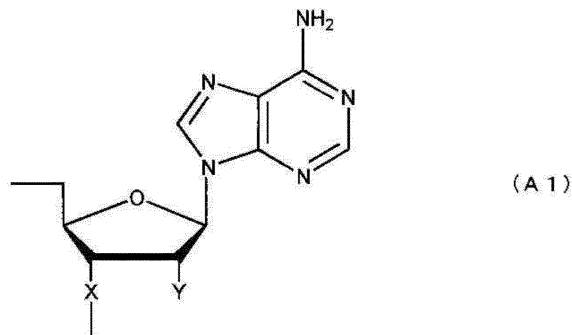
で表される基である。



20



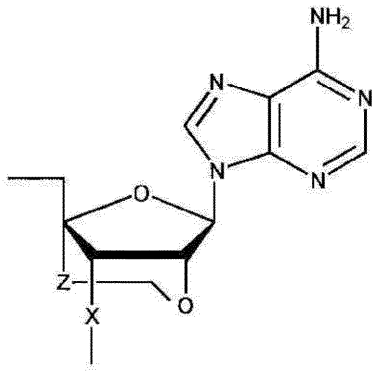
30



40

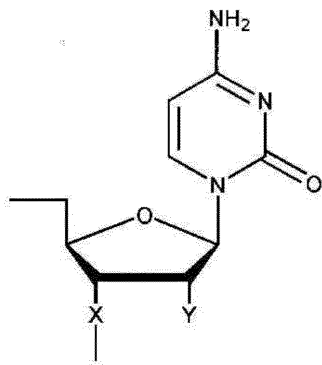
【 0 1 0 1 】

【化 9 0】



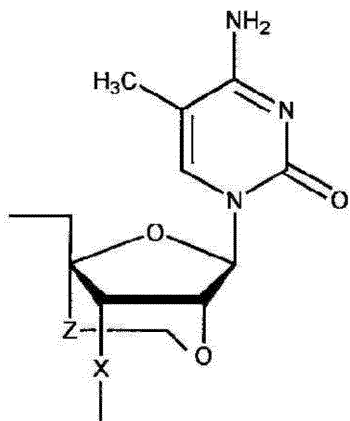
(A2)

10



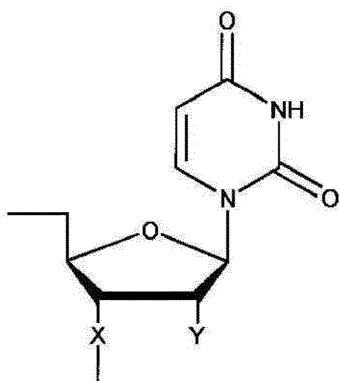
(C1)

20



(C2)

30



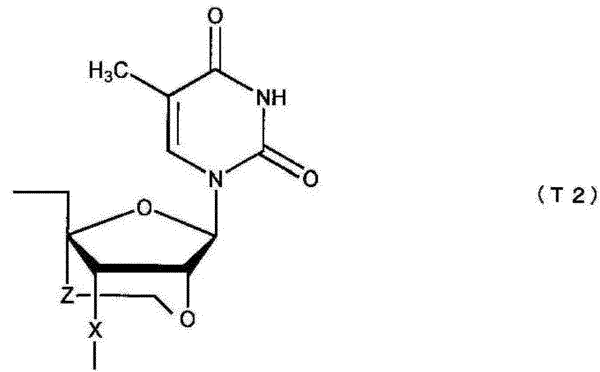
(U1)

40

【 0 1 0 2】

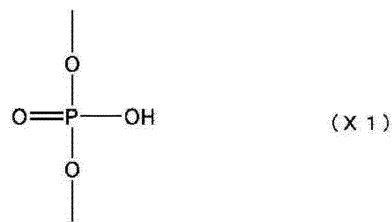
50

【化 9 1】

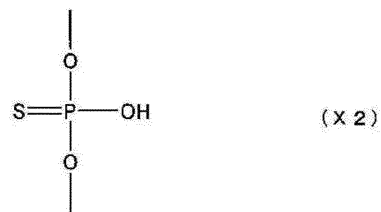


10

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

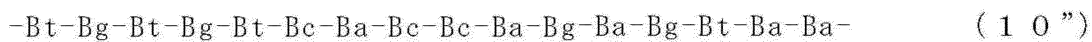


20



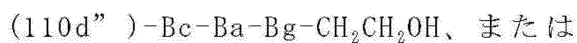
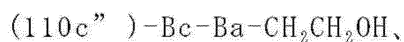
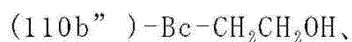
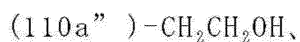
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 30

B_{M-10}は下記の式(10'')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B-10}は下記の(110a'')～(110e'')のいずれかで表される基であり、



40

【0103】

【化92】

(110e")-Bc-Ba-Bg-Bt-CH₂CH₂OH

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(X")で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2"-0,4"-C-アルキレン基を有する。)

[36] 下記的一般式(XI")で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、B_{T^{*}11}は下記の(11a")~(11j")のいずれかで表される基であり、

(11a")D-

(11b")D-Bc-

(11c")D-Ba-Bc-

(11d")D-Bc-Ba-Bc-

(11e")D-Bc-Bc-Ba-Bc-

(11f")D-Ba-Bc-Bc-Ba-Bc-

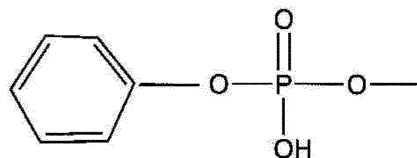
(11g")D-Ba-Ba-Bc-Bc-Ba-Bc-

(11h")D-Bt-Ba-Ba-Bc-Bc-Ba-Bc-

(11i")D-Bg-Bt-Ba-Ba-Bc-Bc-Ba-Bc-、または

(11j")D-Ba-Bg-Bt-Ba-Ba-Bc-Bc-Ba-Bc-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基であり、DはHO-またはPh-であり、但し、Ph-は



で表される基である。

【0104】

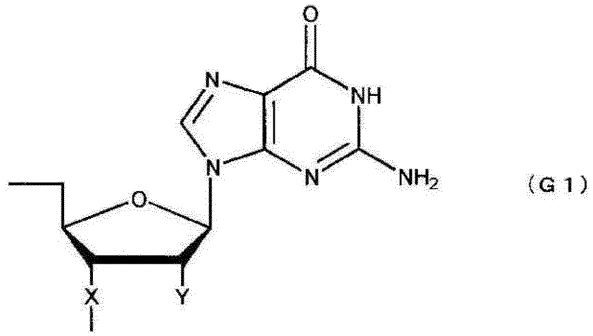
10

20

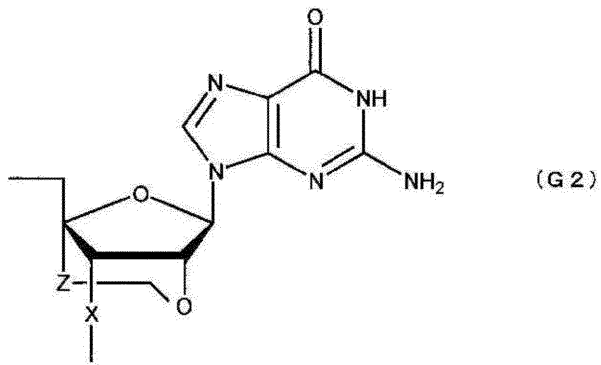
30

40

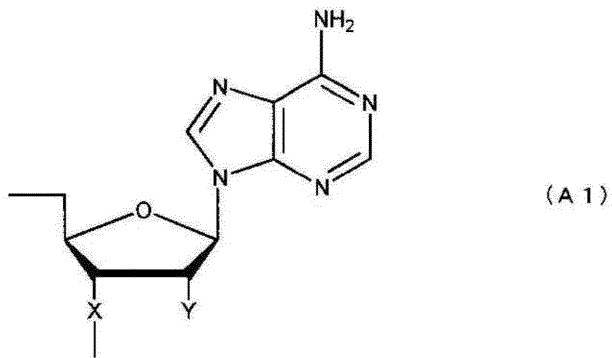
【化93】



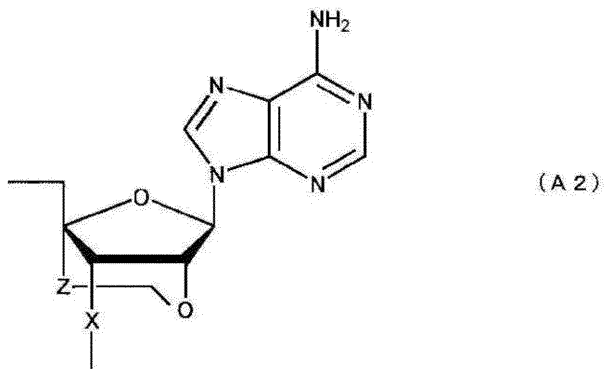
10



20



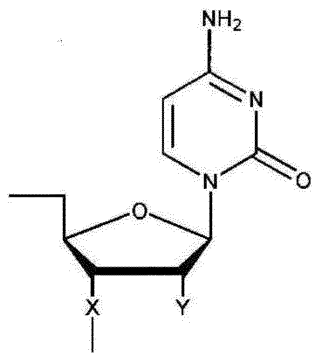
30



40

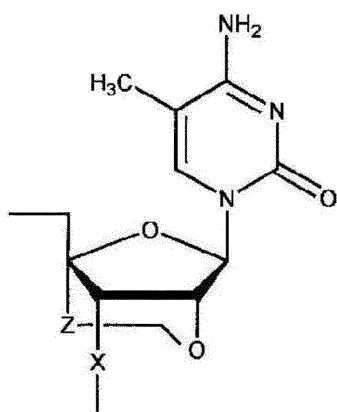
【0105】

【化 9 4】



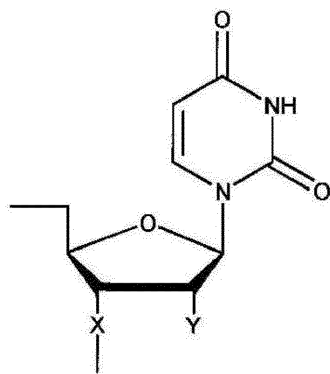
(C1)

10



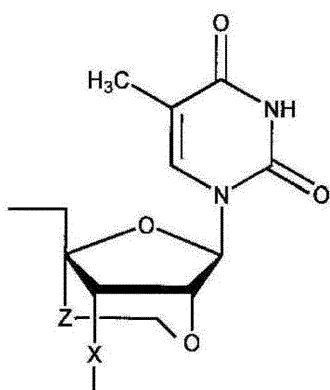
(C2)

20



(U1)

30



(T2)

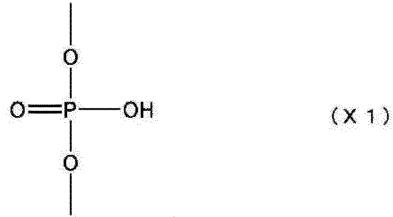
40

【 0 1 0 6】

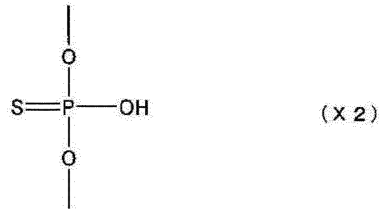
50

【化 9 5】

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

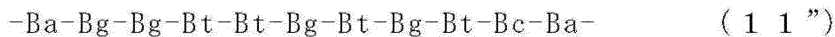


10



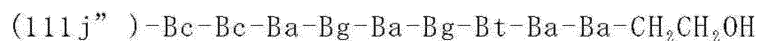
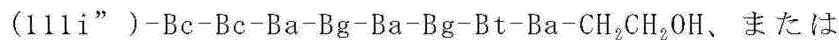
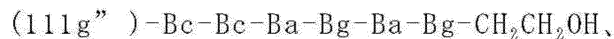
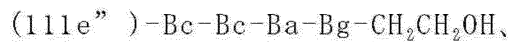
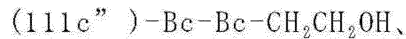
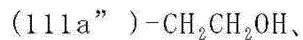
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 20

B_{M-1} は下記の式(11")で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B-1} は下記の(111a")～(111j")のいずれかで表される基であり、 30



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

【0107】

【化96】

ただし、式(XI")で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2"-0,4"-C-アルキレン基を有する。))

[37] 下記の一般式(XII")で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 B_{T^*12} は下記の(12a")~(12j")のいずれかで表される基であり、

(12a") D-

(12b") D-Bt-

(12c") D-Ba-Bt-

(12d") D-Bc-Ba-Bt-

(12e") D-Bc-Bc-Ba-Bt-

(12f") D-Ba-Bc-Bc-Ba-Bt-

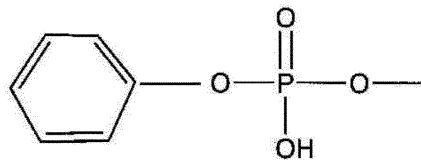
(12g") D-Bc-Ba-Bc-Bc-Ba-Bt-

(12h") D-Bc-Bc-Ba-Bc-Bc-Ba-Bt-

(12i") D-Bc-Bc-Bc-Ba-Bc-Bc-Ba-Bt-、または

(12j") D-Ba-Bc-Bc-Bc-Ba-Bc-Bc-Ba-Bt-

(式中、 B_g は下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、 B_a は下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、 B_c は下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、 B_t は下記の式(U1)または(T2)で表される基であり、DはHO-またはPh-であり、Ph-は



で表される基である。

【0108】

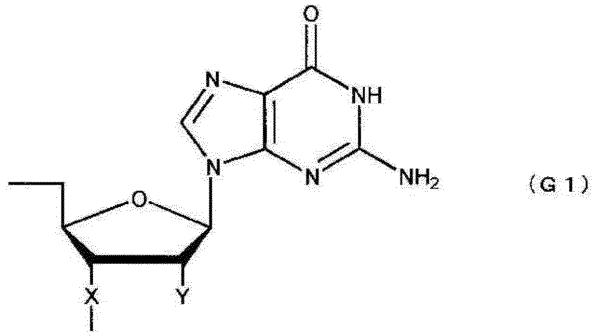
10

20

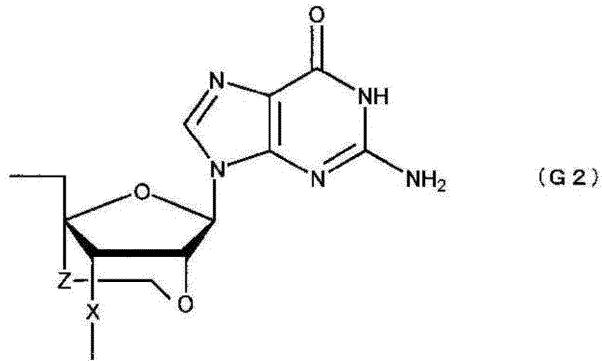
30

40

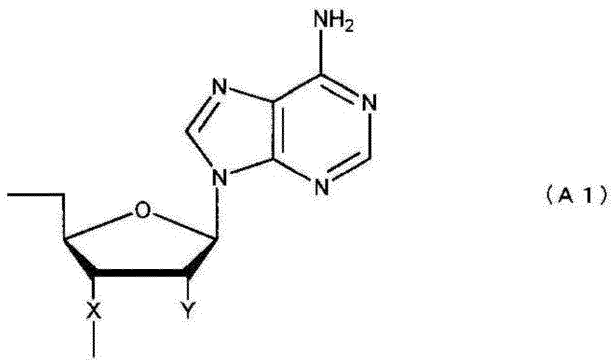
【化97】



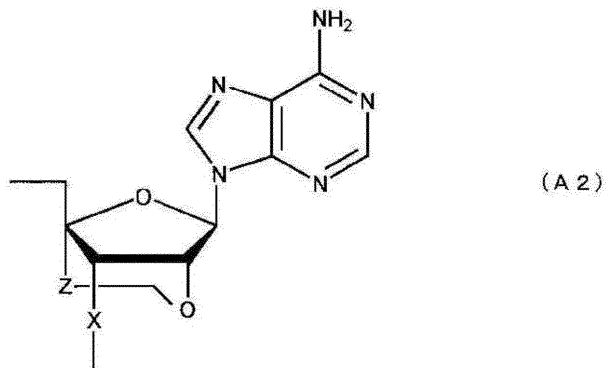
10



20



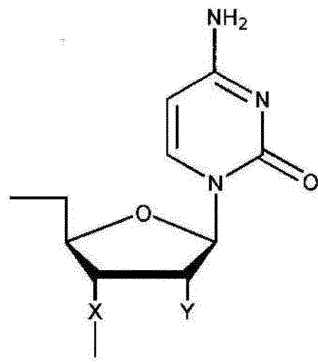
30



40

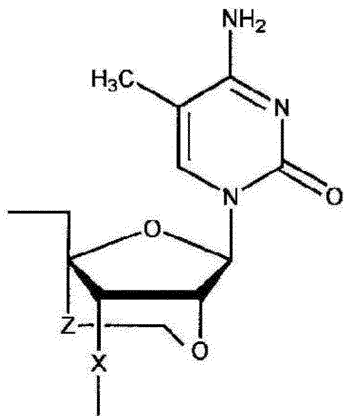
【0109】

【化 9 8】



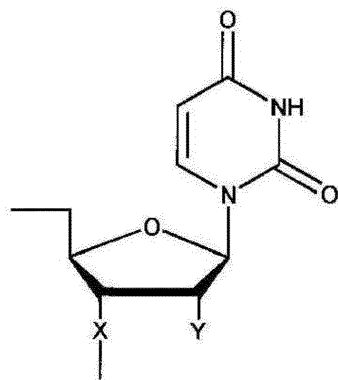
(C 1)

10



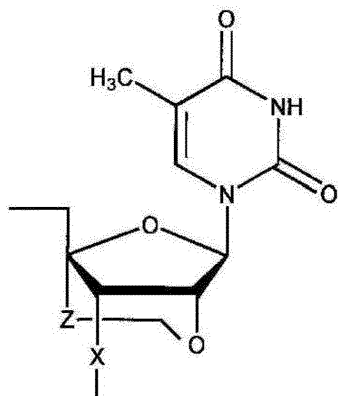
(C 2)

20



(U 1)

30



(T 2)

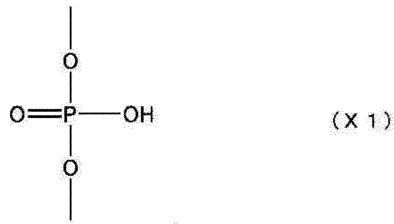
40

【 0 1 1 0 】

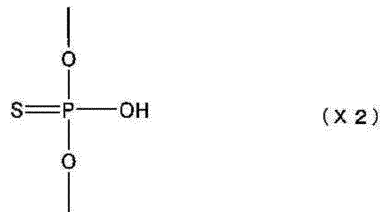
50

【化 9 9】

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

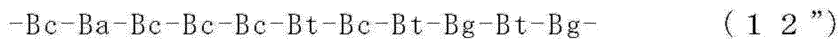


10



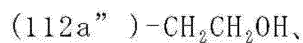
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 20

$B_{M^* 12}$ は下記の式(12'')で表される基であり、

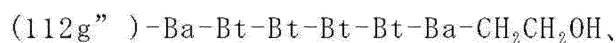
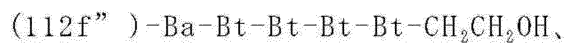
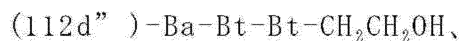
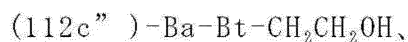


(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

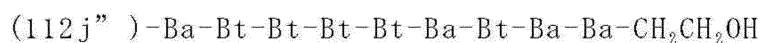
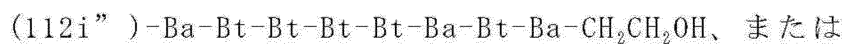
$B_{B^* 12}$ は下記の(112a'')～(112j'')のいずれかで表される基であり、



30



40



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

【0111】

【化100】

ただし、式(XII”)で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2”-0,4”-C-アルキレン基を有する。)

[38] 下記の一般式(XIII”)で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 B_{T^*13} は下記の(13a”)~(13k”)のいずれかで表される基であり、

(13a”) H0-

(13b”) H0-Bc-

(13c”) H0-Bt-Bc-

(13d”) H0-Bg-Bt-Bc-

(13e”) H0-Bg-Bg-Bt-Bc-

(13f”) H0-Ba-Bg-Bg-Bt-Bc-

(13g”) H0-Ba-Ba-Bg-Bg-Bt-Bc-

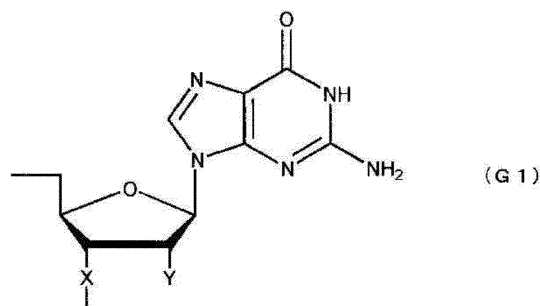
(13h”) H0-Bc-Ba-Ba-Bg-Bg-Bt-Bc-

(13i”) H0-Bt-Bc-Ba-Ba-Bg-Bg-Bt-Bc-

(13j”) H0-Bc-Bt-Bc-Ba-Ba-Bg-Bg-Bt-Bc-、または

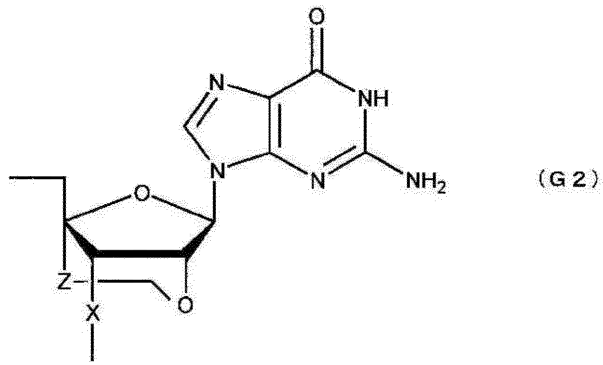
(13k”) H0-Bc-Bc-Bt-Bc-Ba-Ba-Bg-Bg-Bt-Bc-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。 30

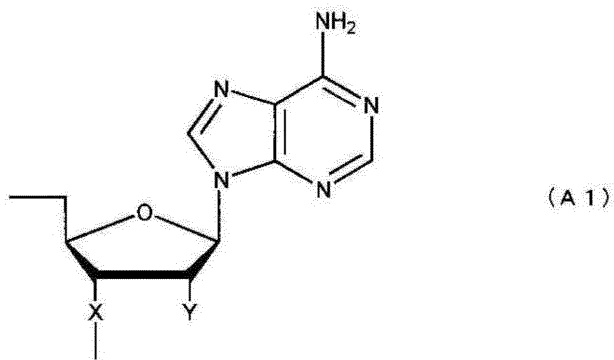


【0112】

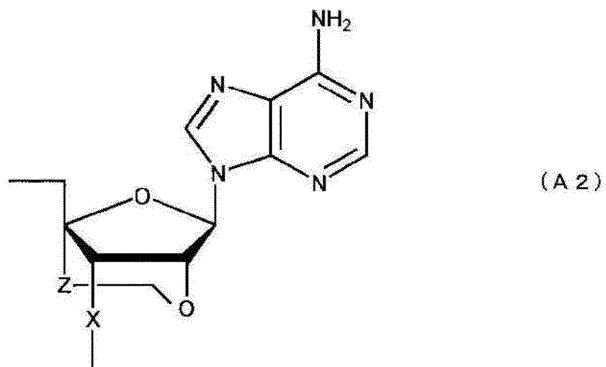
【化 1 0 1】



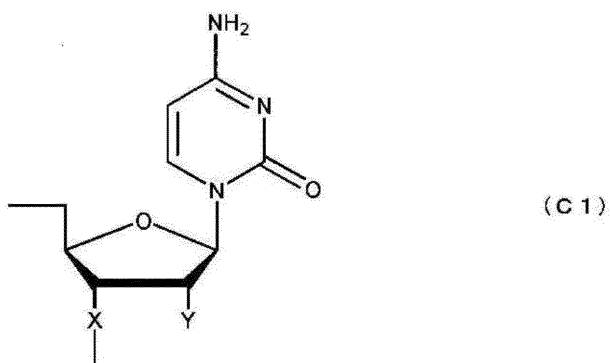
10



20



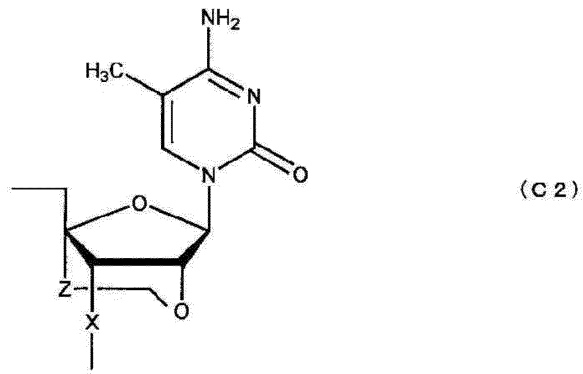
30



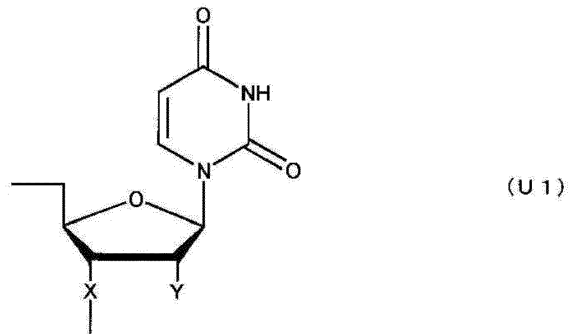
40

【 0 1 1 3】

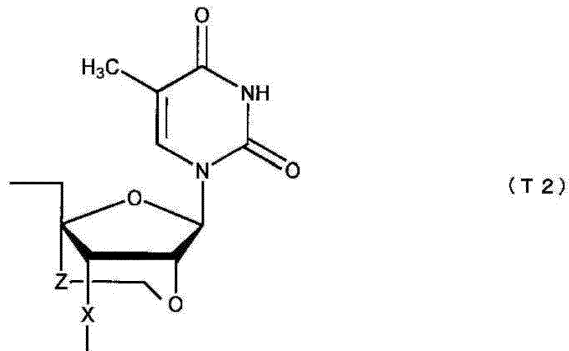
【化102】



10

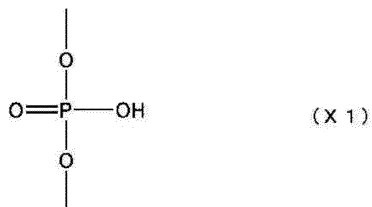


20



30

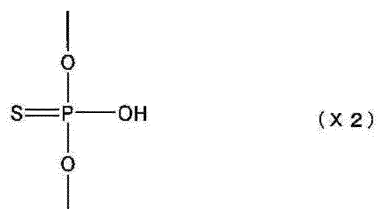
(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



40

【0114】

【化 1 0 3】



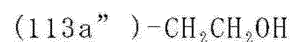
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 10

$B_{M^* 13}$ は下記の式(13")で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

$B_{B^* 13}$ は下記の(113a")で表される基であり、

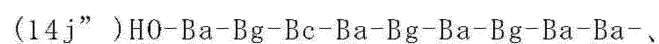
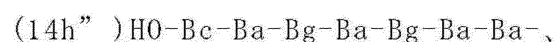
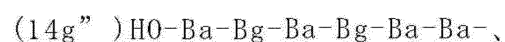
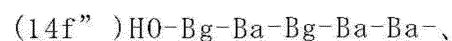
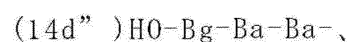
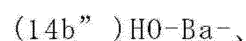


ただし、式(XIII")で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2"-O, 4"-C-アルキレン基を有する。) 20

[39] 下記の一般式(XIV")で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 $B_{T^* 14}$ は下記の(14a")～(14q")のいずれかで表される基であり、 30



【 0 1 1 5】

10

20

30

40

【化104】

(14k") HO-Ba-Ba-Bg-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-Ba-Ba-,

(14l") HO-Bc-Ba-Ba-Bg-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-Ba-Ba-,

(14m") HO-Bt-Bc-Ba-Ba-Bg-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-Ba-Ba-,

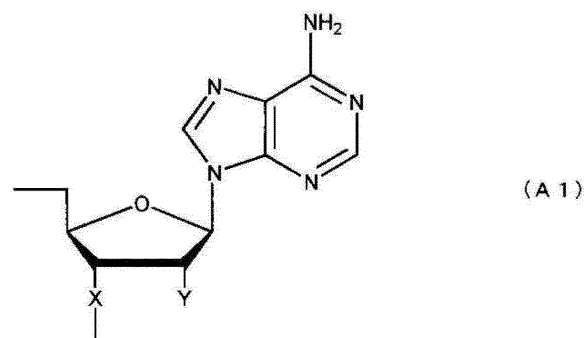
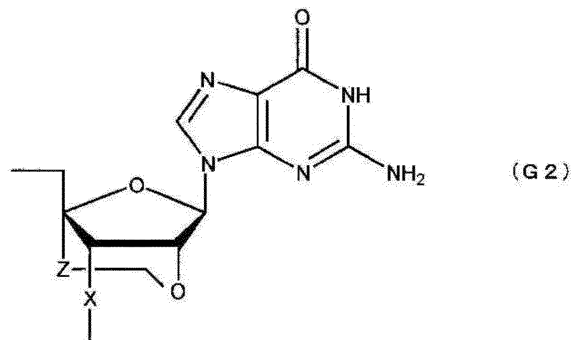
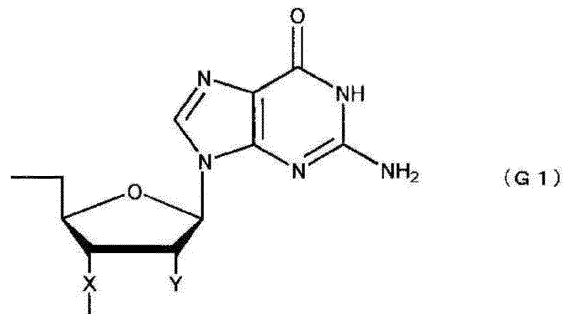
(14n") HO-Ba-Bt-Bc-Ba-Ba-Bg-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-Ba-Ba-,

(14o") HO-Bg-Ba-Bt-Bc-Ba-Ba-Bg-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-Ba-Ba-,

(14p") HO-Bt-Bg-Ba-Bt-Bc-Ba-Ba-Bg-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-Ba-Ba-, または

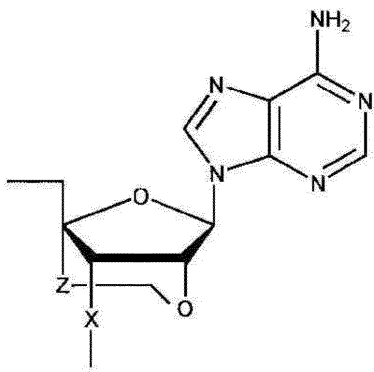
(14q") HO-Bt-Bt-Bg-Ba-Bt-Bc-Ba-Ba-Bg-Bc-Ba-Bg-Ba-Bg-Ba-Ba-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



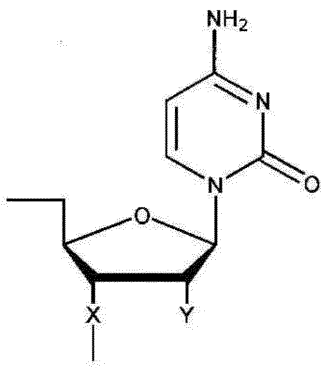
【0116】

【化105】



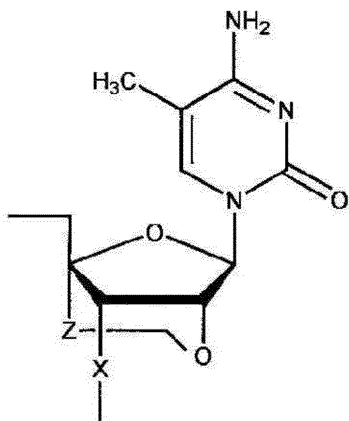
(A2)

10



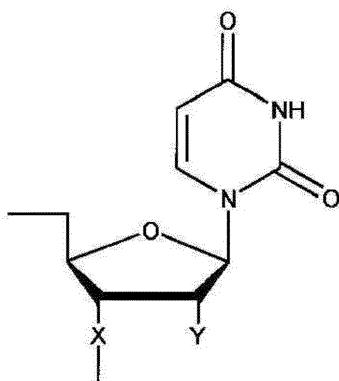
(C1)

20



(C2)

30



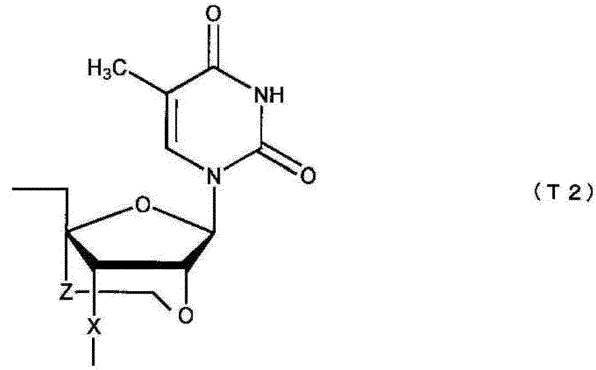
(U1)

40

【0117】

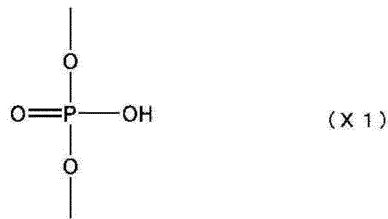
50

【化106】

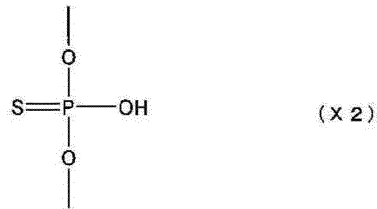


10

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



20



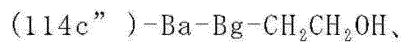
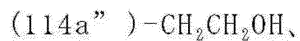
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 30

B_{M-14} は下記の式(14'')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B-14} は下記の(114a'')～(114d'')のいずれかで表される基であり、



40

【0118】

【化107】

(114e") -Ba-Bg-Bt-Bc-CH₂CH₂OH、(114f") -Ba-Bg-Bt-Bc-Bg-CH₂CH₂OH、(114g") -Ba-Bg-Bt-Bc-Bg-Bg-CH₂CH₂OH、(114h") -Ba-Bg-Bt-Bc-Bg-Bg-Bt-CH₂CH₂OH、(114i") -Ba-Bg-Bt-Bc-Bg-Bg-Bt-Ba-CH₂CH₂OH、(114j") -Ba-Bg-Bt-Bc-Bg-Bg-Bt-Ba-Ba-CH₂CH₂OH、

10

(114k") -Ba-Bg-Bt-Bc-Bg-Bg-Bt-Ba-Ba-Bg-CH₂CH₂OH、(114l") -Ba-Bg-Bt-Bc-Bg-Bg-Bt-Ba-Ba-Bg-Bt-CH₂CH₂OH、(114m") -Ba-Bg-Bt-Bc-Bg-Bg-Bt-Ba-Ba-Bg-Bt-Bt-CH₂CH₂OH、(114n") -Ba-Bg-Bt-Bc-Bg-Bg-Bt-Ba-Ba-Bg-Bt-Bt-Bc-CH₂CH₂OH、または(114o") -Ba-Bg-Bt-Bc-Bg-Bg-Bt-Ba-Ba-Bg-Bt-Bt-Bc-Bt-CH₂CH₂OH

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

20

ただし、式(XIV")で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2"-0,4"-C-アルキレン基を有する。)

[40] 下記的一般式(XV")で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、B_{T^{*}15}は下記の(15a")~(15j")のいずれかで表される基であり、

30

(15a") H0-

(15b") H0-Bt-

(15c") H0-Bc-Bt-

(15d") H0-Bt-Bc-Bt-

(15e") H0-Bt-Bt-Bc-Bt-

(15f") H0-Bt-Bt-Bt-Bc-Bt-

40

(15g") H0-Ba-Bt-Bt-Bt-Bc-Bt-

(15h") H0-Bc-Ba-Bt-Bt-Bt-Bc-Bt-

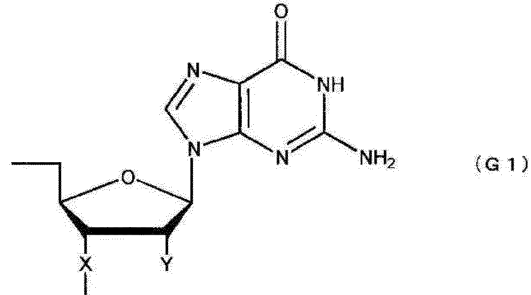
(15i") H0-Bg-Bc-Ba-Bt-Bt-Bt-Bc-Bt-、または

(15j") H0-Bg-Bg-Bc-Ba-Bt-Bt-Bt-Bc-Bt-

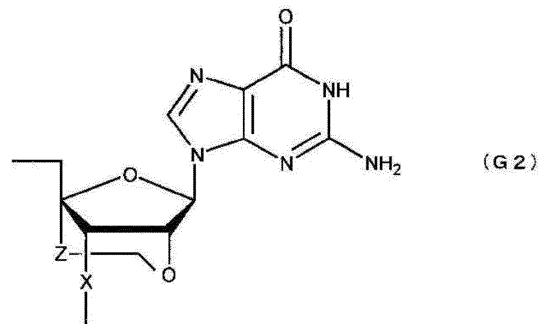
【0119】

【化108】

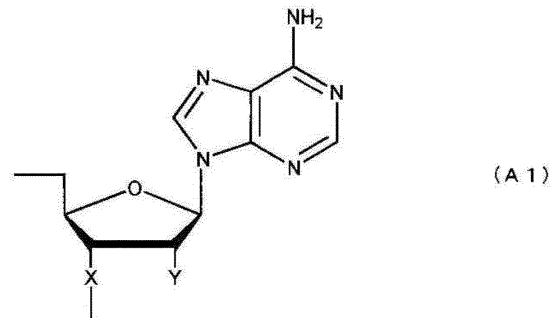
(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



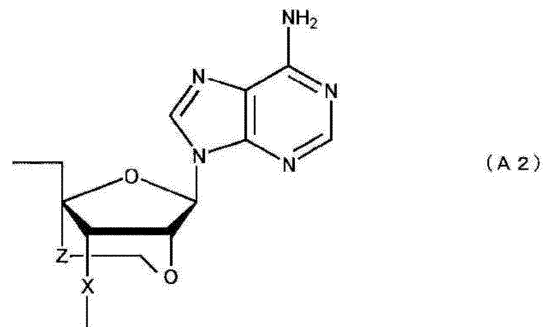
10



20



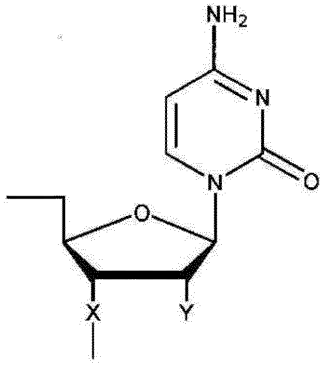
30



40

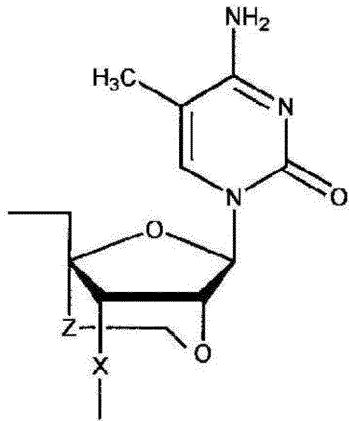
【0120】

【化109】



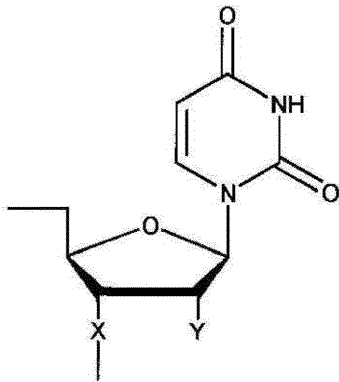
(C1)

10



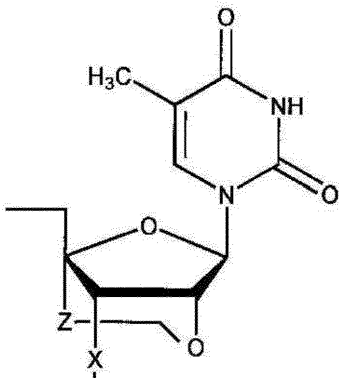
(C2)

20



(U1)

30



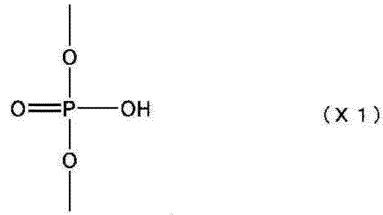
(T2)

40

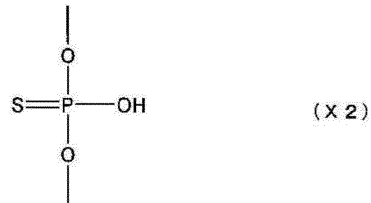
【0121】

【化 1 1 0】

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



10



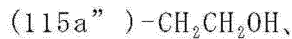
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 20

B_{M¹ 15}は下記の式(15'')で表される基であり、

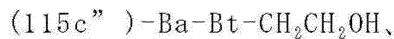


(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

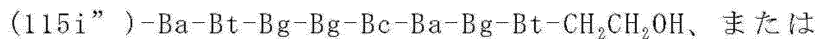
B_{B¹ 15}は下記の(115a'')～(115j'')のいずれかで表される基であり、



30



40



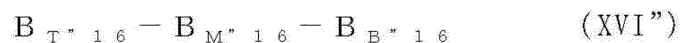
(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

【 0 1 2 2】

【化 1 1 1】

ただし、式(XV”)で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2”-O, 4”-C-アルキレン基を有する。)

[4 1] 下記の一般式(XVI”)で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 B_{T^*16} は下記の(16a”)~(16j”)のいずれかで表される基であり、

(16a”) H0-

(16b”) H0-Bg-

(16c”) H0-Bt-Bg-

(16d”) H0-Bg-Bt-Bg-

(16e”) H0-Bg-Bg-Bt-Bg-

(16f”) H0-Ba-Bg-Bg-Bt-Bg-

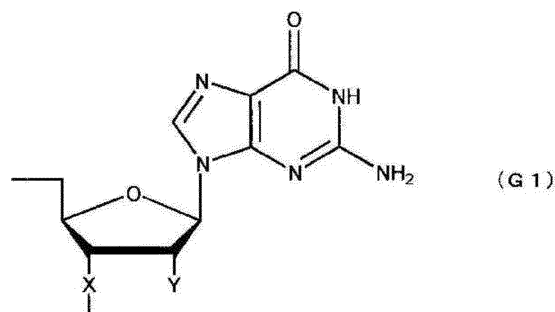
(16g”) H0-Ba-Ba-Bg-Bg-Bt-Bg-

(16h”) H0-Bg-Ba-Ba-Bg-Bg-Bt-Bg-

(16i”) H0-Bt-Bg-Ba-Ba-Bg-Bg-Bt-Bg-、または

(16j”) H0-Bc-Bt-Bg-Ba-Ba-Bg-Bg-Bt-Bg-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



【 0 1 2 3 】

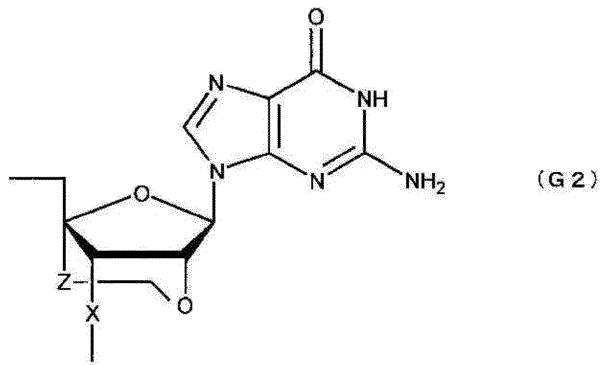
10

20

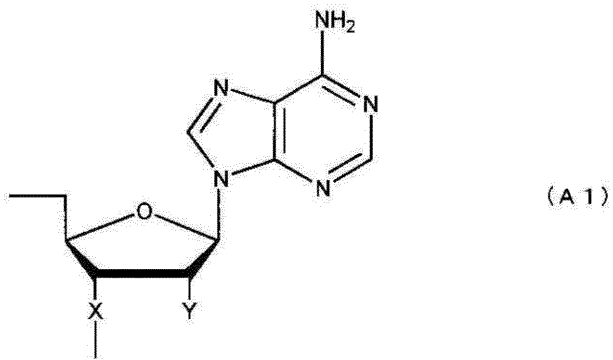
30

40

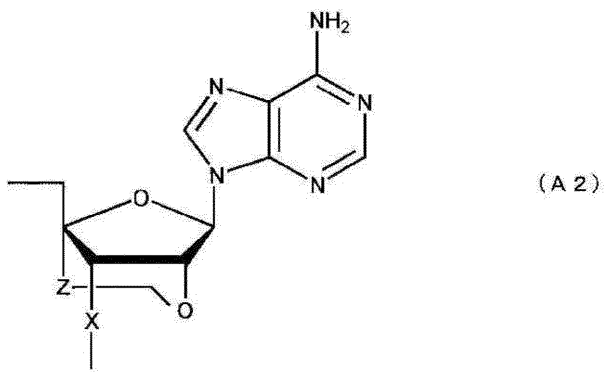
【化 1 1 2】



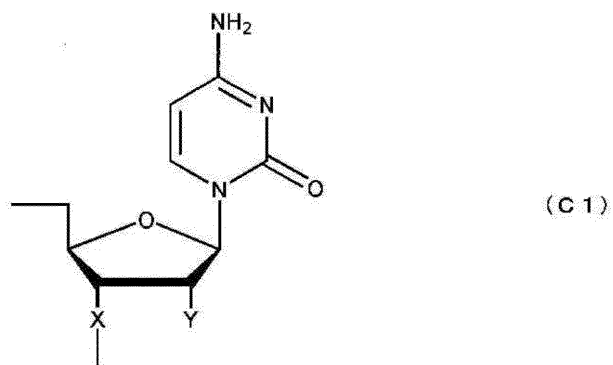
10



20



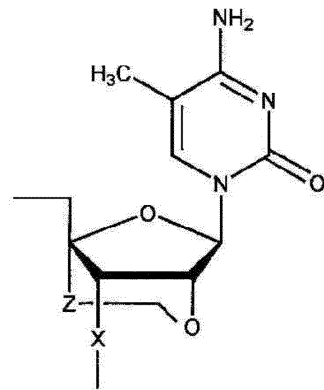
30



40

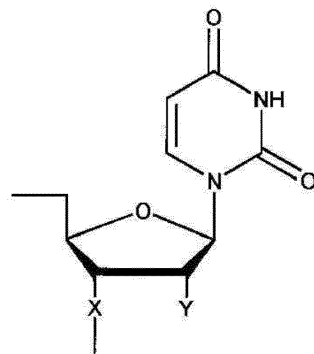
【 0 1 2 4】

【化 1 1 3】



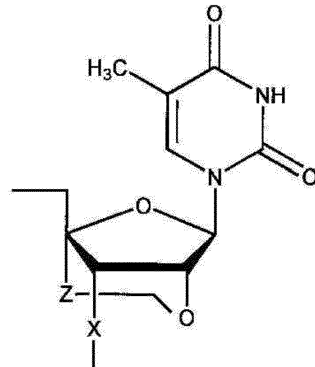
(C2)

10



(U1)

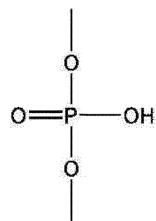
20



(T2)

30

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

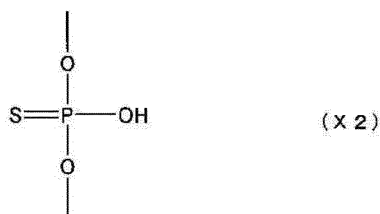


(X1)

40

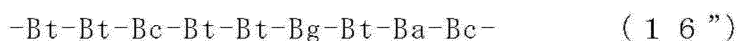
【 0 1 2 5】

【化 1 1 4】



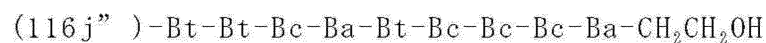
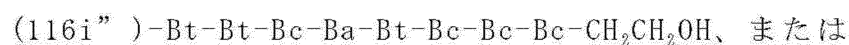
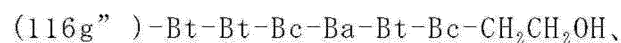
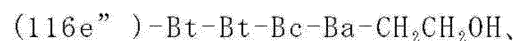
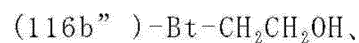
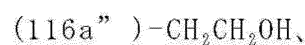
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 10

$B_{M^* 16}$ は下記の式(16")で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

$B_{B^* 16}$ は下記の(116a")～(116j")のいずれかで表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(XVI")で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2"-O, 4"-C-アルキレン基を有する。) 20

[42] 下記の一般式(XVII")で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。 40



(式中、 $B_{T^* 17}$ は下記の(17a")～(17j")のいずれかで表される基であり、

【0 1 2 6】

【化 1 1 5】

(17a") H0-

(17b") H0-Bt-

(17c") H0-Bt-Bt-

(17d") H0-Bg-Bt-Bt-

(17e") H0-Bg-Bg-Bt-Bt-

(17f") H0-Bc-Bg-Bg-Bt-Bt-

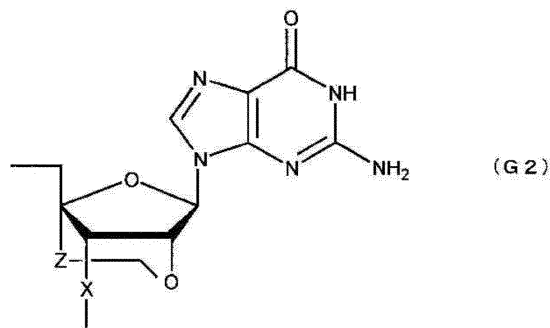
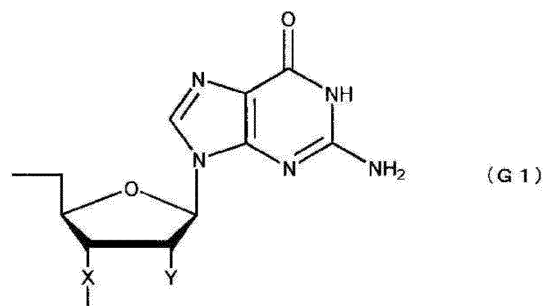
(17g") H0-Bc-Bc-Bg-Bg-Bt-Bt-

(17h") H0-Bt-Bc-Bc-Bg-Bg-Bt-Bt-

(17i") H0-Bc-Bt-Bc-Bc-Bg-Bg-Bt-Bt-、または

(17j") H0-Bc-Bc-Bt-Bc-Bc-Bg-Bg-Bt-Bt-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



【 0 1 2 7 】

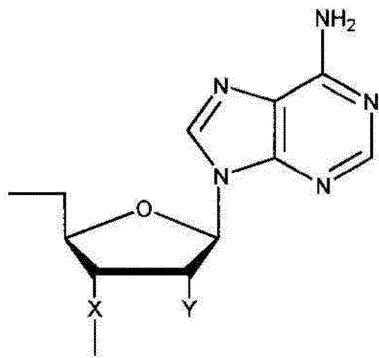
10

20

30

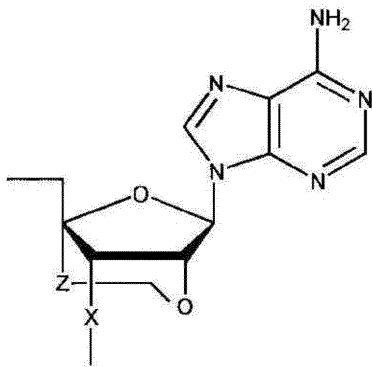
40

【化 1 1 6】



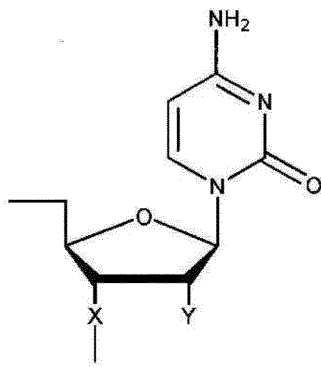
(A 1)

10



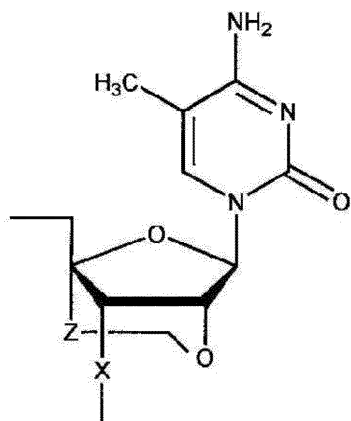
(A 2)

20



(C 1)

30

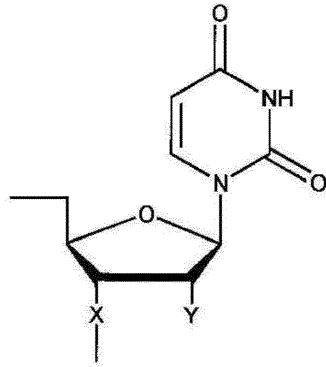


(C 2)

40

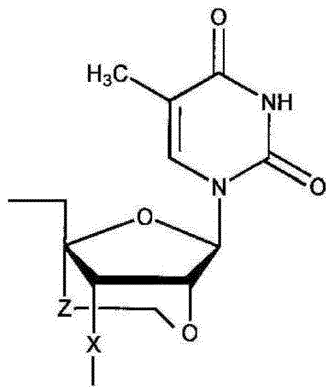
【 0 1 2 8 】

【化 1 1 7】



(U1)

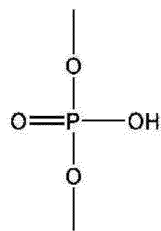
10



(T2)

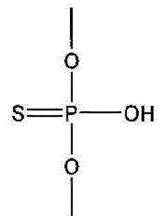
20

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



(X1)

30



(X2)

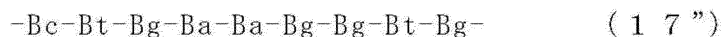
40

Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

B_{M-17}は下記の式(17")で表される基であり、

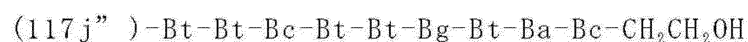
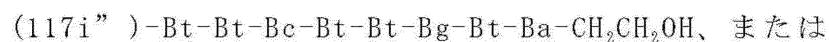
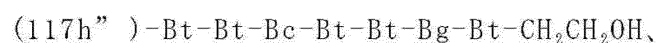
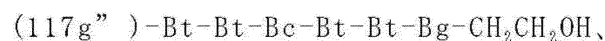
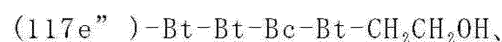
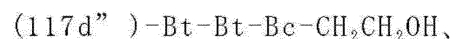
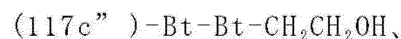
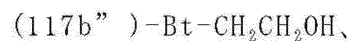
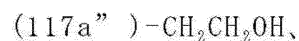
【0129】

【化 1 1 8】



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

$B_{B'17}$ は下記の(117a'')～(117j'')のいずれかで表される基であり、



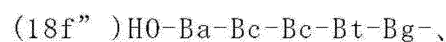
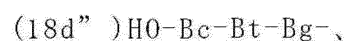
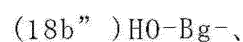
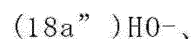
(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(XVII'')で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2''-0,4''-C-アルキレン基を有する。)

[43] 下記の一般式(XVIII'')で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 $B_{T'18}$ は下記の(18a'')～(18j'')のいずれかで表される基であり、



【0 1 3 0】

10

20

30

40

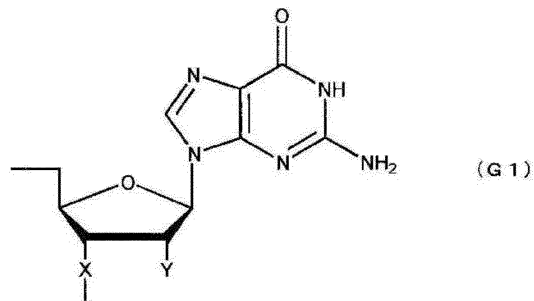
【化 1 1 9】

(18i”)H0-Ba-Ba-Bg-Ba-Bc-Bc-Bt-Bg-、または

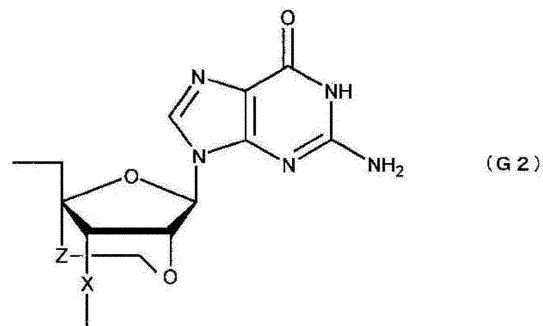
(18j”)H0-Bt-Ba-Ba-Bg-Ba-Bc-Bc-Bt-Bg-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。

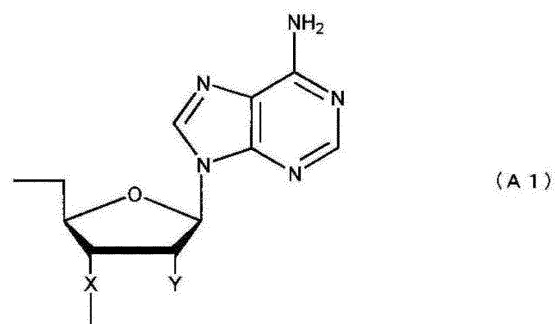
10



20

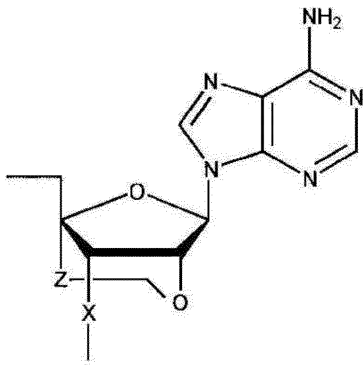


30



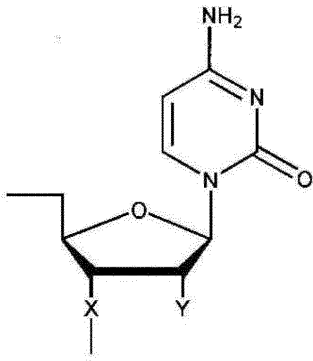
【 0 1 3 1】

【化 1 2 0】



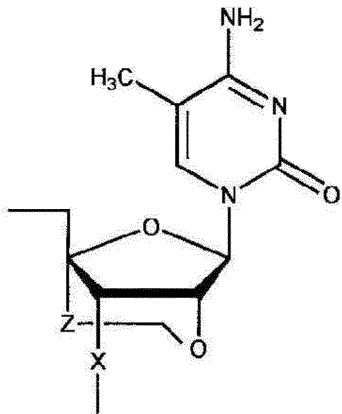
(A 2)

10



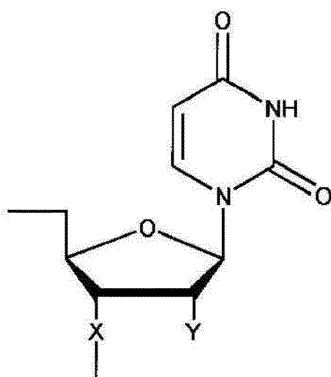
(C 1)

20



(C 2)

30



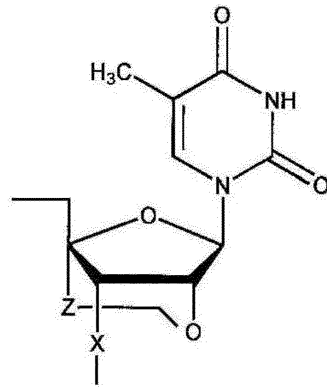
(U 1)

40

【 0 1 3 2 】

50

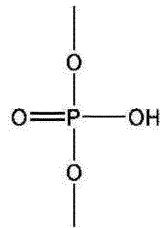
【化 1 2 1】



(T2)

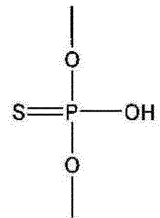
10

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



(X1)

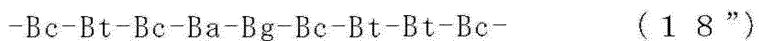
20



(X2)

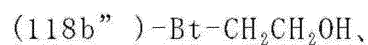
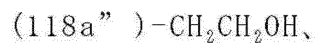
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 30

B_{M-18} は下記の式(18'')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B-18} は下記の(118a'')～(118j'')のいずれかで表される基であり、 40



【0 1 3 3】

【化 1 2 2】

(118e")-Bt-Bt-Bc-Bc-CH₂CH₂OH、

(118f")-Bt-Bt-Bc-Bc-Bt-CH₂CH₂OH、

(118g")-Bt-Bt-Bc-Bc-Bt-Bt-CH₂CH₂OH、

(118h")-Bt-Bt-Bc-Bc-Bt-Bt-Ba-CH₂CH₂OH、

(118i")-Bt-Bt-Bc-Bc-Bt-Bt-Ba-Bg-CH₂CH₂OH、または

(118j")-Bt-Bt-Bc-Bc-Bt-Bt-Ba-Bg-Bc-CH₂CH₂OH

10

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(XVIII")で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2" -0,4" -C-アルキレン基を有する。)

[4 4] 下記的一般式(XIX")で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



20

(式中、B_{T*19} は下記の(19a")～(19j")のいずれかで表される基であり、

(19a")HO-

(19b")HO-Bc-

(19c")HO-Bg-Bc-

(19d")HO-Ba-Bg-Bc-

(19e")HO-Bt-Ba-Bg-Bc-

30

(19f")HO-Bt-Bt-Ba-Bg-Bc-

(19g")HO-Bc-Bt-Bt-Ba-Bg-Bc-

(19h")HO-Bc-Bc-Bt-Bt-Ba-Bg-Bc-

(19i")HO-Bt-Bc-Bc-Bt-Bt-Ba-Bg-Bc-、または

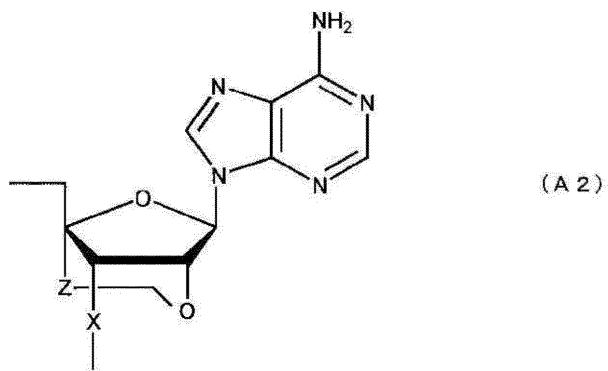
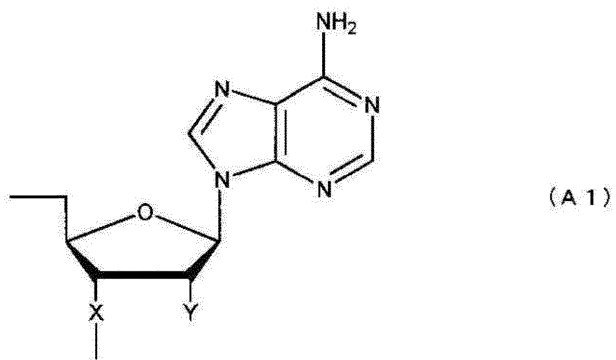
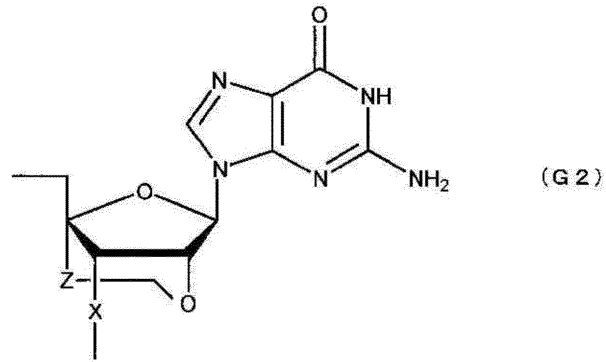
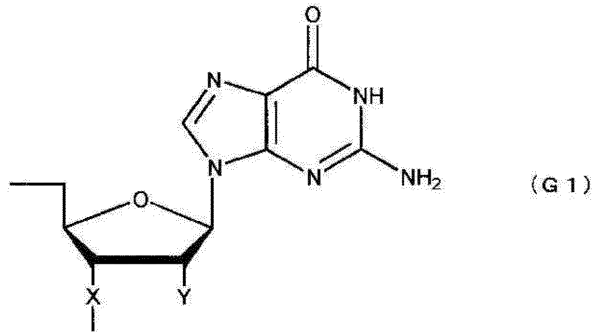
(19j")HO-Bt-Bt-Bc-Bc-Bt-Bt-Ba-Bg-Bc-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。

40

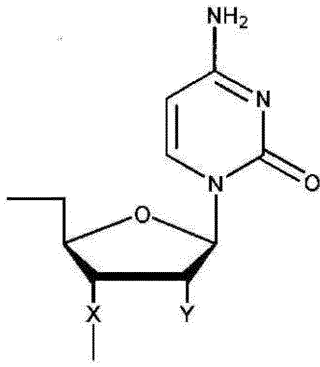
【 0 1 3 4 】

【化 1 2 3】



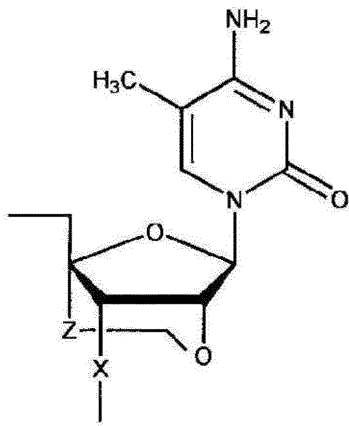
【 0 1 3 5】

【化 1 2 4】



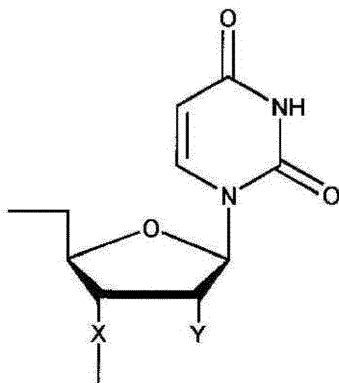
(C 1)

10



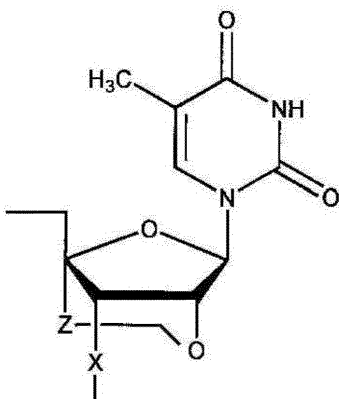
(C 2)

20



(U 1)

30



(T 2)

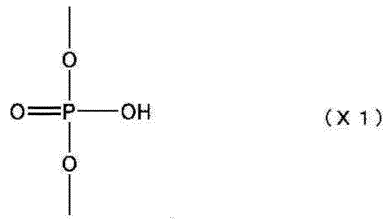
40

【 0 1 3 6】

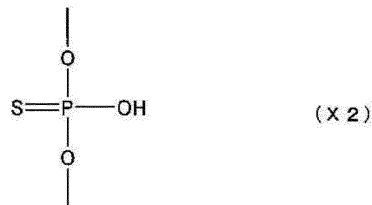
50

【化 1 2 5】

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

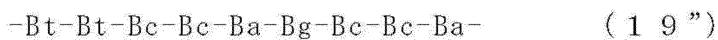


10



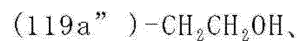
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 20

B_{M-19} は下記の式(19'')で表される基であり、

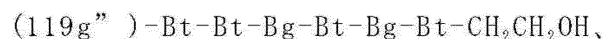
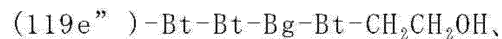
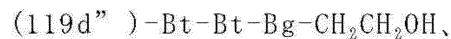
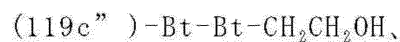


(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

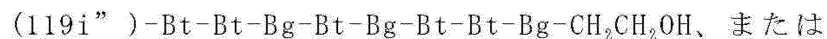
B_{B-19} は下記の(119a'')～(119j'')のいずれかで表される基であり、



30



40



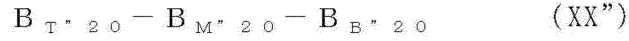
(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

【0 1 3 7】

【化 1 2 6】

ただし、式(XIX")で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2"-0,4"-C-アルキレン基を有する。)

[45] 下記的一般式(XX")で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。



(式中、 B_{T^*20} は下記の(20a")~(20j")のいずれかで表される基であり、

(20a") H0-

(20b") H0-Bc-

(20c") H0-Bt-Bc-

(20d") H0-Bt-Bt-Bc-

(20e") H0-Bc-Bt-Bt-Bc-

(20f") H0-Bg-Bc-Bt-Bt-Bc-

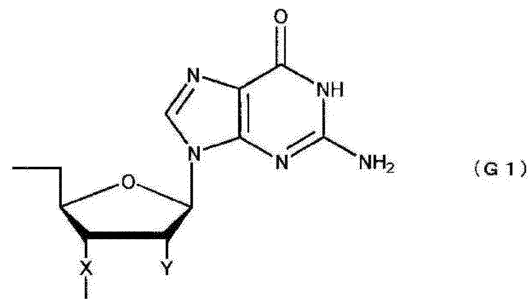
(20g") H0-Ba-Bg-Bc-Bt-Bt-Bc-

(20h") H0-Bc-Ba-Bg-Bc-Bt-Bt-Bc-

(20i") H0-Bt-Bc-Ba-Bg-Bc-Bt-Bt-Bc-、または

(20j") H0-Bc-Bt-Bc-Ba-Bg-Bc-Bt-Bt-Bc-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。



【0 1 3 8】

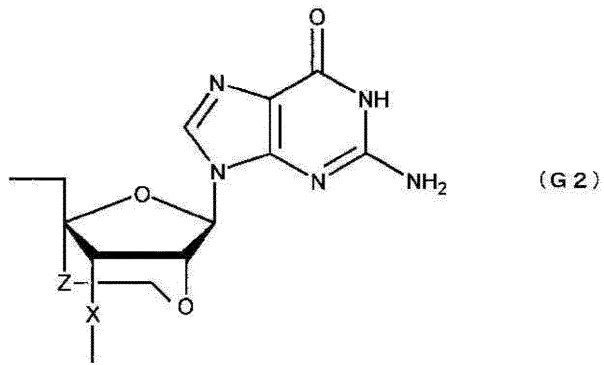
10

20

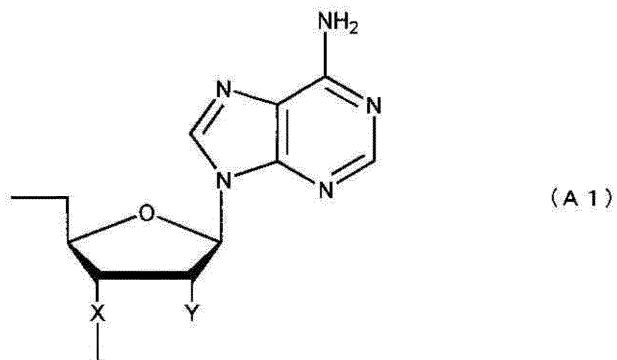
30

40

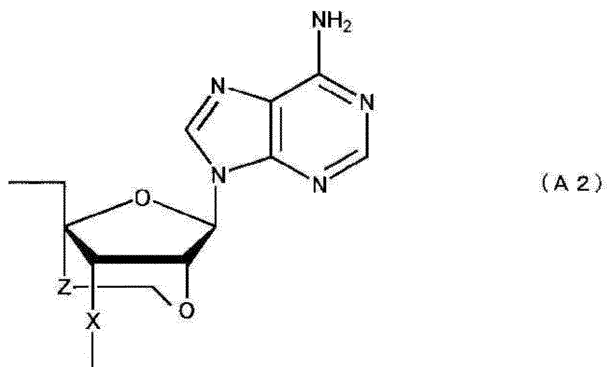
【化 1 2 7】



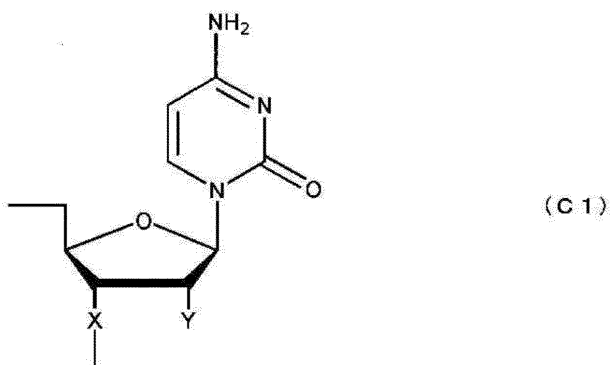
10



20



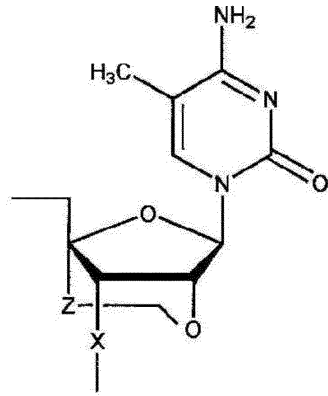
30



40

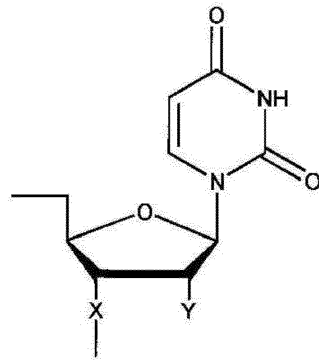
【 0 1 3 9 】

【化128】



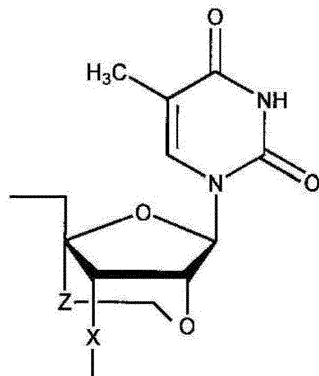
(C2)

10



(U1)

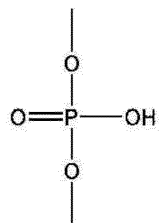
20



(T2)

30

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

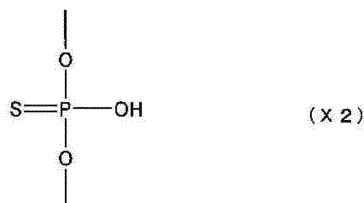


(X1)

40

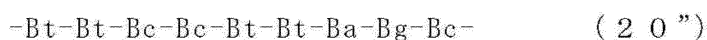
【0140】

【化 1 2 9】



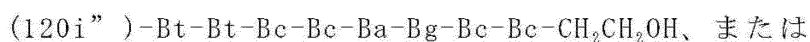
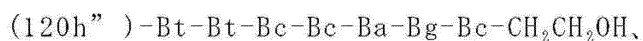
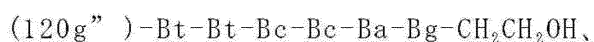
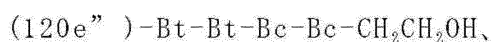
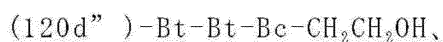
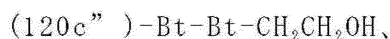
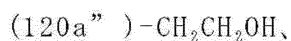
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 10

B_{M*20}は下記の式(20")で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

B_{B*20}は下記の(120a")～(120j")のいずれかで表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(XX")で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2"-0,4"-C-アルキレン基を有する。) 30

[46] 下記の一般式(XXI")で表される化合物または薬理学上許容されるその塩。 40



(式中、B_{T*21}は下記の(21a")～(21e")のいずれかで表される基であり、

【0 1 4 1】

【化130】

(21a") H0-

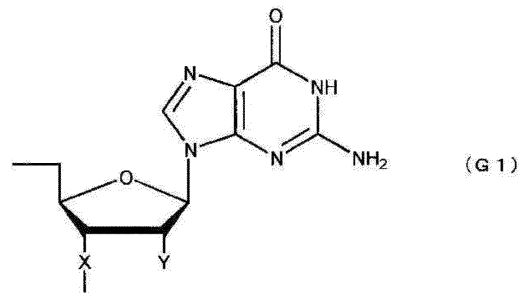
(21b") H0-Ba-

(21c") H0-Bc-Ba-

(21d") H0-Bt-Bc-Ba-、または

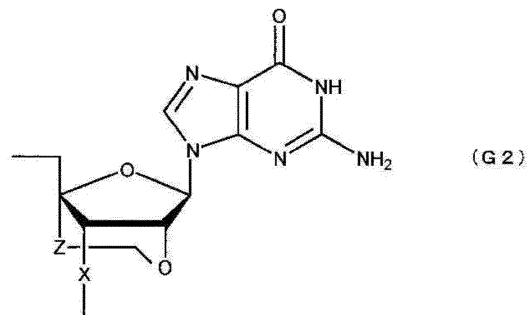
(21e") H0-Bc-Bt-Bc-Ba-

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で表される基であり、Btは下記の式(U1)または(T2)で表される基である。

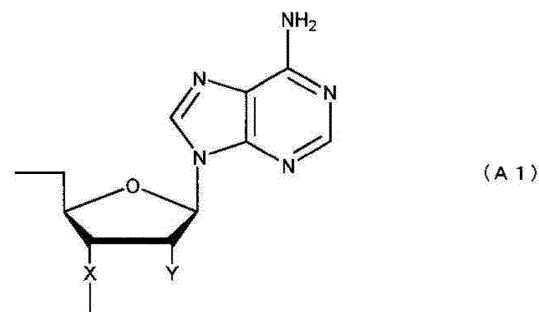


10

20



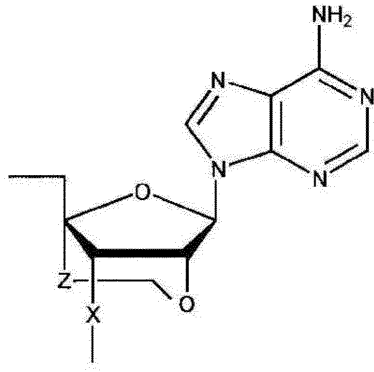
30



40

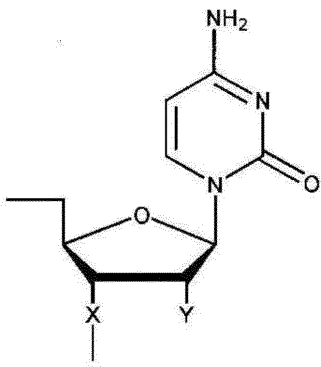
【0142】

【化 1 3 1】



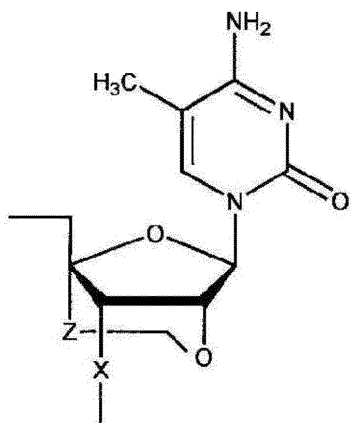
(A 2)

10



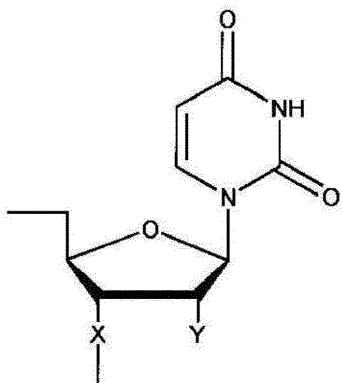
(C 1)

20



(C 2)

30

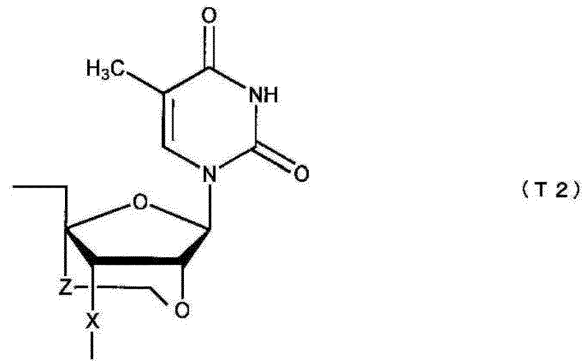


(U 1)

40

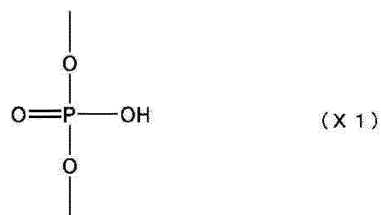
【 0 1 4 3 】

【化 1 3 2】

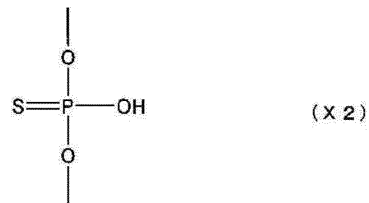


10

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



20



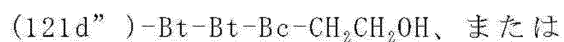
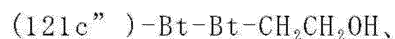
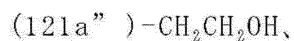
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 30

$B_{M \cdot 21}$ は下記の式(21'')で表される基であり、



(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

$B_{B \cdot 21}$ は下記の(121a'')～(121e'')のいずれかで表される基であり、



40

【0 1 4 4】

【化 1 3 3】

(121e^{''}) -Bt-Bt-Bc-Bc-CH₂CH₂OH

(式中、Bg、Ba、BtおよびBcは、上記の定義通りである。)

ただし、式(XXI^{''})で表される化合物を構成するヌクレオシドのうちの少なくとも一つは2^{''}-0,4^{''}-C-アルキレン基を有する。)

[47] 下記の(i^{''})~(xlix^{''})からなる群より選択される[26]~[46]のいずれかに記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

10

(i^{''}) 下記の式(i^{''})で表される化合物、

HO·Bg·Ba·Ba·Ba·Ba·Bc·Bg·Bc·Bc·Bg·Bc·Bc·Ba·Bt·Bt·Bt·Bc·Bt·CH₂CH₂OH
(i^{''})

(ii^{''}) 下記の式(ii^{''})で表される化合物、

HO·Bc·Bt·Bg·Bt·Bt·Ba·Bg·Bc·Bc·Ba·Bc·Bt·Bg·Ba·Bt·Bt·Ba·Ba·CH₂CH₂OH
(ii^{''})

20

(iii^{''}) 下記の式(iii^{''})で表される化合物、

HO·Bt·Bg·Ba·Bg·Ba·Ba·Ba·Bc·Bt·Bg·Bt·Bt·Bc·Ba·Bg·Bc·Bt·Bt·CH₂CH₂OH
(iii^{''})

(iv^{''}) 下記の式(iv^{''})で表される化合物、

HO·Bc·Ba·Bg·Bg·Ba·Ba·Bt·Bt·Bt·Bg·Bt·Bg·Bt·Bc·Bt·Bt·Bt·Bc-CH₂CH₂OH
(iv^{''})

30

(v^{''}) 下記の式(v^{''})で表される化合物、

HO·Bg·Bt·Ba·Bt·Bt·Bt·Ba·Bg·Bc·Ba·Bt·Bg·Bt·Bt·Bc·Bc·Bc·Ba·CH₂CH₂OH
(v^{''})

(vi^{''}) 下記の式(vi^{''})で表される化合物、

HO·Ba·Bg·Bc·Ba·Bt·Bg·Bt·Bt·Bc·Bc·Bc·Ba·Ba·Bt·Bt·Bc·Bt·Bc·CH₂CH₂OH
(vi^{''})

40

(vii^{''}) 下記の式(vii^{''})で表される化合物、

HO·Bg·Bc·Bc·Bg·Bc·Bc·Ba·Bt·Bt·Bt·Bc·Bt·Bc·Ba·Ba·Bc·Ba·Bg·CH₂CH₂OH
(vii^{''})

(viii^{''}) 下記の式(viii^{''})で表される化合物、

HO·Bc·Ba·Bt·Ba·Ba·Bt·Bg·Ba·Ba·Ba·Ba·Bc·Bg·Bc·Bc·Bg·Bc·Bc·CH₂CH₂OH

【0 1 4 5】

【化 1 3 4】

(viii")

(ix") 下記の式 (ix") で表される化合物、



(ix")

(x") 下記の式 (x") で表される化合物、



(x")

10

(xi") 下記の式 (xi") で表される化合物、



(xi")

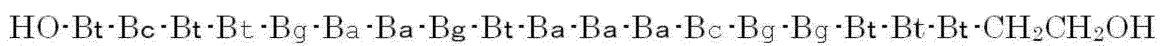
(xii") 下記の式 (xii") で表される化合物、



(xii")

20

(xiii") 下記の式 (xiii") で表される化合物、



(xiii")

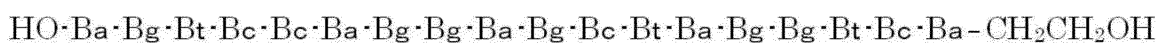
(xiv") 下記の式 (xiv") で表される化合物、



(xiv")

30

(xv") 下記の式 (xv") で表される化合物、



(xv")

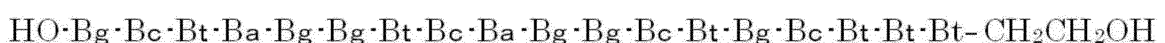
(xvi") 下記の式 (xvi") で表される化合物、



(xvi")

40

(xvii") 下記の式 (xvii") で表される化合物、



(xvii")

(xviii") 下記の式 (xviii") で表される化合物、

【 0 1 4 6 】

【化 1 3 5】

HO·Bg·Bc·Ba·Bg·Bc·Bc·Bt·Bc·Bt·Bc·Bg·Bc·Bt·Bc·Ba·Bc·Bt·Bc-CH₂CH₂OH
(xviii")

(xix") 下記の式 (xix") で表される化合物、

HO·Bt·Bc·Bt·Bt·Bc·Bc·Ba·Ba·Ba·Bg·Bc·Ba·Bg·Bc·Bc·Bt·Bc·Bt-CH₂CH₂OH
(xix")

(xx") 下記の式 (xx") で表される化合物、

HO·Bt·Bg·Bc·Ba·Bg·Bt·Ba·Ba·Bt·Bc·Bt·Ba·Bt·Bg·Ba·Bg·Bt·Bt-CH₂CH₂OH
(xx")

10

(xxi") 下記の式 (xxi") で表される化合物、

HO·Bg·Bt·Bt·Bt·Bc·Ba·Bg·Bc·Bt·Bt·Bc·Bt·Bg·Bt·Ba·Ba·Bg·Bc-CH₂CH₂OH
(xxi")

(xxii") 下記の式 (xxii") で表される化合物、

HO·Bt·Bg·Bt·Ba·Bg·Bg·Ba·Bc·Ba·Bt·Bt·Bg·Bg·Bc·Ba·Bg·Bt·Bt-CH₂CH₂OH
(xxii")

20

(xxiii") 下記の式 (xxiii") で表される化合物、

HO·Bt·Bc·Bc·Bt·Bt·Ba·Bc·Bg·Bg·Bg·Bt·Ba·Bg·Bc·Ba·Bt·Bc·Bc-CH₂CH₂O
H (xxiii")

(xxiv") 下記の式 (xxiv") で表される化合物、

HO·Ba·Bg·Bc·Bt·Bc·Bt·Bt·Bt·Ba·Bc·Bt·Bc·Bc·Bc·Bt·Bt·Bg-CH₂CH₂OH
(xxiv")

30

(xxv") 下記の式 (xxv") で表される化合物、

HO·Bc·Bc·Ba·Bt·Bt·Bg·Bt·Bt·Bt·Bc·Ba·Bt·Bc·Ba·Bg·Bc·Bt·Bc-CH₂CH₂OH
(xxv")

(xxvi") 下記の式 (xxvi") で表される化合物、

HO·Bc·Bt·Ba·Bt·Bg·Ba·Bg·Bt·Bt·Bt·Bc·Bt·Bt·Bc·Bc·Ba·Ba·Ba-CH₂CH₂OH
(xxvi")

40

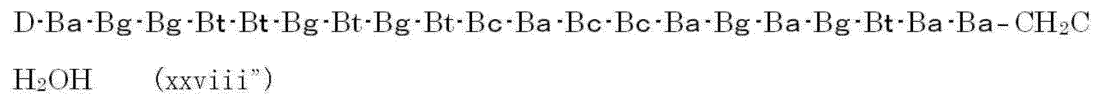
(xxvii") 下記の式 (xxvii") で表される化合物、

D·Bt·Bg·Bt·Bg·Bt·Bc·Ba·Bc·Bc·Ba·Bg·Ba·Bg·Bt·Ba·Ba·Bc·Ba·Bg·Bt-CH₂C
H₂OH (xxvii")

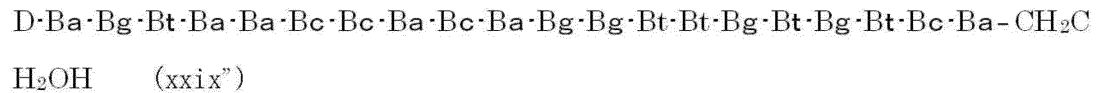
【 0 1 4 7 】

【化 1 3 6】

(xxviii") 下記の式 (xxviii") で表される化合物、

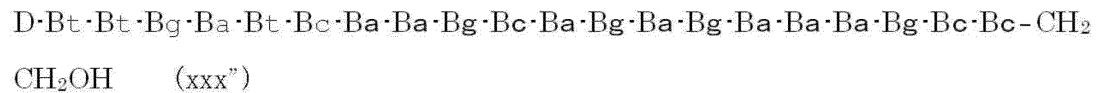


(xxix") 下記の式 (xxix") で表される化合物、

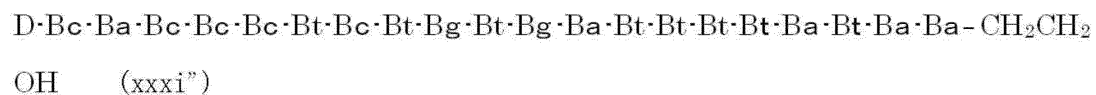


10

(xxx") 下記の式 (xxx") で表される化合物、

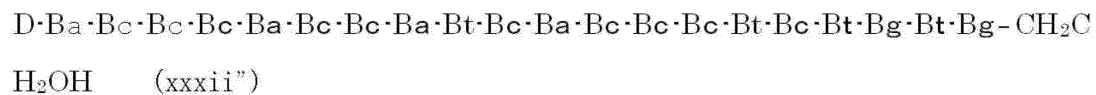


(xxxi") 下記の式 (xxxi") で表される化合物、

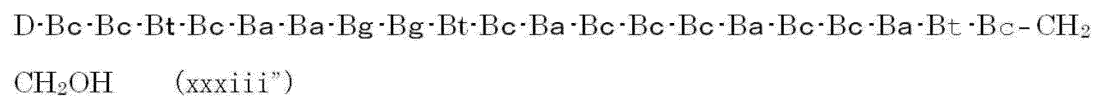


20

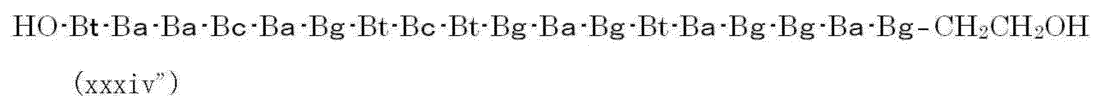
(xxxii") 下記の式 (xxxii") で表される化合物、



(xxxiii") 下記の式 (xxxiii") で表される化合物、

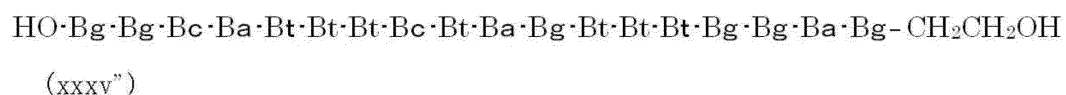


(xxxiv") 下記の式 (xxxiv") で表される化合物、

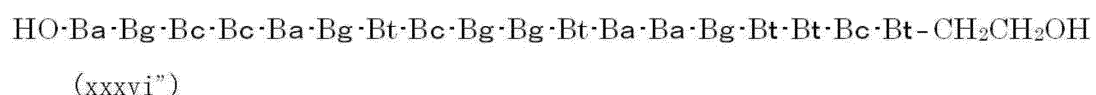


30

(xxxv") 下記の式 (xxxv") で表される化合物、



(xxxvi") 下記の式 (xxxvi") で表される化合物、



40

(xxxvii") 下記の式 (xxxvii") で表される化合物、



【 0 1 4 8 】

【化 1 3 7】

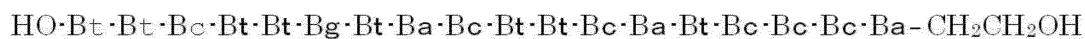
(xxxvii")

(xxxviii") 下記の式 (xxxviii") で表される化合物、



(xxxviii")

(xxxix") 下記の式 (xxxix") で表される化合物、



(xxxix")

10

(xl") 下記の式 (xl") で表される化合物、



(xl")

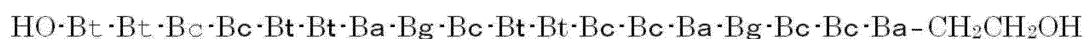
(xli") 下記の式 (xli") で表される化合物、



(xli")

20

(xlii") 下記の式 (xlii") で表される化合物、



(xlii")

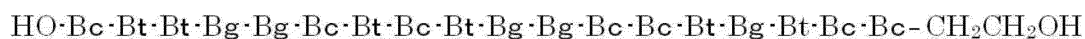
(xliii") 下記の式 (xliii") で表される化合物、



(xliii")

30

(xliv") 下記の式 (xliv") で表される化合物、



(xliv")

(xlv") 下記の式 (xlv") で表される化合物、



(xlv")

(xlvi") 下記の式 (xlvi") で表される化合物、



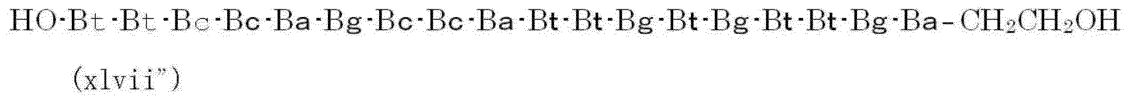
(xlvi")

40

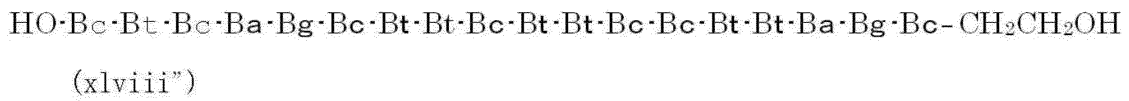
(xlvii") 下記の式 (xlvii") で表される化合物、

【 0 1 4 9 】

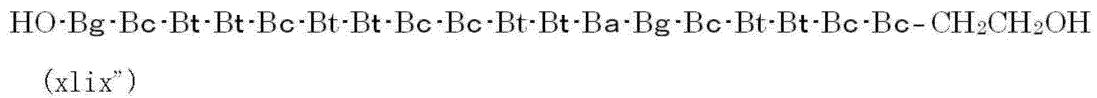
【化138】



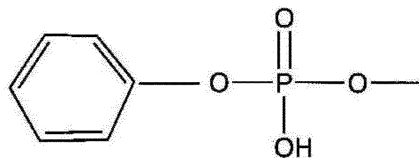
(xlviii") 下記の式 (xlviii") で表される化合物、および



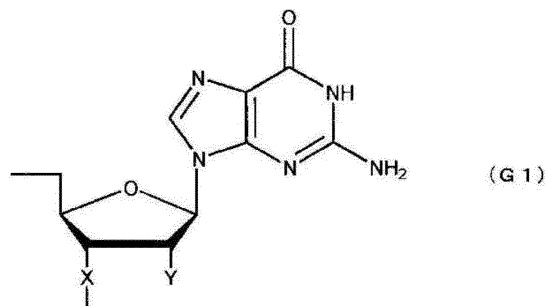
(xlix") 下記の式 (xlix") で表される化合物



(式中、Bgは下記の式 (G1) または (G2) で表される基であり、Baは下記の式 (A1) または (A2) で表される基であり、Bcは下記の式 (C1) または (C2) で表される基であり、Btは下記の式 (U1) または (T2) で表される基であり、DはHO-またはPh-であり、但し、Ph-は



で表される基である。



【0150】

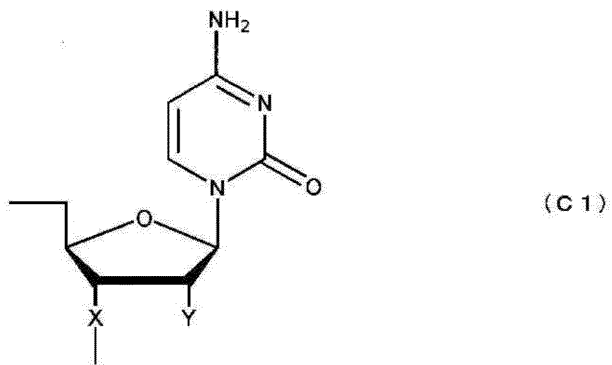
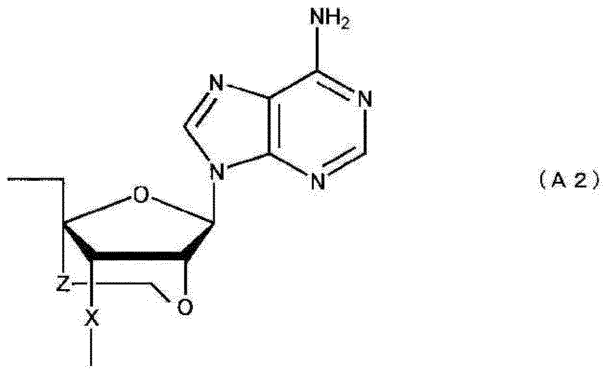
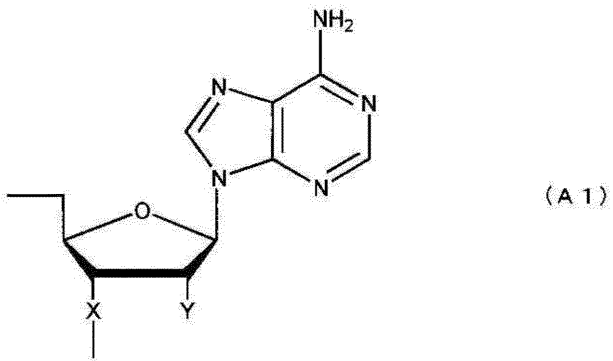
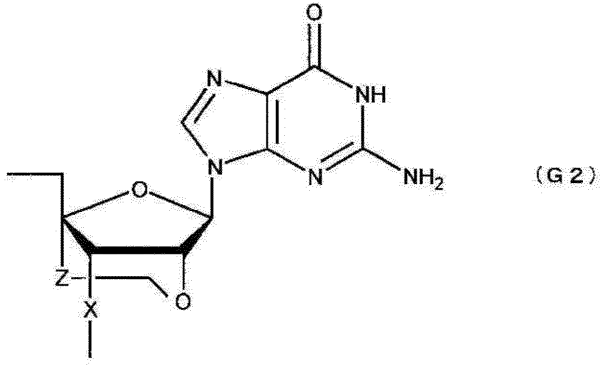
10

20

30

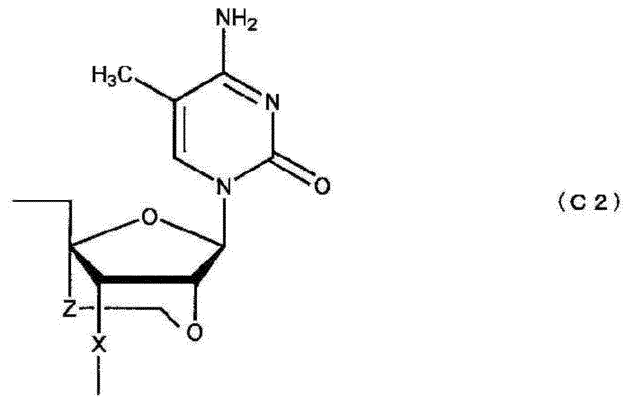
40

【化 1 3 9】

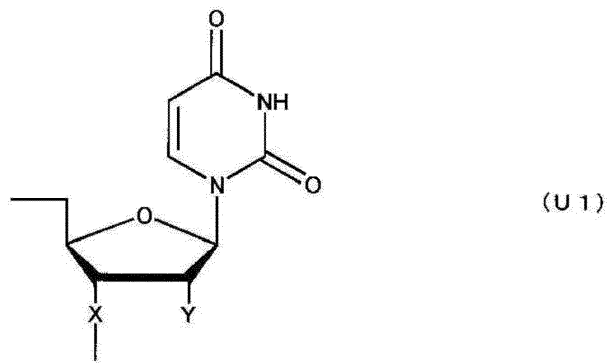


【 0 1 5 1】

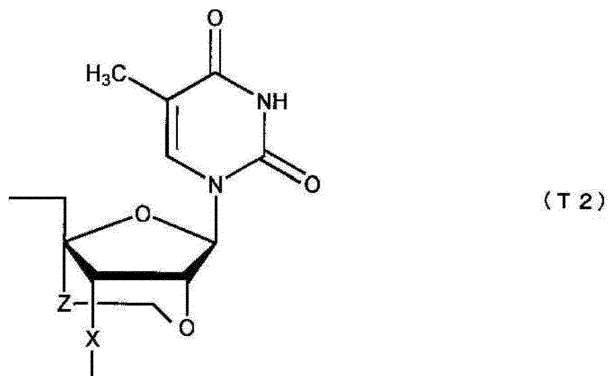
【化140】



10

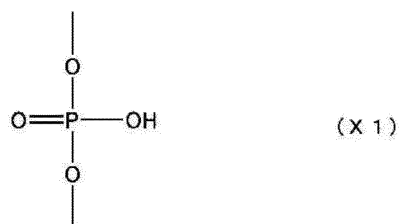


20



30

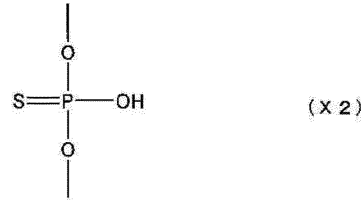
(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、



40

【0152】

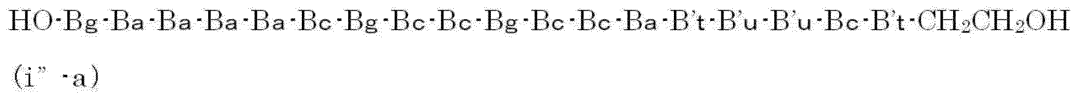
【化 1 4 1】



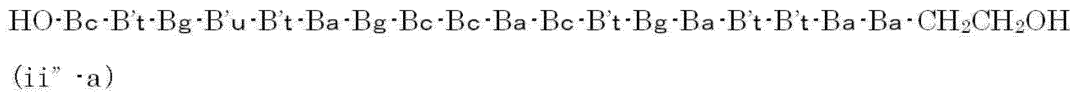
Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 10

[48] 下記の(i"・a)～(li"・a)からなる群より選択される[26]～[46]のいずれかに記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

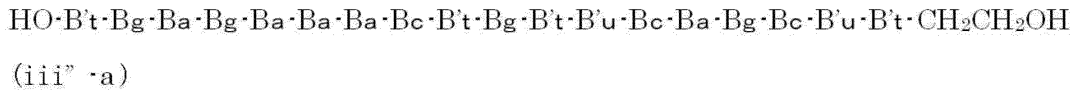
(i"・a)下記の式(i"・a)で表される化合物、



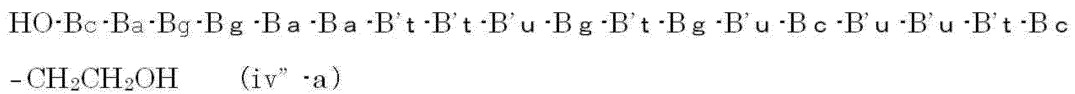
(ii"・a)下記の式(ii"・a)で表される化合物、 20



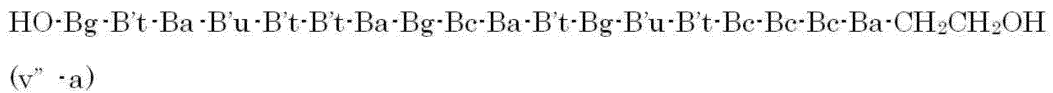
(iii"・a)下記の式(iii"・a)で表される化合物、



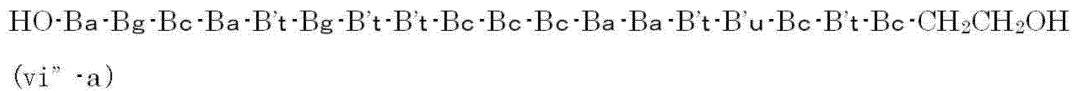
(iv"・a)下記の式(iv"・a)で表される化合物、



(v"・a)下記の式(v"・a)で表される化合物、



(vi"・a)下記の式(vi"・a)で表される化合物、



(vii"・a)下記の式(vii"・a)で表される化合物、



【0 1 5 3】

【化 1 4 2】

(vii" ·a)

(viii" ·a)下記の式(viii" ·a)で表される化合物、



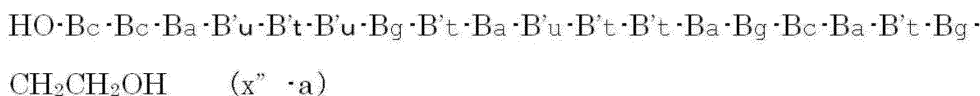
(viii" ·a)

(ix" ·a)下記の式(ix" ·a)で表される化合物、

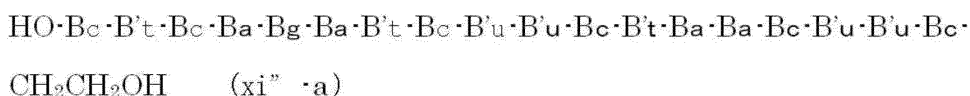


(ix" ·a)

(x" ·a)下記の式(x" ·a)で表される化合物、



(xi" ·a)下記の式(xi" ·a)で表される化合物、



(xii" ·a)下記の式(xii" ·a)で表される化合物、



(xii" ·a)

(xiii" ·a)下記の式(xiii" ·a)で表される化合物、



(xiii" ·a)

(xiv" ·a)下記の式(xiv" ·a)で表される化合物、



(xiv" ·a)

(xv" ·a)下記の式(xv" ·a)で表される化合物、



(xv" ·a)

(xvi" ·a)下記の式(xvi" ·a)で表される化合物、



(xvi" ·a)

(xvii" ·a)下記の式(xvii" ·a)で表される化合物、

【 0 1 5 4 】

10

20

30

40

【化 1 4 3】

HO·Bg·Bc·B't·Ba·Bg·Bg·B't·Bc·Ba·Bg·Bg·Bc·B't·Bg·Bc·B't·B't·B'u-CH₂CH₂OH

(xvii" ·a)

(xviii" ·a) 下記の式 (xviii" ·a) で表される化合物、

HO·Bg·Bc·Ba·Bg·Bc·Bc·B'u·Bc·B't·Bc·Bg·Bc·B't·Bc·Ba·Bc·B't·Bc-

CH₂CH₂OH (xviii" ·a)

(xix" ·a) 下記の式 (xix" ·a) で表される化合物、

HO·B't·Bc·B'u·B'u·Bc·Bc·Ba·Ba·Ba·Bg·Bc·Ba·Bg·Bc·Bc·B'u·Bc·B't-

CH₂CH₂OH (xix" ·a)

(xx" ·a) 下記の式 (xx" ·a) で表される化合物、

HO·B't·Bg·Bc·Ba·Bg·B't·Ba·Ba·B't·Bc·B'u·Ba·B't·Bg·Ba·Bg·B't·B't-

CH₂CH₂OH (xx" ·a)

(xxi" ·a) 下記の式 (xxi" ·a) で表される化合物、

HO·Bg·B't·B't·B'u·Bc·Ba·Bg·Bc·B'u·B't·Bc·B't·Bg·B't·Ba·Ba·Bg·Bc-

CH₂CH₂OH (xxi" ·a)

(xxii" ·a) 下記の式 (xxii" ·a) で表される化合物、

HO·B't·Bg·B't·Ba·Bg·Bg·Ba·Bc·Ba·B't·B't·Bg·Bg·Bc·Ba·Bg·B't·B't-

CH₂CH₂OH (xxii" ·a)

(xxiii" ·a) 下記の式 (xxiii" ·a) で表される化合物、

HO·B't·Bc·Bc·B't·B't·Ba·Bc·Bg·Bg·Bg·B't·Ba·Bg·Bc·Ba·B'u·Bc·Bc-

CH₂CH₂OH (xxiii" ·a)

(xxiv" ·a) 下記の式 (xxiv" ·a) で表される化合物、

HO·Ba·Bg·Bc·B't·Bc·B'u·B't·B'u·B't·Ba·Bc·B't·Bc·Bc·Bc·B't·B't·Bg-

CH₂CH₂OH (xxiv" ·a)

(xxv" ·a) 下記の式 (xxv" ·a) で表される化合物、

HO·Bc·Bc·Ba·B'u·B't·Bg·B'u·B't·B'u·Bc·Ba·B'u·Bc·Ba·Bg·Bc·B't·Bc-

CH₂CH₂OH (xxv" ·a)

(xxvi" ·a) 下記の式 (xxvi" ·a) で表される化合物、

HO·Bc·B't·Ba·B't·Bg·Ba·Bg·B't·B't·B't·Bc·B't·B't·Bc·Bc·Ba·Ba·Ba-

CH₂CH₂OH (xxvi" ·a)

【 0 1 5 5 】

10

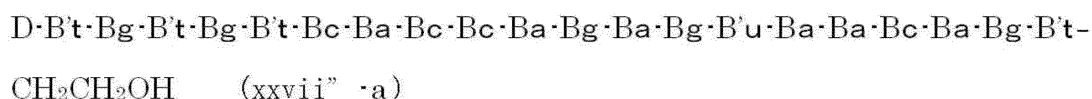
20

30

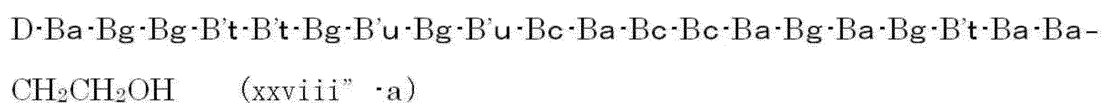
40

【化144】

(xxvii" -a)下記の式(xxvii" -a)で表される化合物、

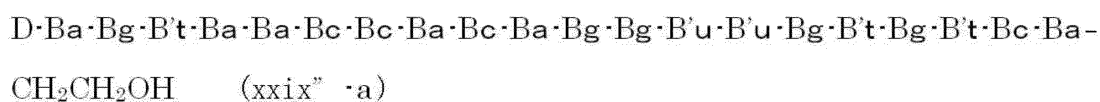


(xxviii" -a)下記の式(xxviii" -a)で表される化合物、

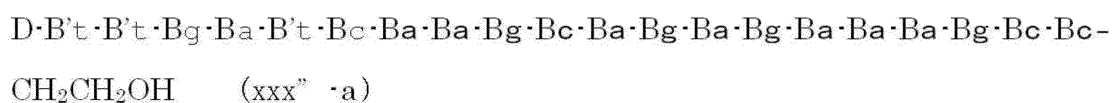


10

(xxix" -a)下記の式(xxix" -a)で表される化合物、

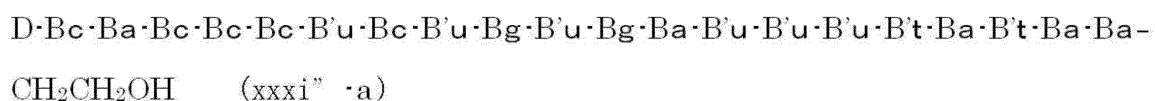


(xxx" -a)下記の式(xxx" -a)で表される化合物、

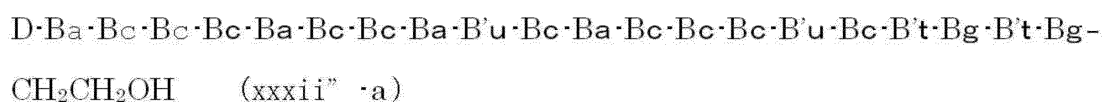


20

(xxxix" -a)下記の式(xxxix" -a)で表される化合物、

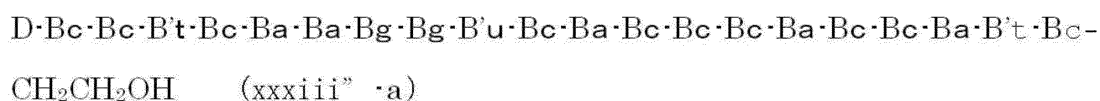


(xxxix" -a)下記の式(xxxxii" -a)で表される化合物、

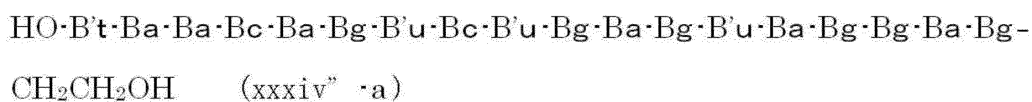


30

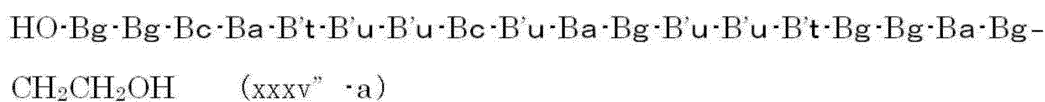
(xxxix" -a)下記の式(xxxxiii" -a)で表される化合物、



(xxxix" -a)下記の式(xxxxiv" -a)で表される化合物、



(xxxix" -a)下記の式(xxxxv" -a)で表される化合物、



40

(xxxix" -a)下記の式(xxxxvi" -a)で表される化合物、



【0156】

【化145】

CH₂CH₂OH (xxxvi" -a)

(xxxvii" -a)下記の式(xxxvii" -a)で表される化合物、

HO·Ba·Bg·B't·B't·B't·Bg·Bg·Ba·Bg·Ba·B'u·Bg·Bg·Bc·Ba·Bg·B't·B't·
CH₂CH₂OH (xxxvii" -a)

(xxxviii" -a)下記の式(xxxviii" -a)で表される化合物、

HO·Bc·B't·Bg·Ba·B't·B't·Bc·B't·Bg·Ba·Ba·B't·B't·Bc·B'u·B'u·B't·Bc·
CH₂CH₂OH (xxxviii" -a)

(xxxix" -a)下記の式(xxxix" -a)で表される化合物、

HO·B't·B't·Bc·B't·B't·Bg·B't·Ba·Bc·B't·B't·Bc·Ba·B't·Bc·Bc·Bc·Ba·
CH₂CH₂OH (xxxix" -a)

(xl" -a)下記の式(xl" -a)で表される化合物、

HO·Bc·Bc·B't·Bc·Bc·Bg·Bg·B't·B't·Bc·B't·Bg·Ba·Ba·Bg·Bg·B't·Bg·
CH₂CH₂OH (xl" -a)

(xli" -a)下記の式(xli" -a)で表される化合物、

HO·Bc·Ba·B't·B't·B't·Bc·Ba·B'u·B't·Bc·Ba·Ba·Bc·B't·Bg·B't·B't·Bg·
CH₂CH₂OH (xli" -a)

(xlii" -a)下記の式(xlii" -a)で表される化合物、

HO·B't·B't·Bc·Bc·B't·B't·Ba·Bg·Bc·B't·B'u·Bc·Bc·Ba·Bg·Bc·Bc·Ba·
CH₂CH₂OH (xlii" -a)

(xliii" -a)下記の式(xliii" -a)で表される化合物、

HO·B't·Ba·Ba·Bg·Ba·Bc·Bc·B't·Bg·Bc·B't·Bc·Ba·Bg·Bc·B'u·B't·Bc·
CH₂CH₂OH (xliii" -a)

(xliv" -a)下記の式(xliv" -a)で表される化合物、

HO·Bc·B't·B't·Bg·Bg·Bc·B't·Bc·B't·Bg·Bg·Bc·Bc·B't·Bg·B'u·Bc·Bc·
CH₂CH₂OH (xliv" -a)

(xlv" -a)下記の式(xlv" -a)で表される化合物、

HO·Bc·B't·Bc·Bc·B't·B'u·Bc·Bc·Ba·B't·Bg·Ba·Bc·B't·Bc·Ba·Ba·Bg·
CH₂CH₂OH (xlv" -a)

(xlvi" -a)下記の式(xlvi" -a)で表される化合物、

【0157】

10

20

30

40

50

【化146】

HO·Bc·B't·Bg·Ba·Ba·Bg·Bg·B't·Bg·B't·B't·Bc·B't·B't·Bg·B't·Ba·Bc·
CH₂CH₂OH (xlvii" ·a)

(xlvii" ·a)下記の式(xlvii" ·a)で表される化合物、

HO·B't·B't·Bc·Bc·Ba·Bg·Bc·Bc·Ba·B't·B't·Bg·B't·Bg·B't·B't·Bg·Ba·
CH₂CH₂OH (xlviii" ·a)

(xlviii" ·a)下記の式(xlviii" ·a)で表される化合物、

HO·Bc·B't·Bc·Ba·Bg·Bc·B't·B'u·Bc·B't·B't·Bc·Bc·B't·B't·Ba·Bg·Bc·
CH₂CH₂OH (xlviii" ·a)

(xlix" ·a)下記の式(xlix" ·a)で表される化合物

HO·Bg·Bc·B't·B't·Bc·B'u·B't·Bc·Bc·B'u·B't·Ba·Bg·Bc·B'u·B't·Bc·Bc·
CH₂CH₂OH (xlix" ·a)

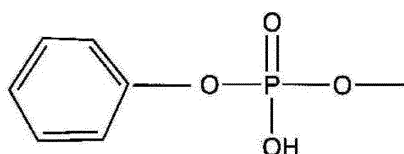
(l" ·a)下記の式(l" ·a)で表される化合物、および

HO·Bg·Bg·Bc·Ba·B't·B't·B'u·Bc·B't·Ba·Bg·B'u·B't·B't·Bg·Bg·Ba·Bg·
CH₂CH₂OH (l" ·a)

(li" ·a)下記の式(li" ·a)で表される化合物、

HO·Ba·Bg·B't·B'u·B't·Bg·Bg·Ba·Bg·Ba·B't·Bg·Bg·Bc·Ba·Bg·B't·B't·
CH₂CH₂OH (li" ·a)

(式中、Bgは下記の式(G1)または(G2)で表される基であり、Baは下記の
式(A1)または(A2)で表される基であり、Bcは下記の式(C1)または(C2)で
表される基であり、B'tは下記の式(T2)で表される基であり、B'uは下記の
式(U1)で表される基であり、DはH O -またはP h -であり、但し、P h
-は



で表される基である。

【0158】

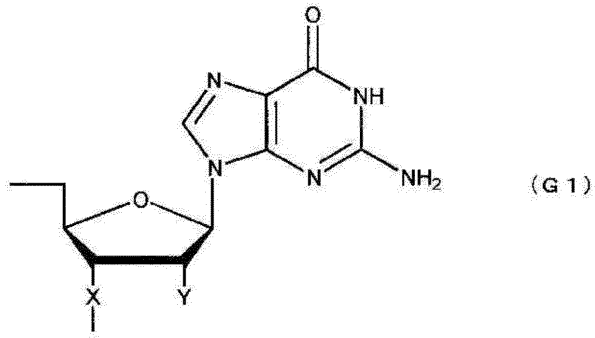
10

20

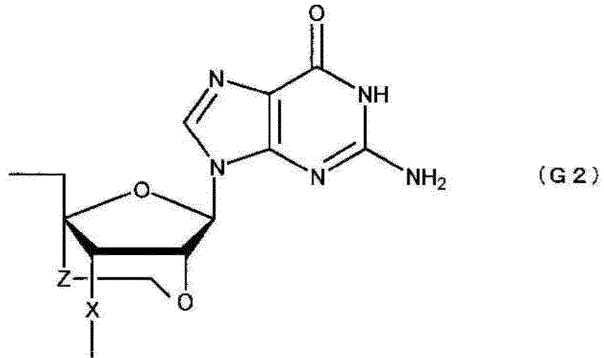
30

40

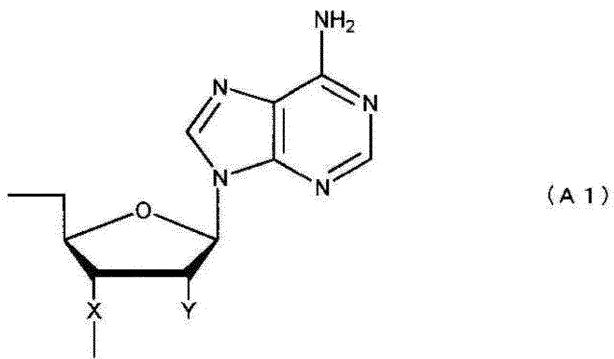
【化 1 4 7】



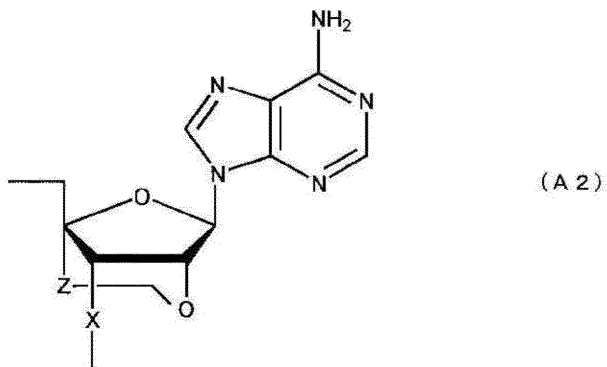
10



20



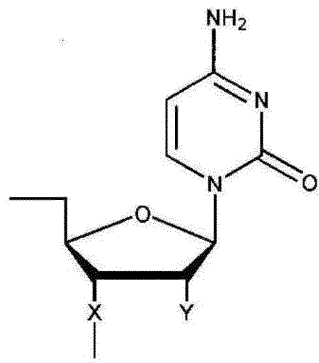
30



40

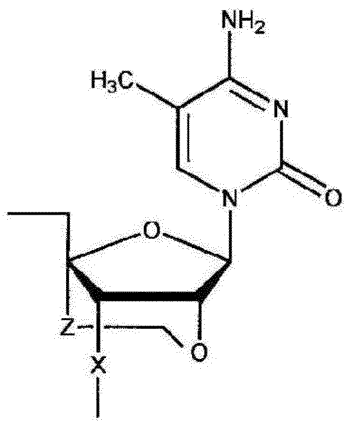
【 0 1 5 9 】

【化 1 4 8】



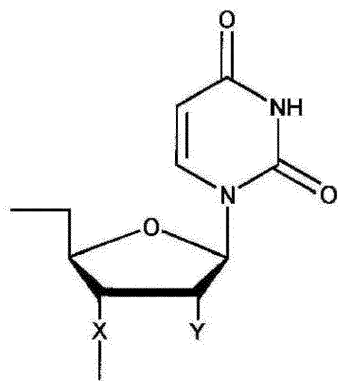
(C 1)

10



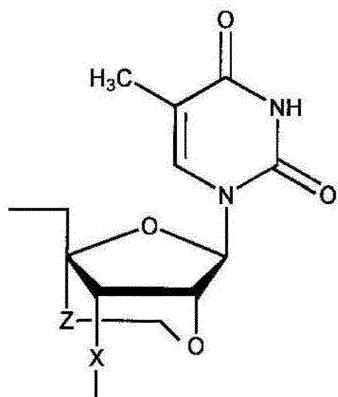
(C 2)

20



(U 1)

30



(T 2)

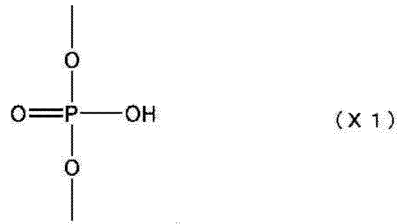
40

【 0 1 6 0 】

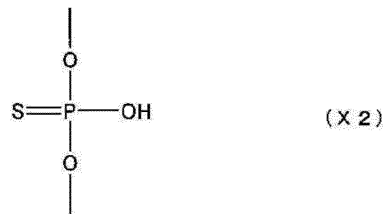
50

【化 1 4 9】

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、

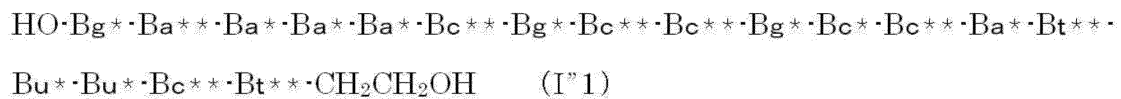


10

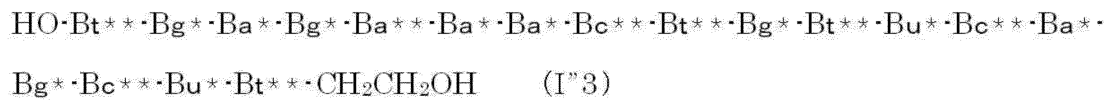
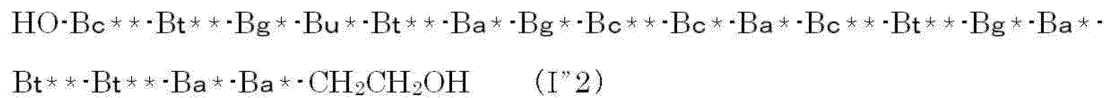


Yは、それぞれ、独立に、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。) 20

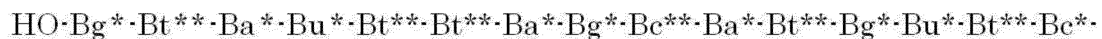
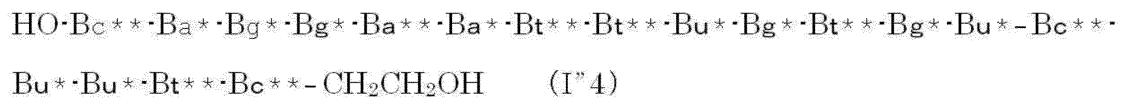
[4 9] 下記の式(I"1)～(I"51)のいずれかで表される [2 6] ～ [4 8] のいずれかに記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。



30

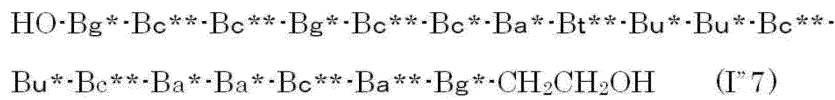
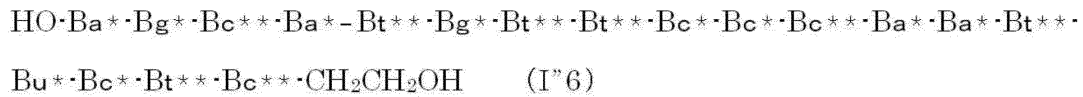


40

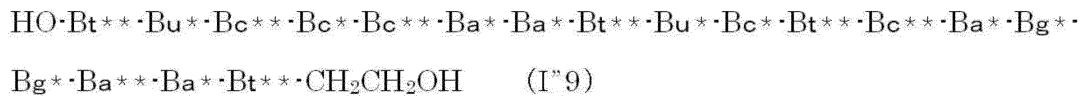
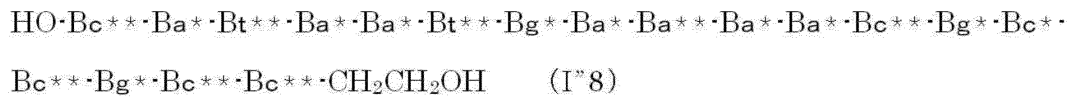


【 0 1 6 1 】

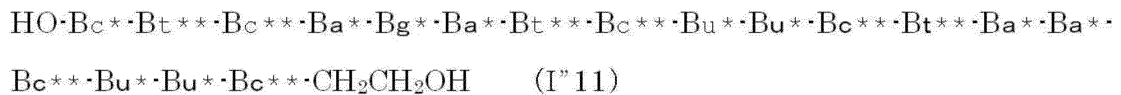
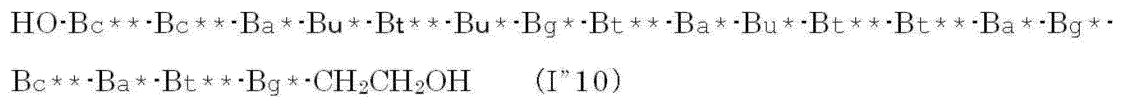
【化 1 5 0】



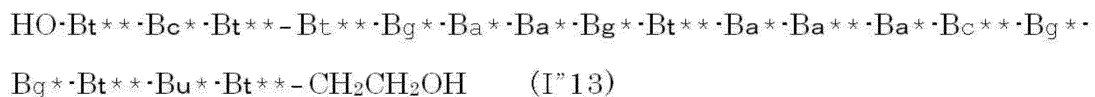
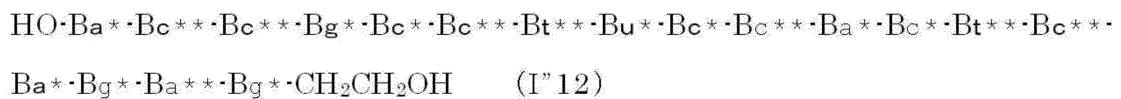
10



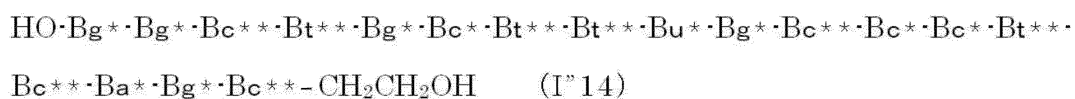
20



30

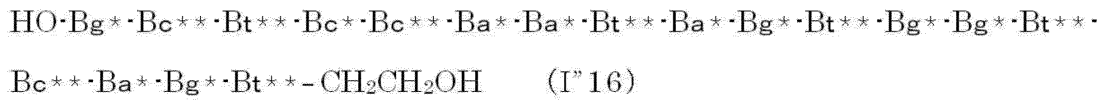
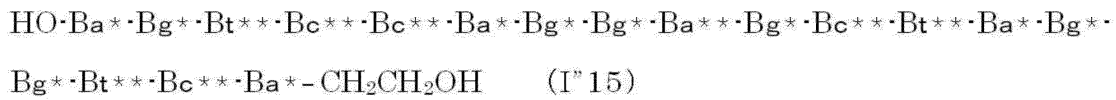


40

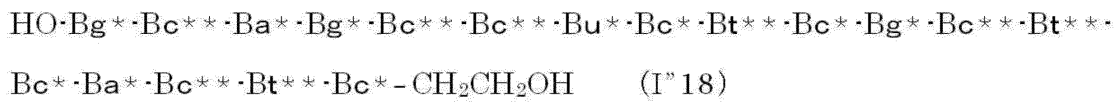
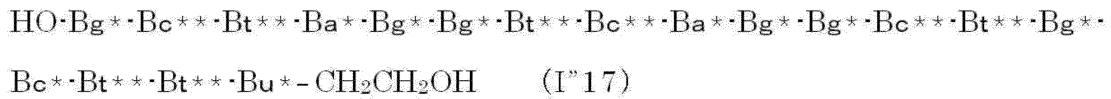


【 0 1 6 2 】

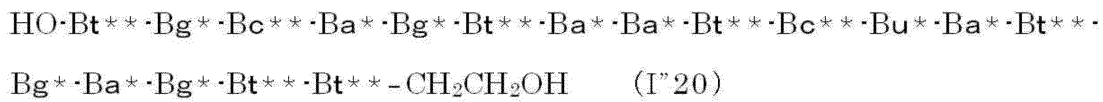
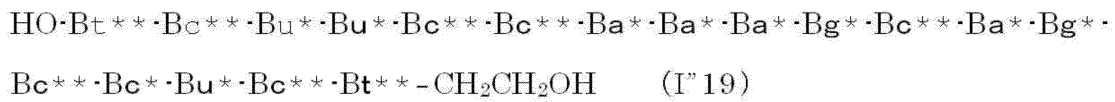
【化 1 5 1】



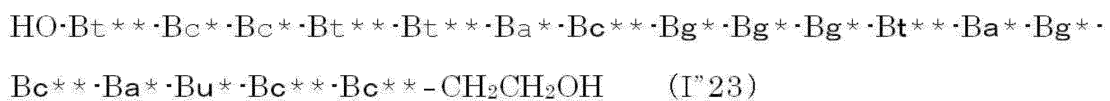
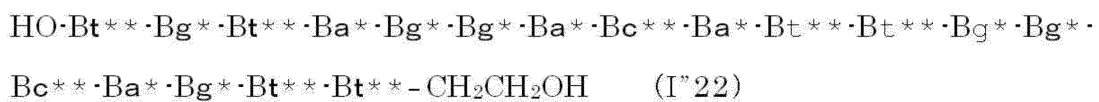
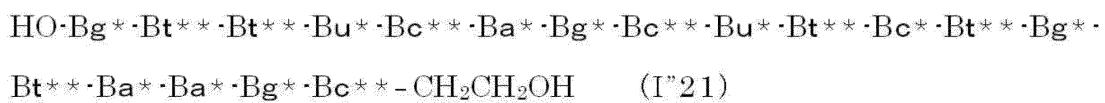
10



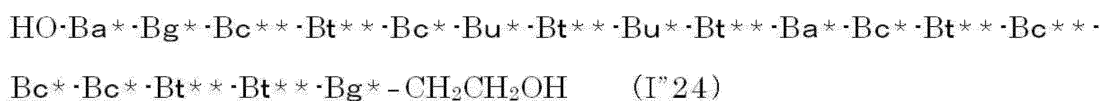
20



30

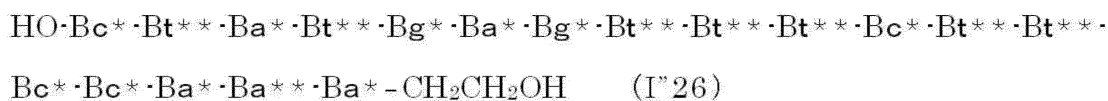
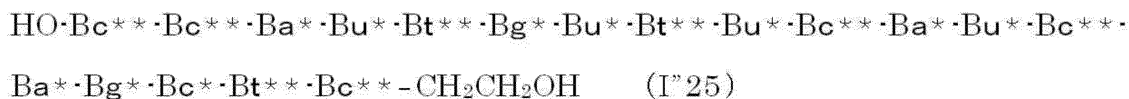


40

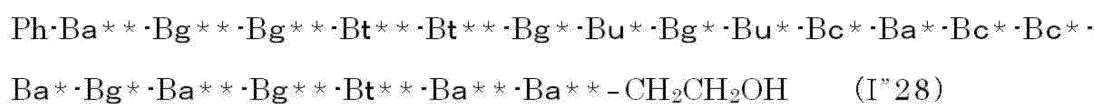
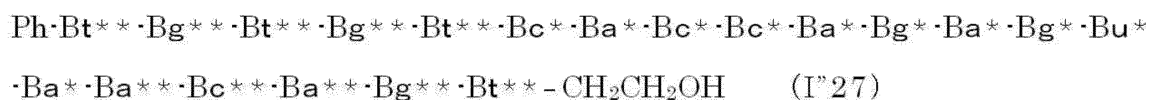


【 0 1 6 3 】

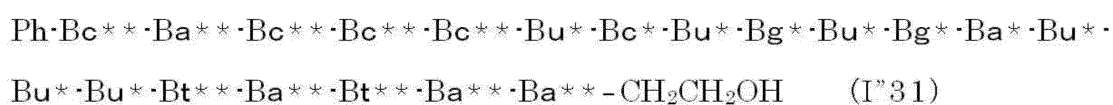
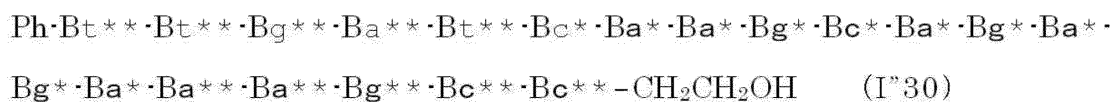
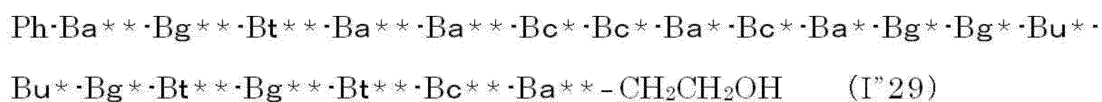
【化 1 5 2】



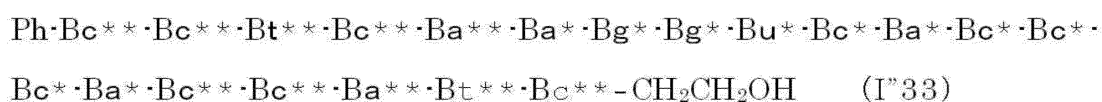
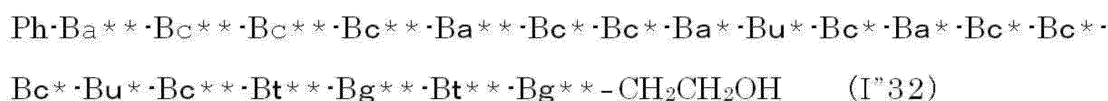
10



20



30

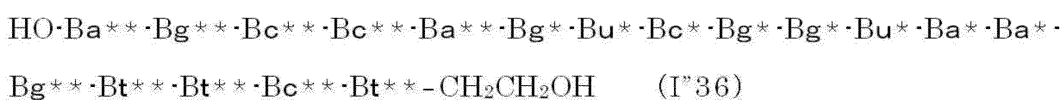
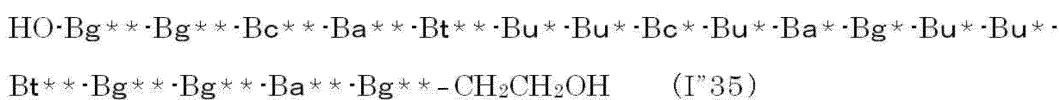


40

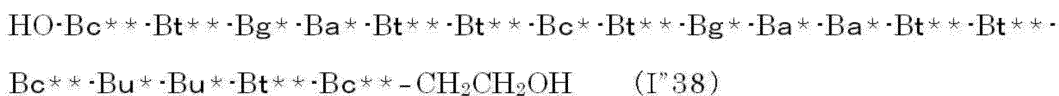
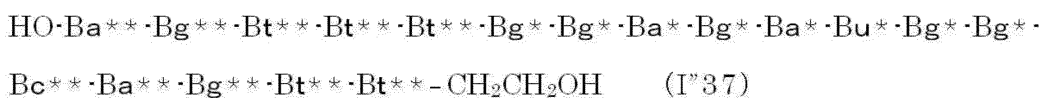


【 0 1 6 4 】

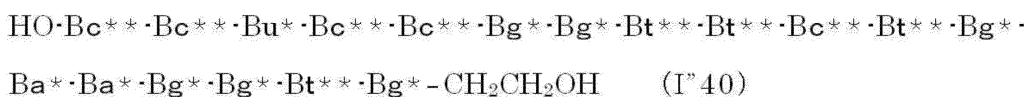
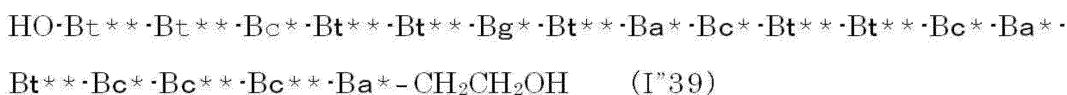
【化 1 5 3】



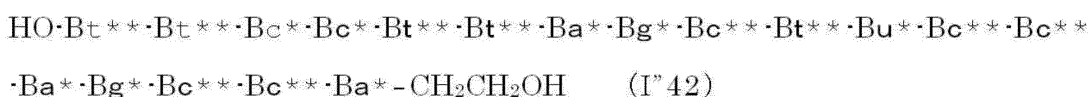
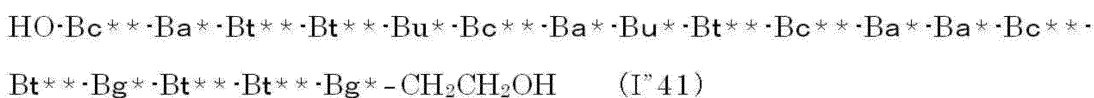
10



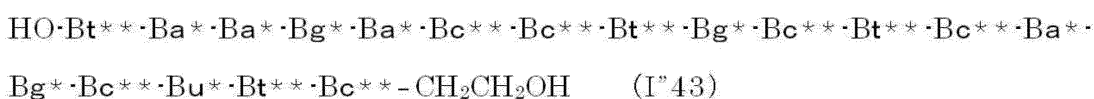
20



30

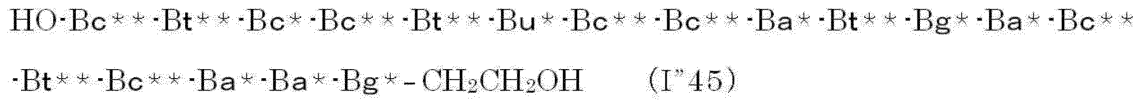
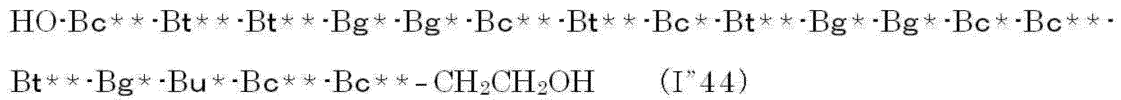


40

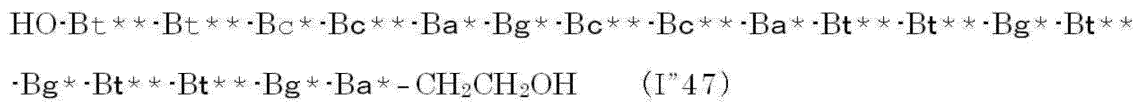
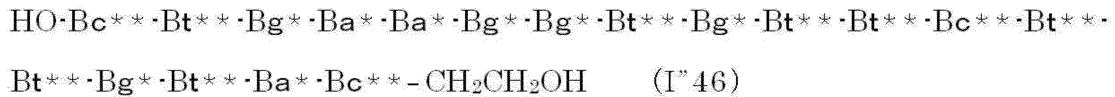


【 0 1 6 5 】

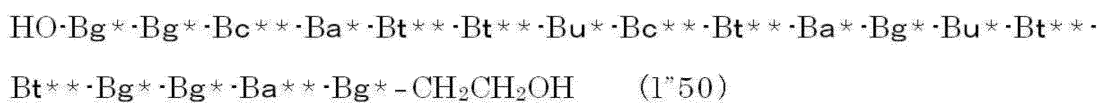
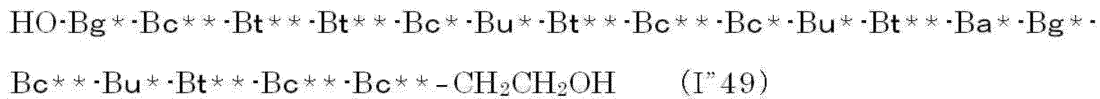
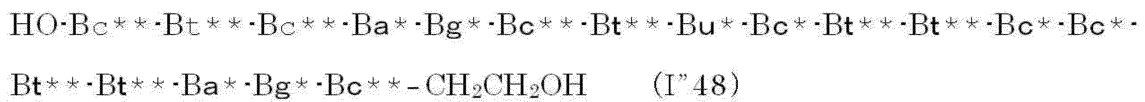
【化 1 5 4】



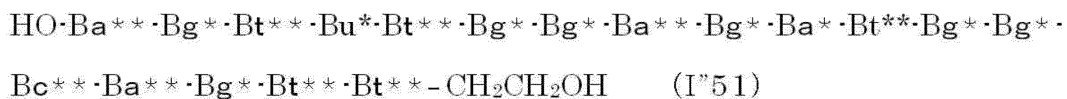
10



20



30

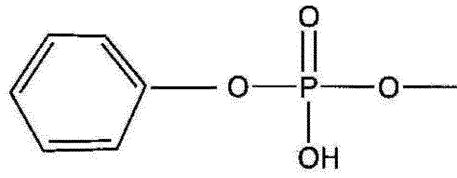


(式中、Bg*は下記の式(G1^a)で表される基であり、Ba*は下記の式(A1^a)で表される基であり、Bc*は下記の式(C1^a)で表される基であり、Bu*は下記の式(U1^a)で表される基であり、Bg**は下記の式(G2)で表される基であり、Ba**は下記の式(A2)で表される基であり、Bc**は下記の式(C2)で表される基であり、Bt**は下記の式(T2)で表される基であり、Ph-は

40

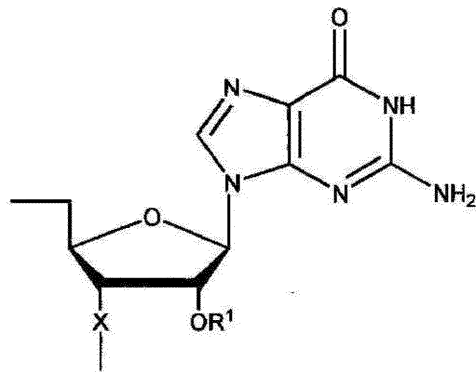
【 0 1 6 6 】

【化155】

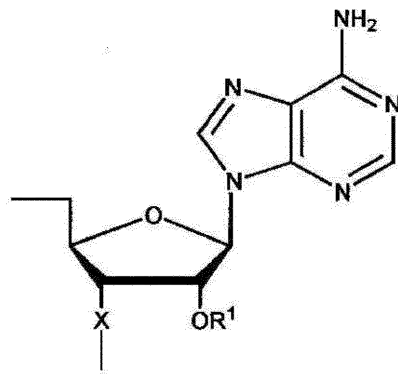


で表される基である。)

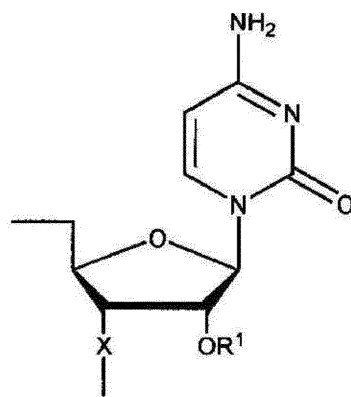
10

(G1^a)

20

(A1^a)

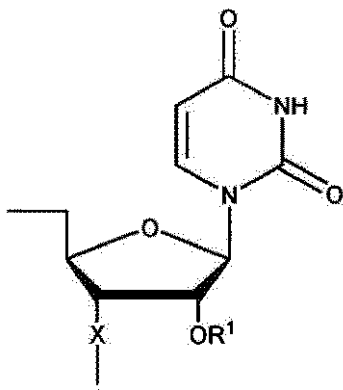
30

(C1^a)

40

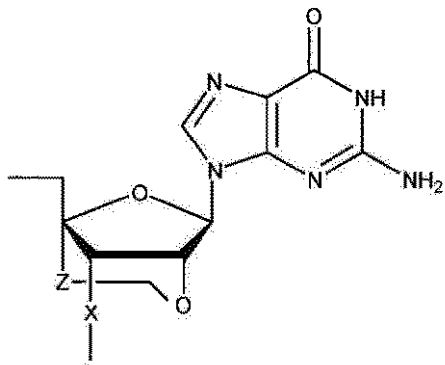
【0167】

【化 1 5 6】



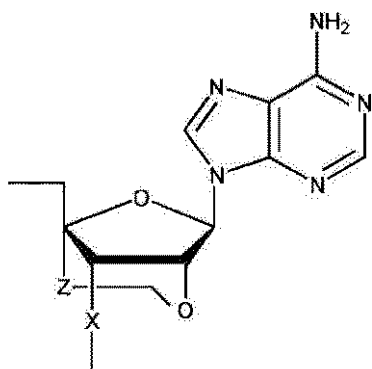
(U1*)

10



(G2)

20

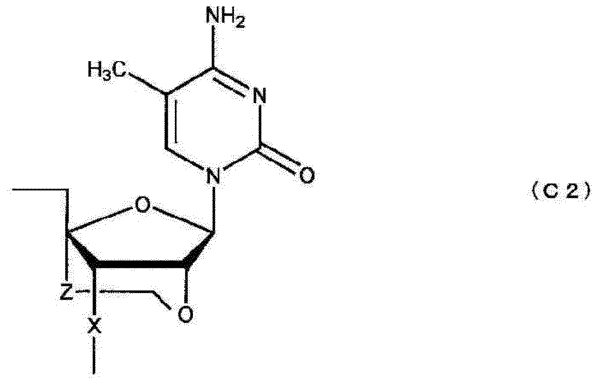


(A2)

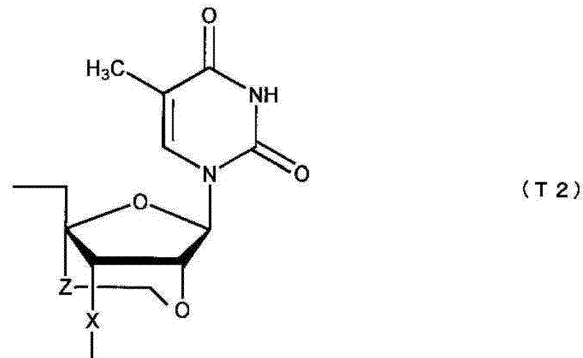
30

【 0 1 6 8 】

【化 1 5 7】



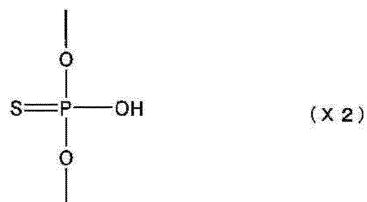
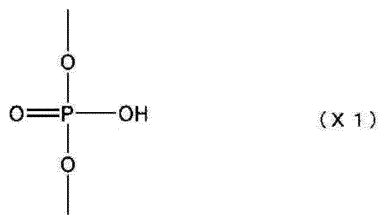
10



20

(式中、Xは、それぞれ、独立に、下記の式(X1)または式(X2)で表される基であり、R¹は、それぞれ、独立に、炭素数1～6のアルキル基であり、Zは、それぞれ、独立に、単結合または炭素数1～5個のアルキレン基である。)

30



40

[5 0] 式(G1^a)、(A1^a)、(C1^a)および(U1^a)中のXが式(X2)で表される基

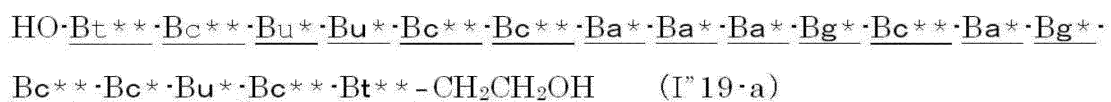
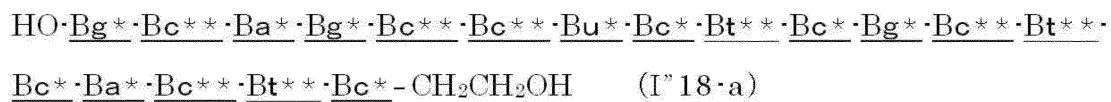
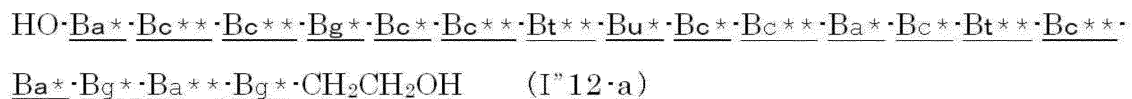
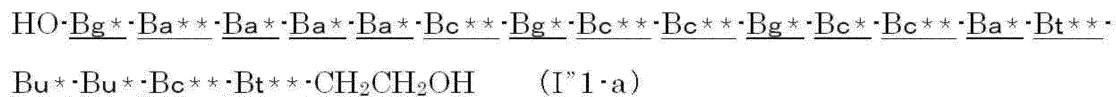
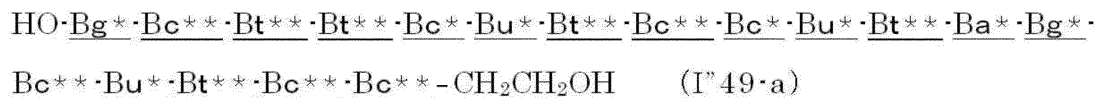
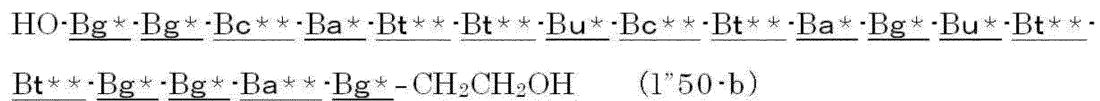
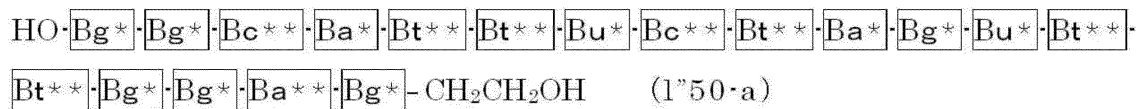
【 0 1 6 9 】

【化 1 5 8】

であり、式 (G2)、(A2)、(C2) および (T2) 中の X が式 (X1) で表される基である [4 9] 記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

[5 1] 式 (G1^a)、(A1^a)、(C1^a)、(U1^a)、(G2)、(A2)、(C2) および (T2) 中の X がすべて式 (X2) で表される基である [4 9] 記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

[5 2] 下記の式 (I^{''} 50-a) ~ (I^{''} 51-b) のいずれかで表される [4 9] 記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。



【 0 1 7 0 】

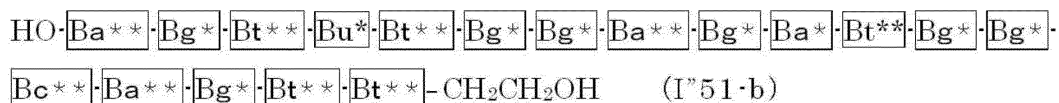
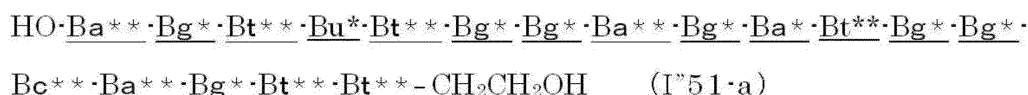
10

20

30

40

【化 1 5 9】



10

(式中、Bg*は式(G1^a)で表される基であり、Ba*は式(A1^a)で表される基であり、Bc*は式(C1^a)で表される基であり、Bu*は式(U1^a)で表される基であり、Bg**は式(G2)で表される基であり、Ba**は式(A2)で表される基であり、Bc**は式(C2)で表される基であり、Bt**は式(T2)で表される基であり、各式中、Bg*、Ba*、Bc*、Bu*、Bg**、Ba**、Bc**およびBt**のうち
 の少なくとも1つはXとして式(X2)で表される基を有し、 $\boxed{\text{Bg}^*}$ 、 $\boxed{\text{Ba}^*}$ 、 $\boxed{\text{Bc}^*}$
 $\boxed{\text{Bt}^*}$ 、 $\boxed{\text{Bg}^{**}}$ 、 $\boxed{\text{Ba}^{**}}$ 、 $\boxed{\text{Bc}^{**}}$ および $\boxed{\text{Bt}^{**}}$ のすべてはXとして式(X1)で表される基を有する。)

20

[53] 式(G1)、(A1)、(C1)および(U1)中のYがメトキシ基であり、式(G2)、(A2)、(C2)および(T2)中のZがエチレン基である[26]～[52]のいずれかに記載の化合物または薬理学上許容されるその塩。

[54] [1]記載のオリゴヌクレオチド若しくは薬理学上許容されるその塩、または[6]、[13]～[19]、[26]～[46]のいずれかに記載の化合物若しくは薬理学上許容されるその塩を含有する、筋ジストロフィー治療剤。

30

[55] デュシェンヌ型筋ジストロフィーを治療するための[54]記載の治療剤。

[56] ジストロフィン遺伝子のエクソン19、41、45、46、44、50、55、51又は53をスキップした時に、ジストロフィン遺伝子の読み取り枠内のアミノ酸数の合計が3の倍数になる患者を治療対象とする[54]記載の治療剤。

40

【図面の簡単な説明】

【0171】

【図1】図1は、実施例1の化合物(A01)をトランスフェクションした筋細胞および未処理の筋細胞のRNAを抽出し、RT-PCR法によりエクソン17～20を増幅した結果を示す電気泳動の写真である。

【図2】図2は、実施例1～7(A01、A014、A015、A016、A018、A019、A025)、13(A017

50

)または14(A024)のいずれかの化合物をトランスフェクションした筋細胞および未処理の筋細胞のRNAを抽出し、RT-PCR法によりエクソン17~20を増幅した結果を示す電気泳動の写真である。

【図3】図3は、実施例5(A018)、または、8~12(A050, A051, A052, A053, A054)のいずれかの化合物をトランスフェクションした筋細胞および未処理の筋細胞のRNAを抽出し、RT-PCR法によりエクソン17~20を増幅した結果を示す電気泳動の写真である。

【図4】図4は、エキソン41のスキッピングに対する、実施例15~19の化合物(A020, A026, A055, A056及びA057)の効果を示す。

【図5】図5は、エキソン41のスキッピングに対する、実施例17~25の化合物(A055, A056, A057, A076, A077, A078, A079, A080及びA081)の効果を示す。

【図6】図6は、エキソン45のスキッピングに対する、実施例26~29の化合物(A033, A085, A086及びA087)の効果を示す。

【図7】図7は、エキソン46のスキッピングに対する、実施例32~35の化合物(A023, A027, A028及びA029)の効果を示す。

【図8】図8は、エキソン46のスキッピングに対する、実施例33および36の化合物(A027及びA048)の効果を示す。

【図9】図9は、エキソン46のスキッピングに対する、実施例31、33および34ならびに参考例1~3の化合物(A02, A027及びA028, ならびにhAON4, hAON6及びhAON8)の効果を示す。

【図10】図10は、エキソン44のスキッピングに対する、実施例42~47の化合物(A0100, A0102, A0103, A0104, A0105及びA0106)の効果を示す。

【図11】図11は、エキソン44のスキッピングに対する、実施例42、62、63、47、64、46及び65の化合物(A0100, A0124, A0125, A0106, A0126, A0105及びA0127)の効果を示す。

【図12】図12は、エキソン50のスキッピングに対する、実施例48~53の化合物(A0108, A0109, A0110, A0111, A0112及びA0113)の効果を示す。

【図13】図13は、エキソン50のスキッピングに対する、実施例49、51、52及び66の化合物(A0109, A0111, A0112及びA0128)の効果を示す。

【図14】図14は、エキソン51のスキッピングに対する、実施例68~71の化合物(A03, A04, A05及びA06)の効果を示す。

【図15】図15は、エキソン51のスキッピングに対する、実施例72~74の化合物(A08, A09及びA010)の効果を示す。

【図16】図16は、エキソン51のスキッピングに対する、実施例75の化合物(A037)の効果を示す。

【図17】図17は、エキソン51のスキッピングに対する、実施例76~78の化合物(A039, A043及びA058)の効果を示す。

【図18】図18は、エキソン53のスキッピングに対する、実施例79~86の化合物(A064, A065, A066, A067, A069, A070, A071及びA072)の効果を示す。

【図19】図19は、エキソン53のスキッピングに対する、実施例87~90の化合物(A095, A096, A097及びA098)の効果を示す。

【図20】図20は、エキソン55のスキッピングに対する、実施例54~61の化合物(A0114, A0115, A0116, A0118, A0119, A0120, A0122及びA0123)の効果を示す。

【図21】図21は、エキソン55のスキッピングに対する、実施例54、55及び67の化合物(A0114, A0115及びA0129)の効果を示す。

【図22】図22は、エキソン46のスキッピングに対する、実施例33、37、38、39、40及び41の化合物(A027, A089, A090, A091, A092及びA093)の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0172】

本発明において、「オリゴヌクレオチド」は、オリゴDNA、オリゴRNAのみならず

10

20

30

40

50

、オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1個のD-リボフラノースが2'-O-アルキル化されたもの、オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1個のD-リボフラノースが2'-O, 4'-C-アルキレン化されたもの、オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1個のリン酸がチオエート化されたもの、それらを組み合わせたものなども包含する。オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1個のD-リボフラノースが2'-O-アルキル化されたものや2'-O, 4'-C-アルキレン化されたものは、RNAに対する結合力が高いこと、ヌクレアーゼに対する耐性が高いことから、天然型のヌクレオチド(すなわち、オリゴDNA、オリゴRNA)より高い治療効果が期待できる。また、オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1個のリン酸がチオエート化されたものも、ヌクレアーゼに対する耐性が高いことから、天然型のヌクレオチド(すなわち、オリゴDNA、オリゴRNA)より高い治療効果が期待できる。上記のような修飾された糖と修飾されたリン酸の両者を含むオリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼに対する耐性がより高いことから、さらに高い治療効果が期待できる。

10

【0173】

本発明のオリゴヌクレオチドについて、糖の修飾の例としては、D-リボフラノースの2'-O-アルキル化(例えば、2'-O-メチル化、2'-O-アミノエチル化、2'-O-プロピル化、2'-O-アリル化、2'-O-メトキシエチル化、2'-O-ブチル化、2'-O-ペンチル化、2'-O-プロパルギル化など)、D-リボフラノースの2'-O,4'-C-アルキレン化(例えば、2'-O,4'-C-エチレン化、2'-O,4'-C-メチレン化、2'-O,4'-C-プロピレン化、2'-O,4'-C-テトラメチレン化、2'-O,4'-C-ペンタメチレン化など)、3'-デオキシ-3'-アミノ-2'-デオキシ-D-リボフラノース、3'-デオキシ-3'-アミノ-2'-デオキシ-2'-フルオロ-D-リボフラノースなどを挙げることができる。

20

【0174】

本発明のオリゴヌクレオチドについて、リン酸の修飾の例としては、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、メチルチオホスホネート、ホスホロジチオエート、ホスホロアミデートなどを挙げることができる。

【0175】

式(G1)、(A1)、(C1)および(U1)中のYについて、炭素数1~6のアルコキシ基の例としては、メトキシ基、アミノエトキシ基、プロポキシ基、アリルオキシ基、メトキシエトキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、プロパルギルオキシ基などを挙げることができる。

30

【0176】

式(G2)、(A2)、(C2)および(T2)中のZについて、炭素数1~5のアルキレン基の例としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基などを挙げることができる。

【0177】

式(G1^a)、(A1^a)、(C1^a)および(U1^a)中のR¹について、炭素数1~6のアルキル基の例としては、メチル基、アミノエチル基、プロピル基、アリル基、メトキシエチル基、ブチル基、ペンチル基、プロパルギル基などを挙げることができる。

【0178】

一般式(I)で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

40

【0179】

(J-1) HO-G^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,

(J-2) HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-H₂CH₂OH,

(J-3) HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,

(J-4) HO-G^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-CH₂CH₂OH,

50

- (J-5) HO-A^{mp}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,
- (J-6) HO-G^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,
- (J-7) HO-A^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,
- (J-8) HO-A^{ms}-G^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH,
- (J-9) HO-A^{ms}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH, 10
- (J-10) HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,
- (J-11) HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH,
- (J-12) HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,
- (J-13) HO-G^{e1p}-C^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-A^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH,
- (J-14) HO-G^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH, 20
- (J-15) HO-G^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-A^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH,
- (J-16) HO-G^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-A^{mp}-G^{mp}-CH₂CH₂OH,
- (J-17) HO-A^{mp}-G^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{e1p}-C^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH,
- (J-18) HO-G^{e1p}-C^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{e1p}-C^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH,
- (J-19) HO-A^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH, 30
- (J-20) HO-A^{ms}-G^{e1s}-C^{e1s}-T^{e1s}-G^{e1s}-A^{ms}-T^{e1s}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{e1s}-C^{e1s}-A^{ms}-T^{e1s}-C^{e1s}-T^{e1s}-CH₂CH₂OH,
- (J-21) HO-A^{ms}-G^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-A^{ms}-T^{e1p}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{e1p}-C^{e1p}-A^{ms}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH,
- (J-22) HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH,
- (J-23) HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e1s}-C^{e1s}-T^{e1s}-G^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-T^{e1s}-C^{e1s}-T^{e1s}-CH₂CH₂OH,
- (J-24) HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH, 40
- (J-25) HO-G^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂CH₂OH,
- (J-26) HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂CH₂OH,
- (J-27) HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂CH₂OH,
- (J-28) HO-G^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-CH₂CH₂CH₂OH,
- (J-29) HO-A^{mp}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂CH₂OH, 50

(J-30) HO-G^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂CH₂OH,

(J-31) HO-A^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂CH₂OH,

(J-32) HO-A^{ms}-G^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂CH₂OH,

(J-33) HO-A^{ms}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂CH₂OH,

(J-34) HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂CH₂OH,

10

(J-35) HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂CH₂OH,

(J-36) HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂CH₂OH,

(J-37) HO-A^{mp}-G^{e1p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e1p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{e1p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,

(J-38) HO-A^{ms}-G^{e1s}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{e1s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{e1s}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH,

(J-39) HO-A^{ms}-G^{e1p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e1p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{e1p}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,

20

(J-40) HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e1p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e1p}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e1p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,

(J-41) HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e1s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e1s}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e1s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH,

(J-42) HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e1p}-T^{e2p}-G^{ms}-C^{e1p}-T^{e2p}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e1p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,

(J-43) HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH,

(J-44) HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{ms}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH,

30

(J-45) HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-C^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{ms}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH

(J-46) HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(J-47) HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-U^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH

(J-48) HO-G^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(J-49) HO-G^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-U^{e1p}-G^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH

40

(J-50) HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-U^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(J-51) HO-G^{e2s}-A^{e2s}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-C^{e2s}-U^{e2s}-G^{e2s}-G^{e2s}-C^{e2s}-A^{e2s}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH

(J-52) HO-G^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-U^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(J-53) HO-G^{e1s}-A^{e1s}-T^{e1s}-C^{e1s}-T^{e1s}-G^{e1s}-C^{e1s}-U^{e1s}-G^{e1s}-G^{e1s}-C^{e1s}-A^{e1s}-T^{e1s}-C^{e1s}-T^{e1s}-CH₂CH₂OH

(J-54) HO-G^{e2s}-A^{e2s}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

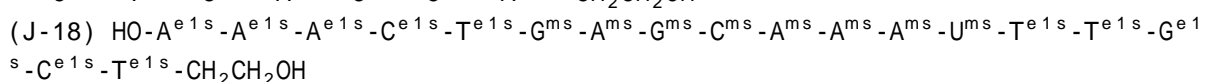
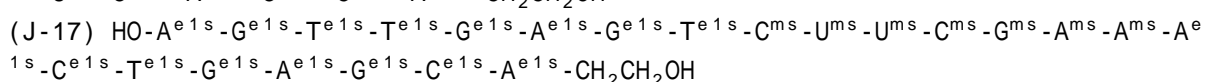
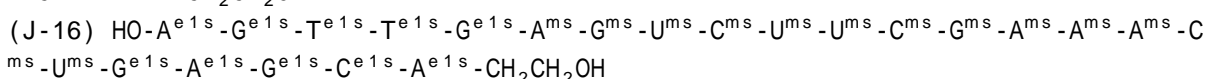
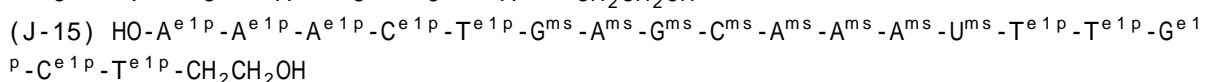
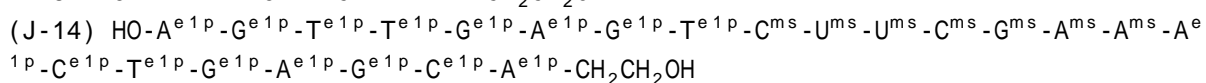
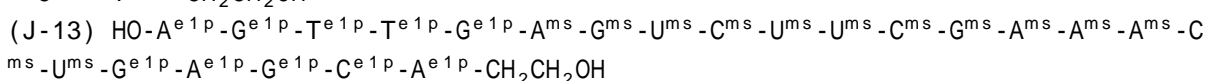
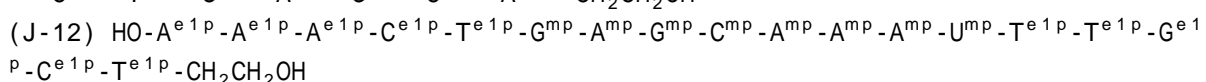
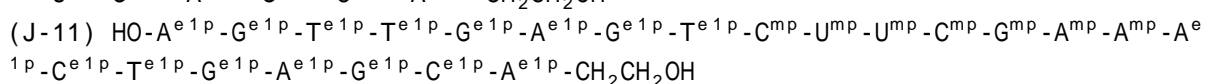
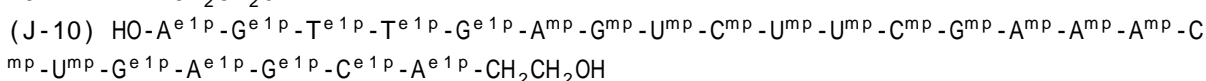
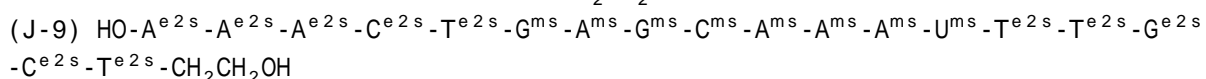
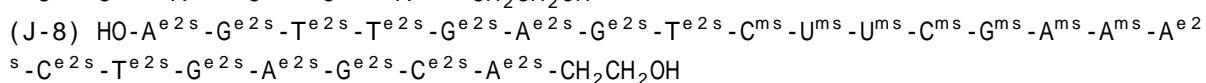
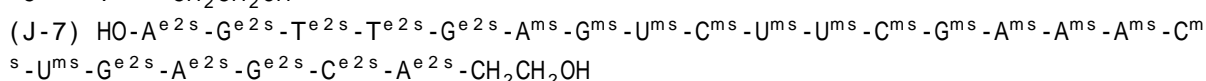
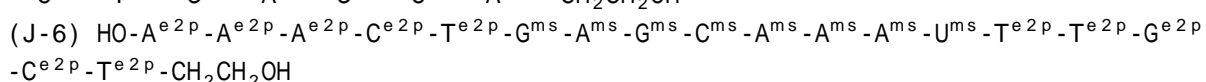
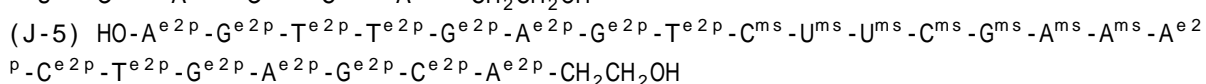
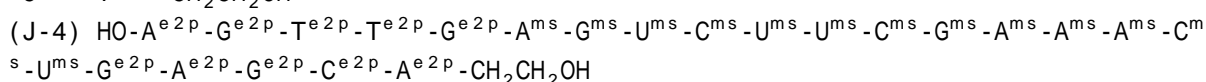
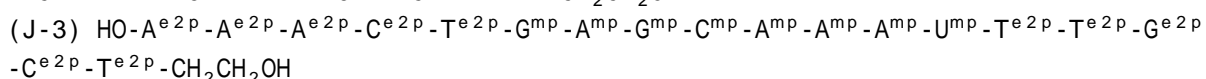
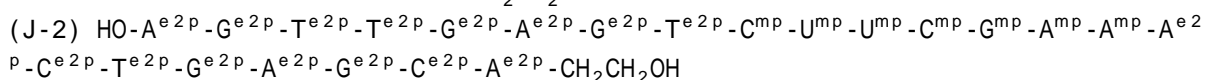
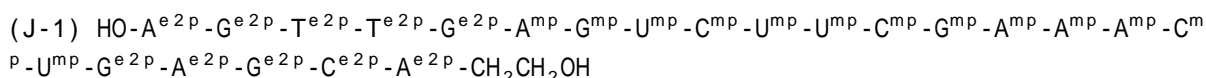
50

さらに好適な化合物は、(J-1)から(J-24)まで、(J-46)および(J-47)である。

【0180】

一般式(I')で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0181】

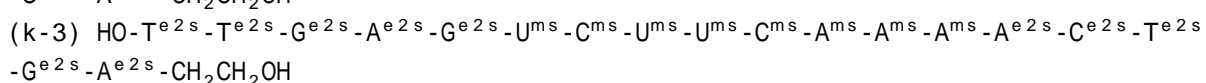
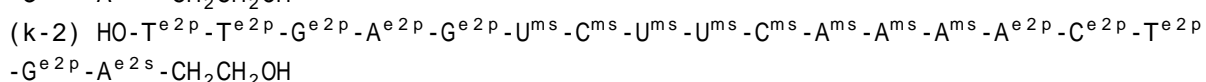
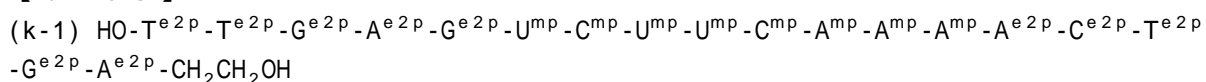


さらに好適な化合物は、J-1からJ-9である。

【0182】

一般式(II')で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0183】



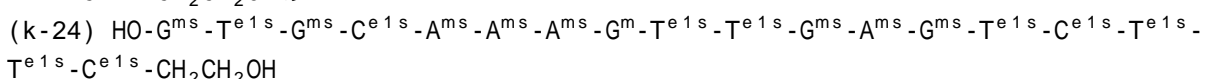
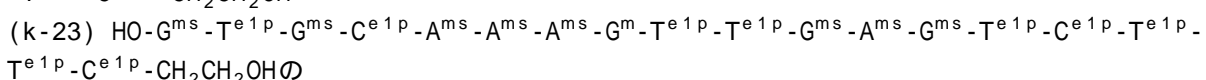
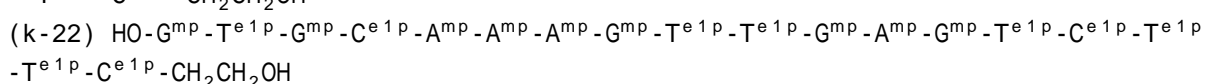
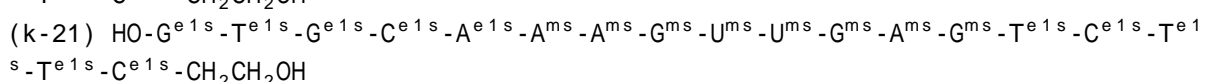
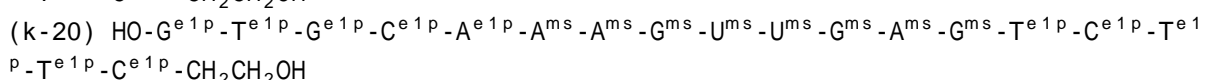
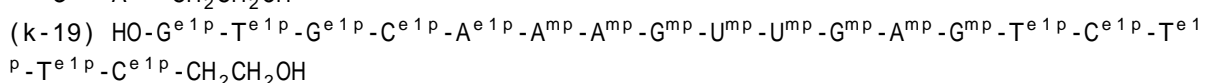
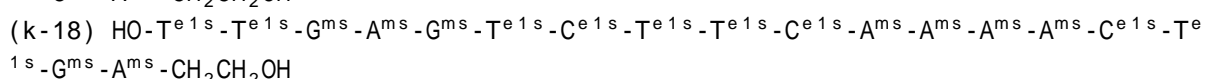
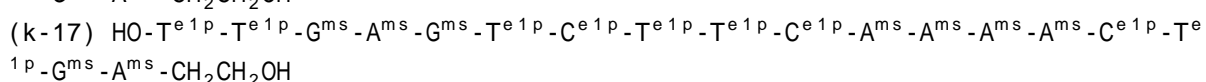
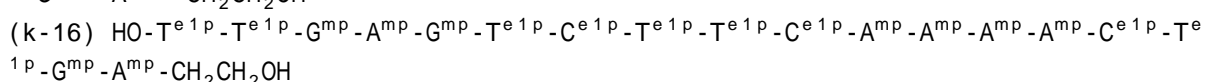
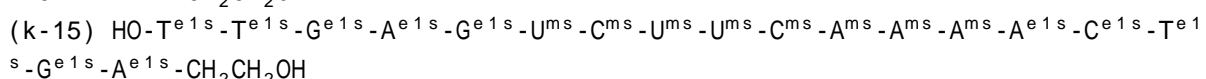
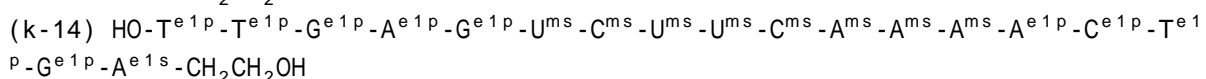
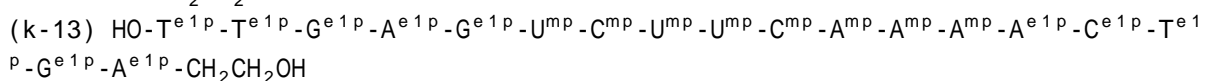
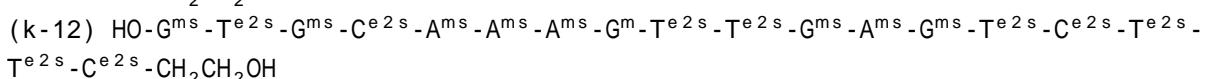
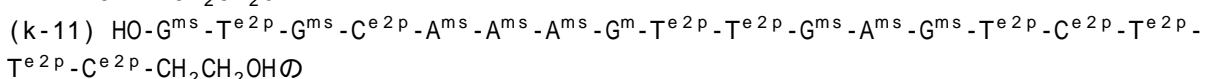
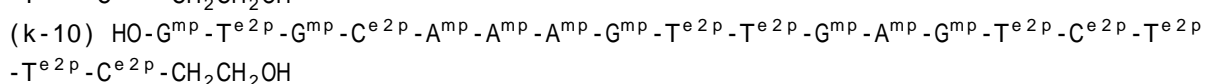
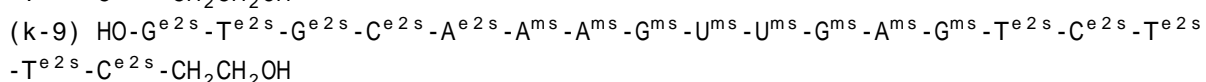
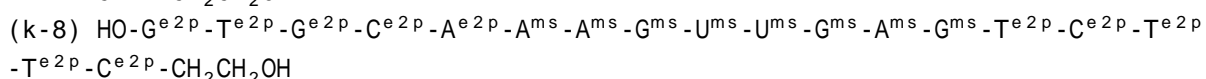
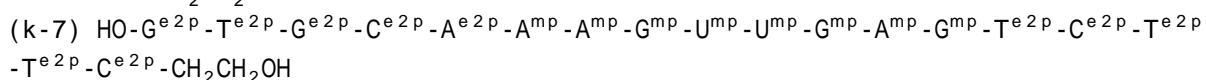
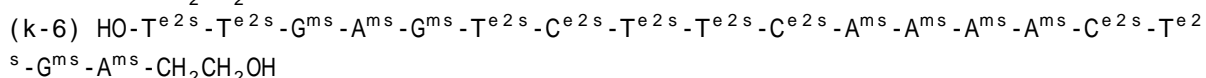
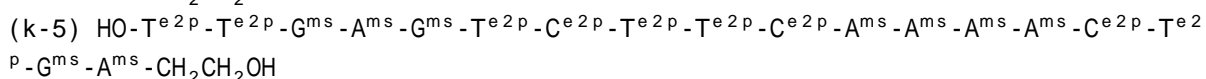
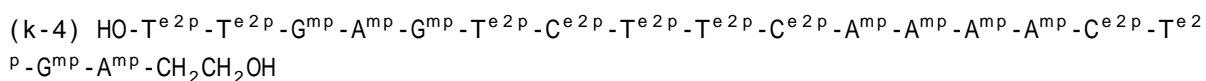
10

20

30

40

50

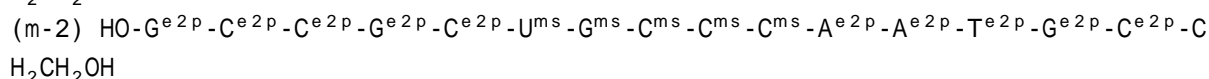
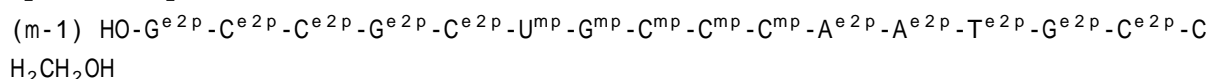


さらに好適な化合物は、k-1からk-12である。

【0184】

一般式(III')で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0185】



10

20

30

40

50

(m-3) HO-G^{e2s}-C^{e2s}-C^{e2s}-G^{e2s}-C^{e2s}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-A^{e2s}-A^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-C^{e2s}-C
H₂CH₂OH

(m-4) HO-C^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}
-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(m-5) HO-C^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-U^{ms}
-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(m-6) HO-C^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-U^{ms}
-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(m-7) HO-G^{e1p}-C^{e1p}-C^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-C
H₂CH₂OH

(m-8) HO-G^{e1p}-C^{e1p}-C^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-A^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-C
H₂CH₂OH

(m-9) HO-G^{e1s}-C^{e1s}-C^{e1s}-G^{e1s}-C^{e1s}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-A^{e1s}-A^{e1s}-T^{e1s}-G^{e1s}-C^{e1s}-C
H₂CH₂OH

(m-10) HO-C^{e1p}-G^{mp}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-C^{e1p}-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e1p}-G^{mp}-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{mp}-U
mp-C^{e1p}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(m-11) HO-C^{e1p}-G^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-C^{e1p}-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e1p}-G^{ms}-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{ms}-U
ms-C^{e1p}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(m-12) HO-C^{e1s}-G^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-G^{ms}-C^{e1s}-C^{e1s}-C^{e1s}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e1s}-G^{ms}-C^{e1s}-C^{e1s}-A^{ms}-U
ms-C^{e1s}-C^{e1s}-CH₂CH₂OH

さらに好適な化合物は、m-1からm-6である。

【 0 1 8 6 】

一般式 (IV ') で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【 0 1 8 7 】

(n-1) HO-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-C^e
2p-A^{mp}-A^{mp}-CH₂CH₂OH

(n-2) HO-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2}
p-T^{e2p}-G^{mp}-CH₂CH₂OH

(n-3) HO-C^{e2p}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-C^{e2p}-C^e
2p-A^{ms}-A^{ms}-CH₂CH₂OH

(n-4) HO-T^{e2p}-G^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2p}-T^{e2}
p-T^{e2p}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(n-5) HO-C^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-C^e
2s-A^{ms}-A^{ms}-CH₂CH₂OH

(n-6) HO-T^{e2s}-G^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2s}-T^{e2}
s-T^{e2s}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(n-7) HO-C^{e1p}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-C^{e1p}-G^{mp}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-C^{e1p}-C^{e1p}-C^e
1p-A^{mp}-A^{mp}-CH₂CH₂OH

(n-8) HO-T^{e1p}-G^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-A^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e1p}-T^{e1}
p-T^{e1p}-G^{mp}-CH₂CH₂OH

(n-9) HO-C^{e1p}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-U^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-C^{e1p}-G^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-C^{e1p}-C^{e1p}-C^e
1p-A^{ms}-A^{ms}-CH₂CH₂OH

(n-10) HO-T^{e1p}-G^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-A^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e1p}-T^{e1}
1p-T^{e1p}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(n-11) HO-C^{e1s}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-U^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-C^{e1s}-G^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-G^{ms}-C^{e1s}-C^{e1s}-C^e
1s-A^{ms}-A^{ms}-CH₂CH₂OH

(n-12) HO-T^{e1s}-G^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-C^{e1s}-T^{e1s}-G^{ms}-A^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e1s}-T^{e1}
1s-T^{e1s}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

さらに好適な化合物は、m-1,m-3,m-5である。

【 0 1 8 8 】

10

20

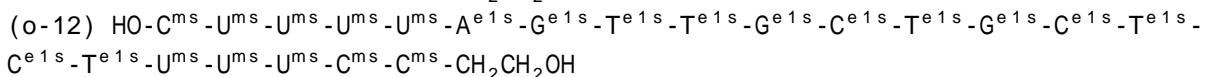
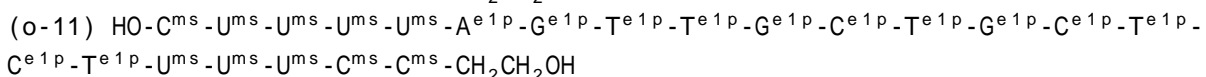
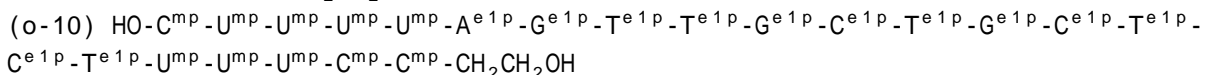
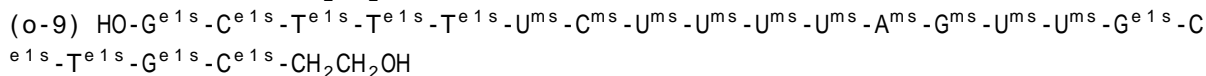
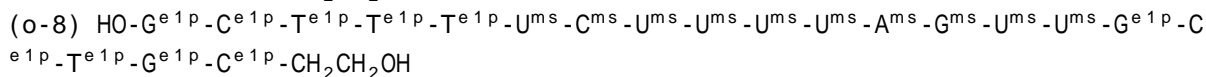
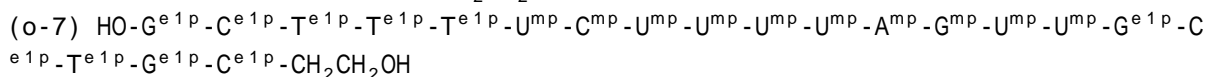
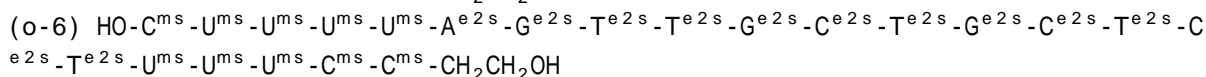
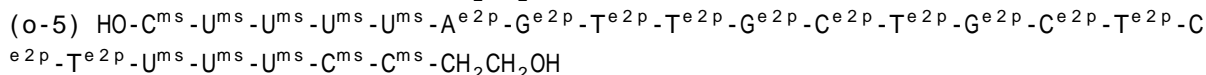
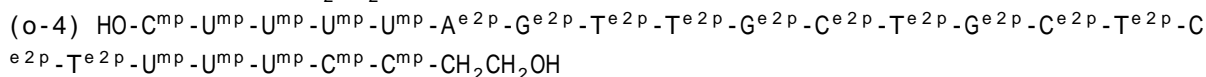
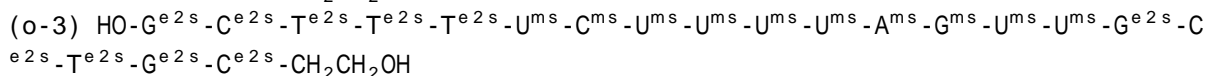
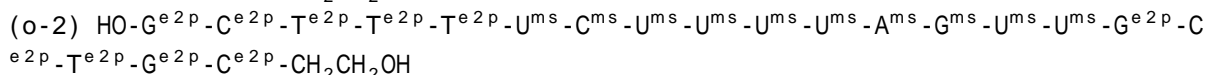
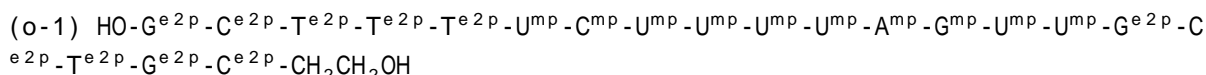
30

40

50

一般式 (V') で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【 0 1 8 9 】

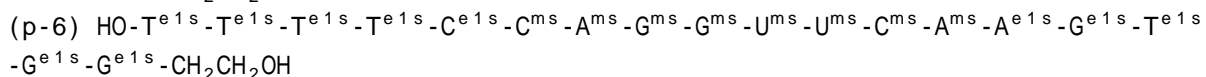
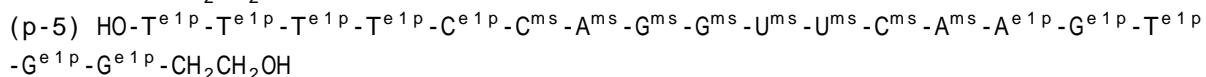
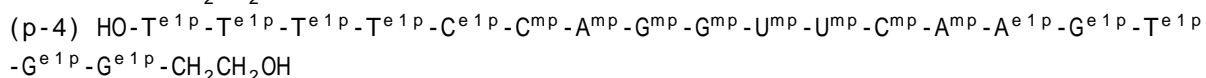
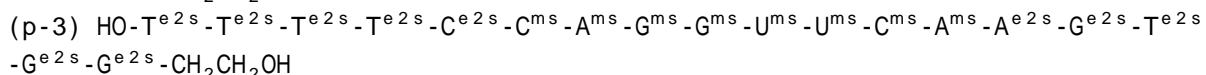
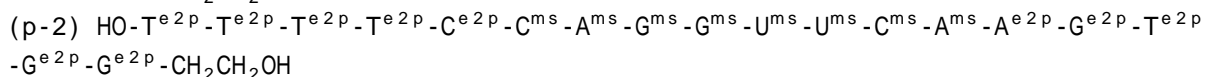
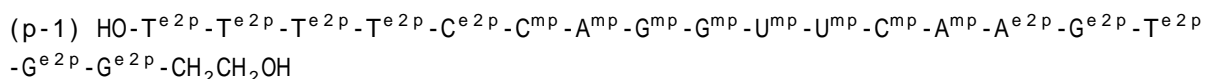


さらに好適な化合物は、o-1からo-6である。

【 0 1 9 0 】

一般式 (VI') で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【 0 1 9 1 】

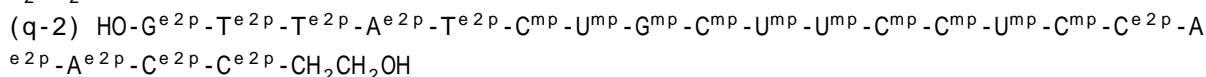
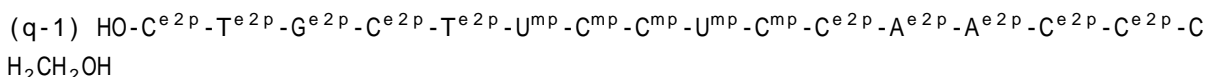


さらに好適な化合物は、p-1からp-3である。

【 0 1 9 2 】

一般式 (VII') で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【 0 1 9 3 】



10

20

30

40

50

(q-3) HO-C^{e2p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(q-4) HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(q-5) HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(q-6) HO-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(q-7) HO-C^{e2s}-U^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-8) HO-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-9) HO-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{e2s}-A^{e2s}-C^{e2s}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-10) HO-G^{e2s}-T^{e2s}-T^{e2s}-A^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{e2s}-A^{e2s}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-11) HO-C^{e2s}-U^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-12) HO-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-13) HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(q-14) HO-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(q-15) HO-C^{e2p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(q-16) HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(q-17) HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(q-18) HO-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(q-19) HO-C^{e2s}-U^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-20) HO-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-21) HO-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{e2s}-A^{e2s}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-22) HO-G^{e2s}-T^{e2s}-T^{e2s}-A^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{e2s}-A^{e2s}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-23) HO-C^{e2s}-U^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(q-24) HO-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

さらに好適な化合物は、q-1からq-12である。

【0194】

一般式(1')で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0195】

(1'-1)HO-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-CH₂CH₂OH

10

20

30

40

50

(I', '-2)HO-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-CH₂CH₂OH

(I', '-3)HO-G^{mp}-T^{e1p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-G^{mp}-U^{mp}-T^{e1p}-C^{mp}-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{mp}-CH₂CH₂OH

(I', '-4)HO-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e1p}-U^{mp}-G^{mp}-T^{e1p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-G^{mp}-CH₂CH₂OH

(I', '-5)HO-G^{ms}-T^{e2p}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e2p}-C^{ms}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-CH₂CH₂OH

(I', '-6)HO-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e2p}-U^{ms}-G^{ms}-T^{e2p}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(I', '-7)HO-G^{ms}-T^{e1p}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-T^{e1p}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e1p}-C^{ms}-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{ms}-CH₂CH₂OH

(I', '-8)HO-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e1p}-U^{ms}-G^{ms}-T^{e1p}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-T^{e1p}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(I', '-9)HO-G^{ms}-T^{e2s}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-C^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-CH₂CH₂OH

(I', '-10)HO-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-U^{ms}-G^{ms}-T^{e2s}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(I', '-11)HO-G^{ms}-T^{e1s}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-T^{e1s}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-C^{ms}-C^{e1s}-C^{e1s}-A^{ms}-CH₂CH₂OH

(I', '-12)HO-C^{e1s}-C^{e1s}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-U^{ms}-G^{ms}-T^{e1s}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-T^{e1s}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

さらに好適な化合物は(I', '-1), (I', '-2), (I', '-9), (I', '-10) である。

【0196】

一般式(II', ')で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0197】

(II', '-1)HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(II', '-2)HO-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(II', '-3)HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-G^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{mp}-C^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e1p}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(II', '-4)HO-T^{e1p}-U^{mp}-C^{e1p}-C^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e1p}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(II', '-5)HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{ms}-C^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(II', '-6)HO-T^{e2p}-U^{ms}-C^{e2p}-C^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(II', '-7)HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-T^{e1p}-G^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{ms}-C^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e1p}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e1p}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(II', '-8)HO-T^{e1p}-U^{ms}-C^{e1p}-C^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e1p}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e1p}-C^{e1p}-A^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e1p}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(II', '-9)HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(II', '-10)HO-T^{e2s}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(II', '-11)HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-T^{e1s}-G^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-C^{ms}-C^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e1s}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e1s}-C^{e1s}-CH₂CH₂OH

(II', '-12)HO-T^{e1s}-U^{ms}-C^{e1s}-C^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e1s}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e1s}-C^{e1s}-A^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e1s}-C^{e1s}-CH₂CH₂OH

10

20

30

40

50

さらに好適な化合物は(II' '-1), (II' '-2), (II' '-9), (II' '-10) である。

【0198】

一般式(III' ')で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0199】

(III' '-1)HO-G^{mp}-A^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH

(III' '-2)HO-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{mp}-CH₂CH₂OH

(III' '-3)HO-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(III' '-4)HO-G^{mp}-A^{e1p}-A^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e1p}-G^{mp}-C^{e1p}-C^{e1p}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH

(III' '-5)HO-G^{mp}-C^{e1p}-C^{e1p}-G^{mp}-C^{e1p}-C^{mp}-A^{mp}-T^{e1p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e1p}-U^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e1p}-A^{e1p}-G^{mp}-CH₂CH₂OH

(III' '-6)HO-C^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e1p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{e1p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e1p}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e1p}-G^{mp}-C^{e1p}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(III' '-7)HO-G^{ms}-A^{e2p}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH

(III' '-8)HO-G^{ms}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-C^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2p}-U^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(III' '-9)HO-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-A^{e2p}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2p}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(III' '-10)HO-G^{ms}-A^{e1p}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e1p}-G^{ms}-C^{e1p}-C^{e1p}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-T^{e1p}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH

(III' '-11)HO-G^{ms}-C^{e1p}-C^{e1p}-G^{ms}-C^{e1p}-C^{ms}-A^{ms}-T^{e1p}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e1p}-U^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e1p}-A^{e1p}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(III' '-12)HO-C^{e1p}-A^{ms}-T^{e1p}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e1p}-G^{ms}-A^{ms}-A^{e1p}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e1p}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e1p}-G^{ms}-C^{e1p}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(III' '-13)HO-G^{ms}-A^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH

(III' '-14)HO-G^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-A^{e2s}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(III' '-15)HO-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-A^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(III' '-16)HO-G^{ms}-A^{e1s}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e1s}-G^{ms}-C^{e1s}-C^{e1s}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-T^{e1s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-CH₂CH₂OH

(III' '-17)HO-G^{ms}-C^{e1s}-C^{e1s}-G^{ms}-C^{e1s}-C^{ms}-A^{ms}-T^{e1s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e1s}-U^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e1s}-A^{e1s}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(III' '-18)HO-C^{e1s}-A^{ms}-T^{e1s}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e1s}-G^{ms}-A^{ms}-A^{e1s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e1s}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e1s}-G^{ms}-C^{e1s}-C^{e1s}-CH₂CH₂OH

さらに好適な化合物は(III' '-1), (III' '-2), (III' '-3), (III' '-13), (III' '-14), (III' '-15) である。

【0200】

一般式(IV' ')で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0201】

(IV' '-1)HO-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(IV' '-2)HO-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-CH₂CH₂OH

(IV' '-3)HO-G^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-C^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-C^{mp}-C^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-

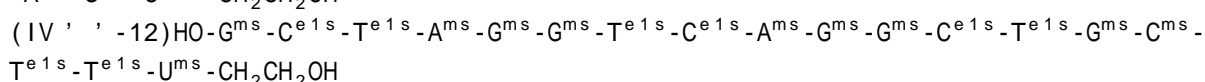
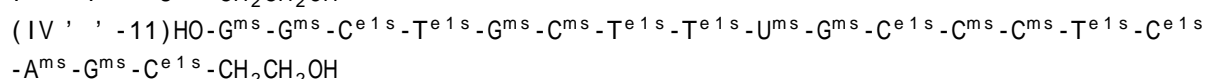
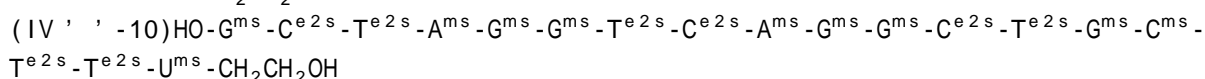
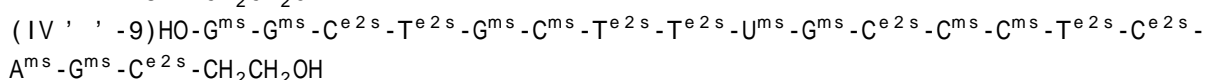
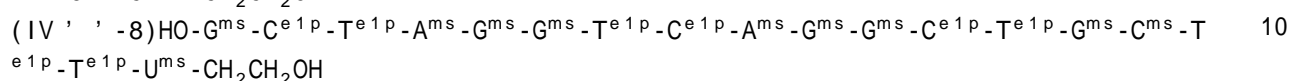
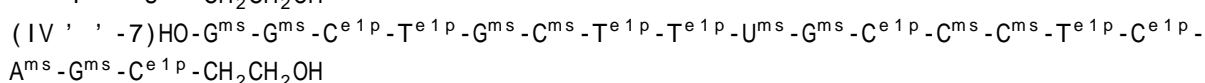
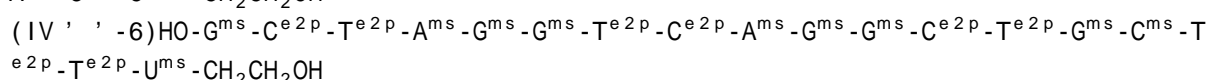
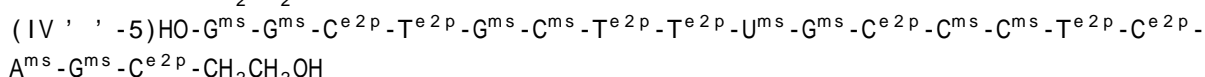
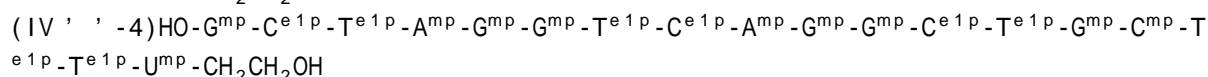
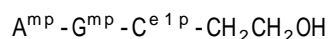
10

20

30

40

50

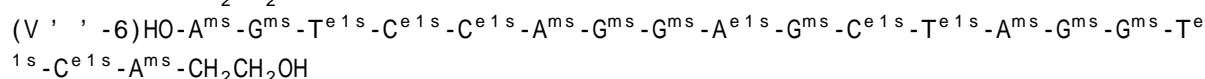
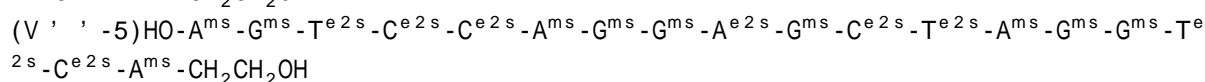
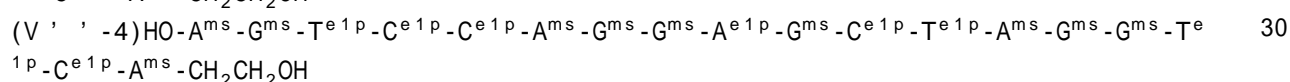
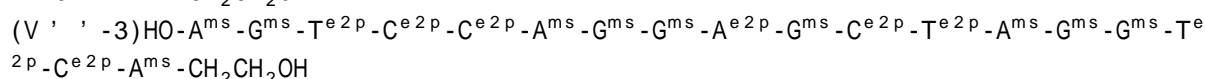
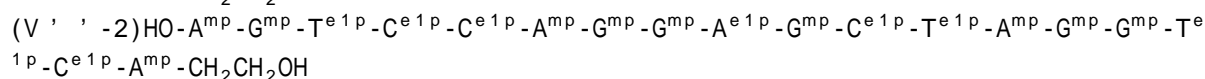
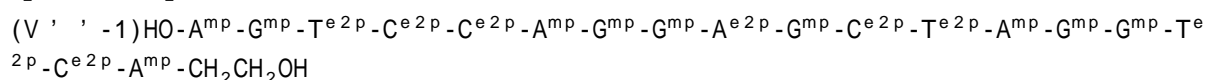


さらに好適な化合物は(IV', -1), (IV', -2), (IV', -9), (IV', -10) である。 20

【0202】

一般式(V',)で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0203】

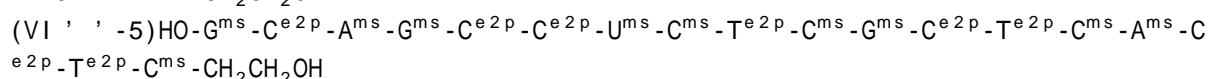
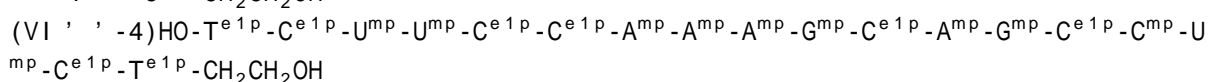
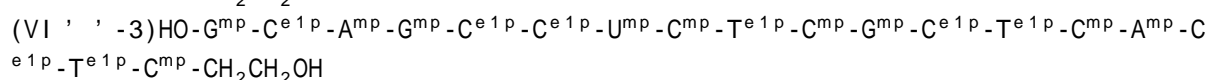
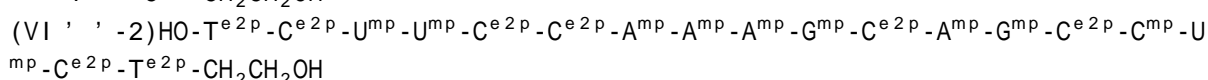
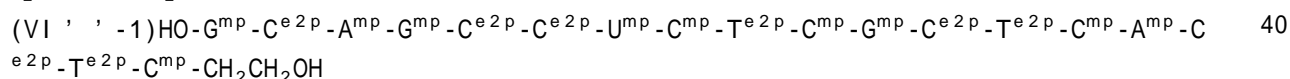


さらに好適な化合物は(V', -1), (V', -5)である。

【0204】

一般式(VI',)で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0205】



$ms-C^{e2p}-T^{e2p}-CH_2CH_2OH$

(VI', -7) $HO-G^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-C^{e1p}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e1p}-C^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-C^{ms}-A^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-C^{ms}-CH_2CH_2OH$

(VI', -8) $HO-T^{e1p}-C^{e1p}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-C^{ms}-U^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-CH_2CH_2OH$

(VI', -9) $HO-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e2s}-C^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-CH_2CH_2OH$

(VI', -10) $HO-T^{e2s}-C^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH_2CH_2OH$

(VI', -11) $HO-G^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-C^{e1s}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e1s}-C^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-C^{ms}-A^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-C^{ms}-CH_2CH_2OH$

(VI', -12) $HO-T^{e1s}-C^{e1s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e1s}-C^{e1s}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-C^{ms}-U^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-CH_2CH_2OH$

さらに好適な化合物は (VI', -1), (VI', -2), (VI', -9), (VI', -10) である。

【0206】

一般式 (VII',) で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0207】

(VII', -1) $HO-C^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-A^{e2p}-A^{mp}-CH_2CH_2OH$

(VII', -2) $HO-C^{mp}-T^{e1p}-A^{mp}-T^{e1p}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-A^{e1p}-A^{mp}-CH_2CH_2OH$

(VII', -3) $HO-C^{ms}-T^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-A^{e2p}-A^{ms}-CH_2CH_2OH$

(VII', -4) $HO-C^{ms}-T^{e1p}-A^{ms}-T^{e1p}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-A^{e1p}-A^{ms}-CH_2CH_2OH$

(VII', -5) $HO-C^{ms}-T^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-A^{e2s}-A^{ms}-CH_2CH_2OH$

(VII', -6) $HO-C^{ms}-T^{e1s}-A^{ms}-T^{e1s}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-T^{e1s}-C^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-C^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-A^{e1s}-A^{ms}-CH_2CH_2OH$

さらに好適な化合物は (VII', -1), (VII', -5) である。

【0208】

一般式 (VIII',) で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0209】

(VIII', -1) $HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-CH_2CH_2OH$

(VIII', -2) $HO-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH_2CH_2OH$

(VIII', -3) $HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e1p}-T^{e1p}-C^{mp}-U^{mp}-T^{e1p}-U^{mp}-T^{e1p}-A^{mp}-C^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-C^{mp}-C^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-CH_2CH_2OH$

(VIII', -4) $HO-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e1p}-G^{mp}-U^{mp}-T^{e1p}-U^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-U^{mp}-C^{e1p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-T^{e1p}-C^{e1p}-CH_2CH_2OH$

(VIII', -5) $HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{ms}-U^{ms}-T^{e2p}-U^{ms}-T^{e2p}-A^{ms}-C^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-C^{ms}-C^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-CH_2CH_2OH$

(VIII', -6) $HO-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e2p}-U^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-U^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH_2CH_2OH$

(VIII', -7) $HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-C^{ms}-U^{ms}-T^{e1p}-U^{ms}-T^{e1p}-A^{ms}-C^{ms}-T^{e1p}-C^{e1p}-C^{ms}-C^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-CH_2CH_2OH$

(VIII', -8) $HO-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e1p}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e1p}-U^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-U^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-T^{e1p}-C^{e1p}-CH_2CH_2OH$

(VIII', -9) $HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-U^{ms}-T^{e2s}-A^{ms}-C^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-C^{ms}-C^{ms}$

10

20

30

40

50

-T^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(VIII', -10)HO-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OH

(VIII', -11)HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-C^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-U^{ms}-T^{e1s}-A^{ms}-C^{ms}-T^{e1s}-C^{e1s}-C^{ms}-C^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(VIII', -12)HO-C^{e1s}-C^{e1s}-A^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-U^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-U^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-T^{e1s}-C^{e1s}-CH₂CH₂OH

さらに好適な化合物は(VIII', -1), (VIII', -2), (VIII', -9), (VIII', -10)である。

【0210】

一般式(IX')で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0211】

(IX', -1)HO-T^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-CH₂CH₂OH

(IX', -2)Ph-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-A^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH

(IX', -3)HO-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-A^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH

(IX', -4)HO-T^{e1p}-A^{e1p}-A^{e1p}-C^{e1p}-A^{e1p}-G^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{e1p}-G^{e1p}-G^{e1p}-A^{e1p}-G^{e1p}-CH₂CH₂OH

(IX', -5)Ph-T^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-A^{e1p}-C^{e1p}-A^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH

(IX', -6)HO-T^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-A^{e1p}-C^{e1p}-A^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH

(IX', -7)HO-T^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-A^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-CH₂CH₂OH

(IX', -8)Ph-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-C^{ms}-A^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-A^{ms}-A^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH

(IX', -9)HO-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-C^{ms}-A^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-A^{ms}-A^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH

(IX', -10)HO-T^{e1p}-A^{e1p}-A^{e1p}-C^{e1p}-A^{e1p}-G^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-A^{e1p}-G^{e1p}-G^{e1p}-A^{e1p}-G^{e1p}-CH₂CH₂OH

(IX', -11)Ph-T^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-C^{ms}-A^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-A^{ms}-A^{e1p}-C^{e1p}-A^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH

(IX', -12)HO-T^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-C^{ms}-A^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-A^{ms}-A^{e1p}-C^{e1p}-A^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH

(IX', -13)HO-T^{e2s}-A^{e2s}-A^{e2s}-C^{e2s}-A^{e2s}-G^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{e2s}-G^{e2s}-G^{e2s}-A^{e2s}-G^{e2s}-CH₂CH₂OH

(IX', -14)Ph-T^{e2s}-G^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-T^{e2s}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-A^{e2s}-C^{e2s}-A^{e2s}-G^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH

(IX', -15)HO-T^{e2s}-G^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-T^{e2s}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-A^{e2s}-C^{e2s}-A^{e2s}-G^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH

(IX', -16)HO-T^{e1s}-A^{e1s}-A^{e1s}-C^{e1s}-A^{e1s}-G^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{e1s}-G^{e1s}-G^{e1s}-A^{e1s}-G^{e1s}-CH₂CH₂OH

(IX', -17)Ph-T^{e1s}-G^{e1s}-T^{e1s}-G^{e1s}-T^{e1s}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-A^{e1s}-C^{e1s}-A^{e1s}-G^{e1s}-T^{e1s}-CH₂CH₂OH

(IX', -18)HO-T^{e1s}-G^{e1s}-T^{e1s}-G^{e1s}-T^{e1s}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-A^{e1s}-C^{e1s}-A^{e1s}-G^{e1s}-T^{e1s}-CH₂CH₂OH

さらに好適な化合物は(IX', -1), (IX', -2), (IX', -3), (IX', -13), (IX', -14), (IX', -15)である。

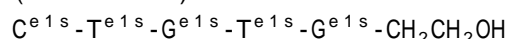
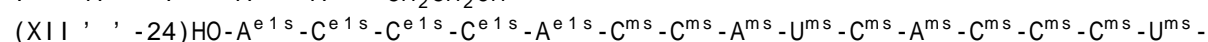
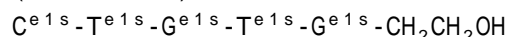
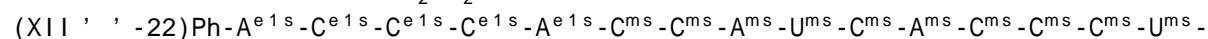
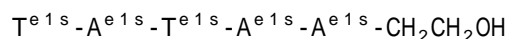
10

20

30

40

50

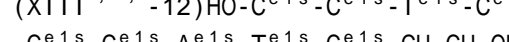
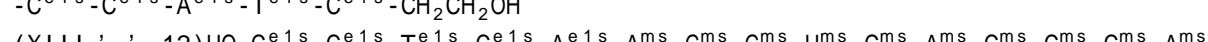
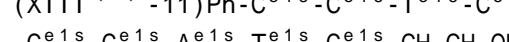
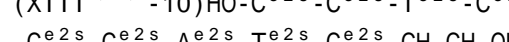
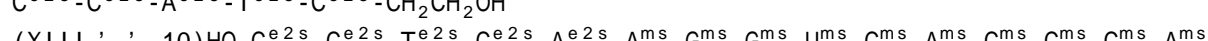
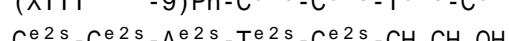
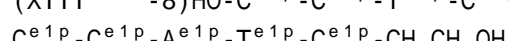
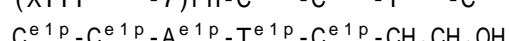
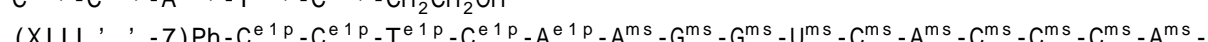
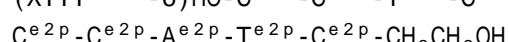
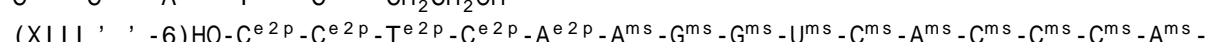
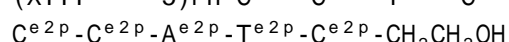
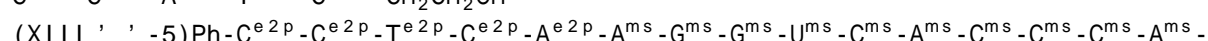
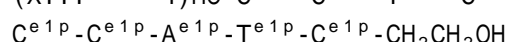
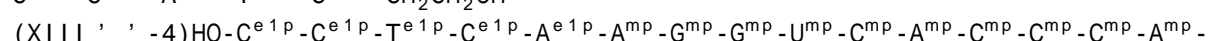
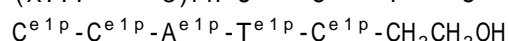
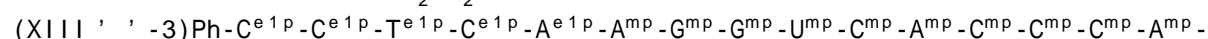
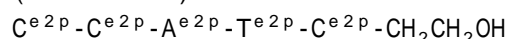
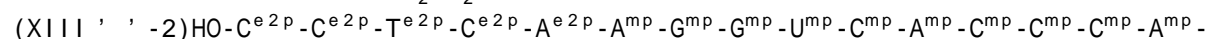
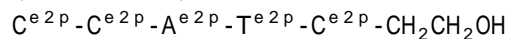
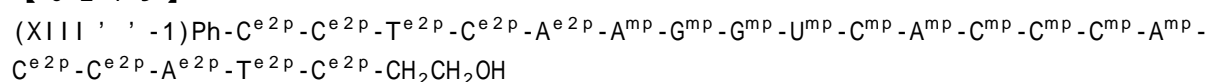


さらに好適な化合物は(XII', -1), (XII', -2), (XII', -3), (XII', -4), (XII', -17), (XII', -18), (XII', -19), (XII', -20)である。

【0218】

一般式(XIII',)で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0219】



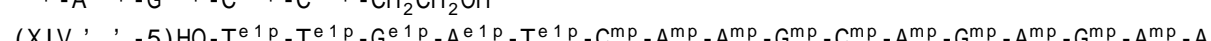
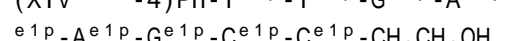
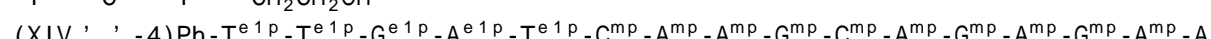
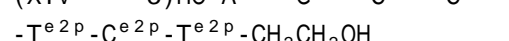
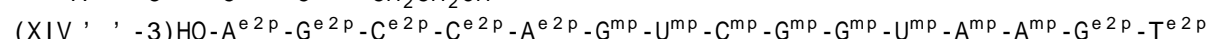
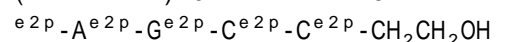
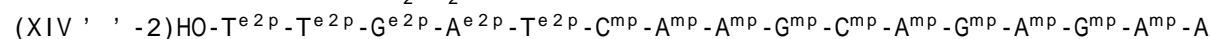
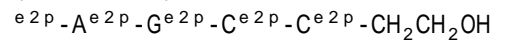
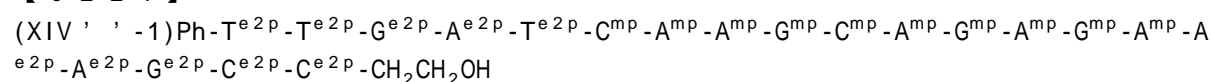
さらに好適な化合物は(XIII', -1), (XIII', -2), (XIII', -9), (XIII', -10)である。

。

【0220】

一般式(XIV',)で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0221】



10

20

30

40

50

(XV', '-10)HO-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-A^{e2p}
-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH

(XV', '-11)HO-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}
-G^{ms}-A^{e2p}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(XV', '-12)HO-A^{e2p}-G^{ms}-T^{e2p}-U^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-G^{ms}-A^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-A^{e2p}
-G^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH

(XV', '-13)HO-G^{e1p}-G^{e1p}-C^{e1p}-A^{e1p}-T^{e1p}-U^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-U^{ms}-T^{e1p}-G^{e1p}
-G^{e1p}-A^{e1p}-G^{e1p}-CH₂CH₂OH

(XV', '-14)HO-A^{e1p}-G^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-A^{e1p}
-G^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH

(XV', '-15)HO-G^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-A^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-U^{ms}-C^{e1p}-T^{e1p}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}
-G^{ms}-A^{e1p}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(XV', '-16)HO-A^{e1p}-G^{ms}-T^{e1p}-U^{ms}-T^{e1p}-G^{ms}-G^{ms}-A^{e1p}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e1p}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e1p}-A^{e1p}
-G^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-CH₂CH₂OH

(XV', '-17)HO-G^{e2s}-G^{e2s}-C^{e2s}-A^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-G^{e2s}
-G^{e2s}-A^{e2s}-G^{e2s}-CH₂CH₂OH

(XV', '-18)HO-A^{e2s}-G^{e2s}-T^{e2s}-T^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{e2s}
-G^{e2s}-T^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH

(XV', '-19)HO-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}
-G^{ms}-A^{e2s}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(XV', '-20)HO-A^{e2s}-G^{ms}-T^{e2s}-U^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-A^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{e2s}
-G^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH

(XV', '-21)HO-G^{e1s}-G^{e1s}-C^{e1s}-A^{e1s}-T^{e1s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-G^{e1s}
-G^{e1s}-A^{e1s}-G^{e1s}-CH₂CH₂OH

(XV', '-22)HO-A^{e1s}-G^{e1s}-T^{e1s}-T^{e1s}-T^{e1s}-G^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-A^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-A^{e1s}
-G^{e1s}-T^{e1s}-T^{e1s}-CH₂CH₂OH

(XV', '-23)HO-G^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-A^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-U^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-G^{ms}
-G^{ms}-A^{e1s}-G^{ms}-CH₂CH₂OH

(XV', '-24)HO-A^{e1s}-G^{ms}-T^{e1s}-U^{ms}-T^{e1s}-G^{ms}-G^{ms}-A^{e1s}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e1s}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-A^{e1s}
-G^{ms}-T^{e1s}-T^{e1s}-CH₂CH₂OH

さらに好適な化合物は(XV', '-1), (XV', '-2), (XV', '-3), (XV', '-4), (XV', '-17), (XV', '-18), (XV', '-19), (XV', '-20)である。

【0224】

一般式(XVI', ')で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0225】

(XVI', '-1)HO-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^m
P-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-CH₂CH₂OH

(XVI', '-2)HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^m
P-T^{e2p}-A^{mp}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(XVI', '-3)HO-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-T^{e1p}-A^{mp}-C^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{mp}-A^{mp}-T^{e1p}-C^m
P-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{mp}-CH₂CH₂OH

(XVI', '-4)HO-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-T^{e1p}-G^{mp}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^m
P-T^{e1p}-A^{mp}-C^{e1p}-CH₂CH₂OH

(XVI', '-5)HO-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-T^{e2p}-A^{ms}-C^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-C^m
S-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-CH₂CH₂OH

(XVI', '-6)HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^m
S-T^{e2p}-A^{ms}-C^{e2p}-CH₂CH₂OH

(XVI', '-7)HO-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-T^{e1p}-A^{ms}-C^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{ms}-A^{ms}-T^{e1p}-C^m
S-C^{e1p}-C^{e1p}-A^{ms}-CH₂CH₂OH

(XVI', '-8)HO-C^{e1p}-T^{e1p}-G^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-G^{ms}-T^{e1p}-G^{ms}-T^{e1p}-T^{e1p}-C^{e1p}-T^{e1p}-T^{e1p}-G^m

10

20

30

40

50

$s\text{-Te}^{1p}\text{-A}^{ms}\text{-C}^{e1p}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVI', -9) $\text{HO-Te}^{2s}\text{-Te}^{2s}\text{-C}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-Te}^{2s}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-A}^{ms}\text{-C}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-Te}^{2s}\text{-C}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-C}^{ms}\text{-C}^{e2s}\text{-C}^{e2s}\text{-A}^{ms}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVI', -10) $\text{HO-C}^{e2s}\text{-Te}^{2s}\text{-G}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-Te}^{2s}\text{-C}^{e2s}\text{-Te}^{2s}\text{-Te}^{2s}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-A}^{ms}\text{-C}^{e2s}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVI', -11) $\text{HO-Te}^{1s}\text{-Te}^{1s}\text{-C}^{ms}\text{-Te}^{1s}\text{-Te}^{1s}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{1s}\text{-A}^{ms}\text{-C}^{ms}\text{-Te}^{1s}\text{-Te}^{1s}\text{-C}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-Te}^{1s}\text{-C}^{ms}\text{-C}^{e1s}\text{-C}^{e1s}\text{-A}^{ms}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVI', -12) $\text{HO-C}^{e1s}\text{-Te}^{1s}\text{-G}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{1s}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{1s}\text{-Te}^{1s}\text{-C}^{e1s}\text{-Te}^{1s}\text{-Te}^{1s}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{1s}\text{-A}^{ms}\text{-C}^{e1s}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

さらに好適な化合物は (XVI', -1), (XVI', -2), (XVI', -9), (XVI', -10) である。

10

【0226】

一般式 (XVII',) で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0227】

(XVII', -1) $\text{HO-C}^{e2p}\text{-C}^{e2p}\text{-U}^{mp}\text{-C}^{e2p}\text{-C}^{e2p}\text{-G}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-Te}^{2p}\text{-Te}^{2p}\text{-C}^{e2p}\text{-Te}^{2p}\text{-G}^{mp}\text{-A}^{mp}\text{-A}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-Te}^{2p}\text{-G}^{mp}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVII', -2) $\text{HO-C}^{e1p}\text{-C}^{e1p}\text{-U}^{mp}\text{-C}^{e1p}\text{-C}^{e1p}\text{-G}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-Te}^{1p}\text{-Te}^{1p}\text{-C}^{e1p}\text{-Te}^{1p}\text{-G}^{mp}\text{-A}^{mp}\text{-A}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-Te}^{1p}\text{-G}^{mp}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVII', -3) $\text{HO-C}^{e2p}\text{-C}^{e2p}\text{-U}^{ms}\text{-C}^{e2p}\text{-C}^{e2p}\text{-G}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{2p}\text{-Te}^{2p}\text{-C}^{e2p}\text{-Te}^{2p}\text{-G}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{2p}\text{-G}^{ms}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVII', -4) $\text{HO-C}^{e1p}\text{-C}^{e1p}\text{-U}^{ms}\text{-C}^{e1p}\text{-C}^{e1p}\text{-G}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{1p}\text{-Te}^{1p}\text{-C}^{e1p}\text{-Te}^{1p}\text{-G}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{1p}\text{-G}^{ms}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

20

(XVII', -5) $\text{HO-C}^{e2s}\text{-C}^{e2s}\text{-U}^{ms}\text{-C}^{e2s}\text{-C}^{e2s}\text{-G}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-Te}^{2s}\text{-C}^{e2s}\text{-Te}^{2s}\text{-G}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-G}^{ms}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVII', -6) $\text{HO-C}^{e1s}\text{-C}^{e1s}\text{-U}^{ms}\text{-C}^{e1s}\text{-C}^{e1s}\text{-G}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{1s}\text{-Te}^{1s}\text{-C}^{e1s}\text{-Te}^{1s}\text{-G}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-Te}^{1s}\text{-G}^{ms}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

さらに好適な化合物は (XVII', -1), (XVII', -5) である。

【0228】

一般式 (XVIII',) で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0229】

(XVIII', -1) $\text{HO-Te}^{2p}\text{-A}^{mp}\text{-A}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-A}^{mp}\text{-C}^{e2p}\text{-C}^{e2p}\text{-Te}^{2p}\text{-G}^{mp}\text{-C}^{e2p}\text{-Te}^{2p}\text{-C}^{e2p}\text{-A}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-C}^{e2p}\text{-U}^{mp}\text{-Te}^{2p}\text{-C}^{e2p}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

30

(XVIII', -2) $\text{HO-C}^{e2p}\text{-Te}^{2p}\text{-C}^{e2p}\text{-A}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-C}^{e2p}\text{-Te}^{2p}\text{-U}^{mp}\text{-C}^{mp}\text{-Te}^{2p}\text{-Te}^{2p}\text{-C}^{mp}\text{-C}^{mp}\text{-Te}^{2p}\text{-Te}^{2p}\text{-A}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-C}^{e2p}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVIII', -3) $\text{HO-Te}^{1p}\text{-A}^{mp}\text{-A}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-A}^{mp}\text{-C}^{e1p}\text{-C}^{e1p}\text{-Te}^{1p}\text{-G}^{mp}\text{-C}^{e1p}\text{-Te}^{1p}\text{-C}^{e1p}\text{-A}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-C}^{e1p}\text{-U}^{mp}\text{-Te}^{1p}\text{-C}^{e1p}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVIII', -4) $\text{HO-C}^{e1p}\text{-Te}^{1p}\text{-C}^{e1p}\text{-A}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-C}^{e1p}\text{-Te}^{1p}\text{-U}^{mp}\text{-C}^{mp}\text{-Te}^{1p}\text{-Te}^{1p}\text{-C}^{mp}\text{-C}^{mp}\text{-Te}^{1p}\text{-Te}^{1p}\text{-A}^{mp}\text{-G}^{mp}\text{-C}^{e1p}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVIII', -5) $\text{HO-Te}^{2p}\text{-A}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-C}^{e2p}\text{-C}^{e2p}\text{-Te}^{2p}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e2p}\text{-Te}^{2p}\text{-C}^{e2p}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e2p}\text{-U}^{ms}\text{-Te}^{2p}\text{-C}^{e2p}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVIII', -6) $\text{HO-C}^{e2p}\text{-Te}^{2p}\text{-C}^{e2p}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e2p}\text{-Te}^{2p}\text{-U}^{ms}\text{-C}^{ms}\text{-Te}^{2p}\text{-Te}^{2p}\text{-C}^{ms}\text{-C}^{ms}\text{-Te}^{2p}\text{-Te}^{2p}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e2p}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

40

(XVIII', -7) $\text{HO-Te}^{1p}\text{-A}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-C}^{e1p}\text{-C}^{e1p}\text{-Te}^{1p}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e1p}\text{-Te}^{1p}\text{-C}^{e1p}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e1p}\text{-U}^{ms}\text{-Te}^{1p}\text{-C}^{e1p}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

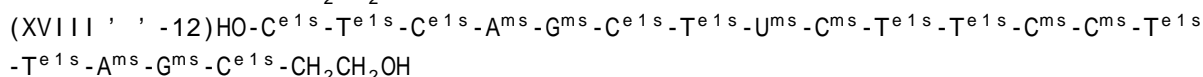
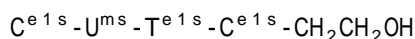
(XVIII', -8) $\text{HO-C}^{e1p}\text{-Te}^{1p}\text{-C}^{e1p}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e1p}\text{-Te}^{1p}\text{-U}^{ms}\text{-C}^{ms}\text{-Te}^{1p}\text{-Te}^{1p}\text{-C}^{ms}\text{-C}^{ms}\text{-Te}^{1p}\text{-Te}^{1p}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e1p}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVIII', -9) $\text{HO-Te}^{2s}\text{-A}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-C}^{e2s}\text{-C}^{e2s}\text{-Te}^{2s}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e2s}\text{-Te}^{2s}\text{-C}^{e2s}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e2s}\text{-U}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-C}^{e2s}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVIII', -10) $\text{HO-C}^{e2s}\text{-Te}^{2s}\text{-C}^{e2s}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e2s}\text{-Te}^{2s}\text{-U}^{ms}\text{-C}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-Te}^{2s}\text{-C}^{ms}\text{-C}^{ms}\text{-Te}^{2s}\text{-Te}^{2s}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e2s}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

(XVIII', -11) $\text{HO-Te}^{1s}\text{-A}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-A}^{ms}\text{-C}^{e1s}\text{-C}^{e1s}\text{-Te}^{1s}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e1s}\text{-Te}^{1s}\text{-C}^{e1s}\text{-A}^{ms}\text{-G}^{ms}\text{-C}^{e1s}\text{-U}^{ms}\text{-Te}^{1s}\text{-C}^{e1s}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

50

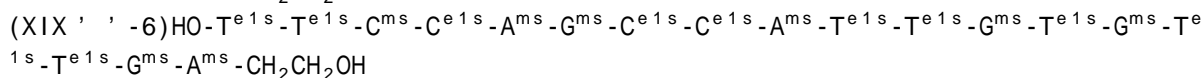
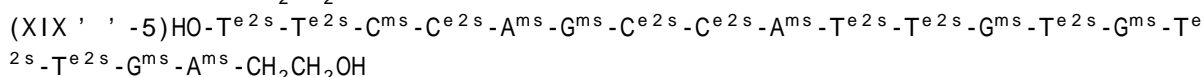
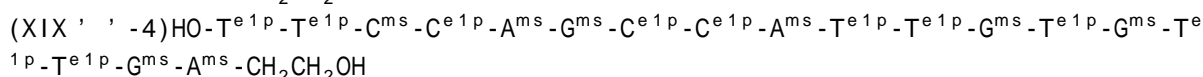
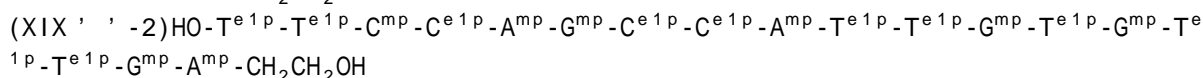
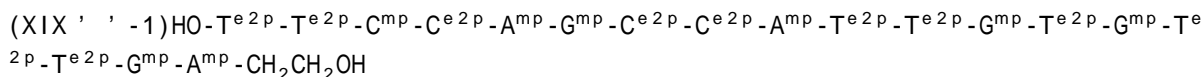


さらに好適な化合物は(XVIII', -1), (XVIII', -2), (XVIII', -9), (XVIII', -10)である。

【0230】

一般式(XIX',)で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0231】

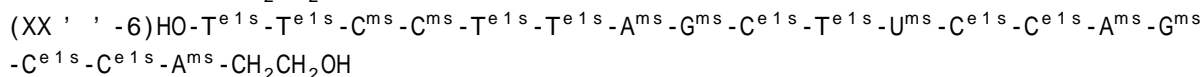
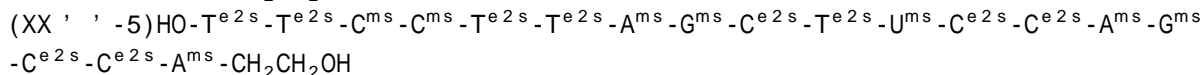
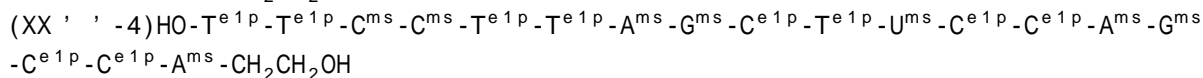
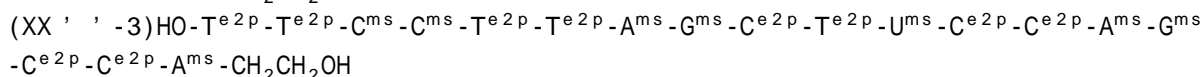
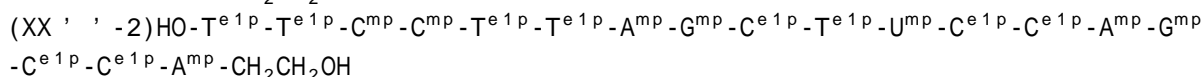
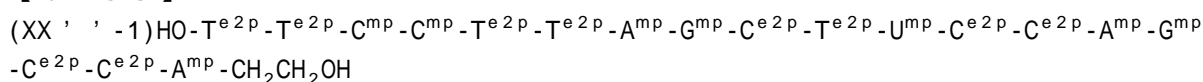


さらに好適な化合物は(XIX', -1), (XIX', -5)である。

【0232】

一般式(XX',)で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0233】

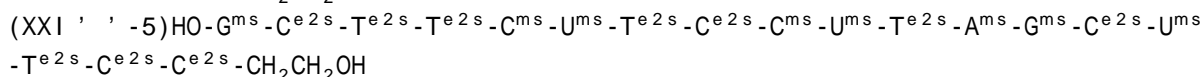
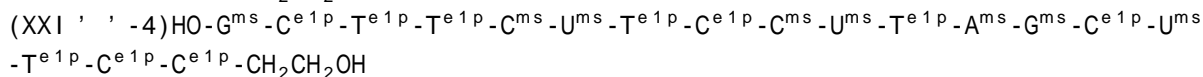
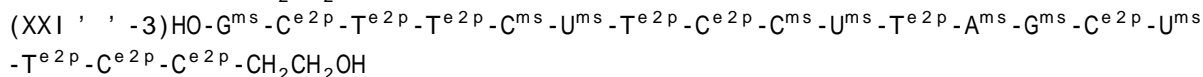
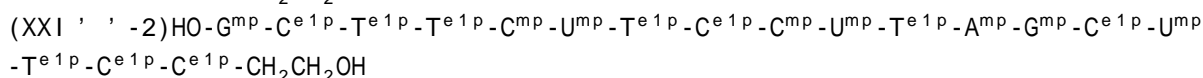
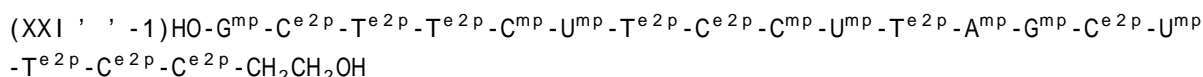


さらに好適な化合物は(XX', -1), (XX', -5)である。

【0234】

一般式(XXI',)で表される化合物として好適なものを以下に例示する。

【0235】



(XXI' '-6)HO-G^{ms}-C^{e1s}-T^{e1s}-T^{e1s}-C^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-C^{e1s}-C^{ms}-U^{ms}-T^{e1s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e1s}-U^{ms}
-T^{e1s}-C^{e1s}-C^{e1s}-CH₂CH₂OH

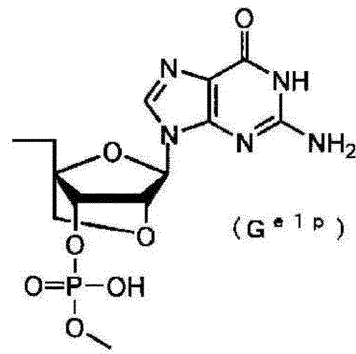
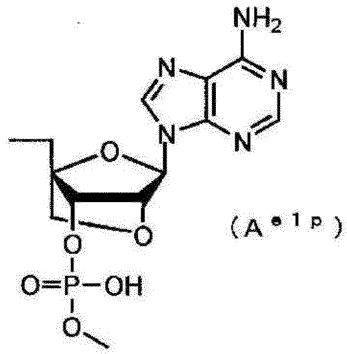
さらに好適な化合物は(XXI' '-1), (XXI' '-5)である。

【 0 2 3 6 】

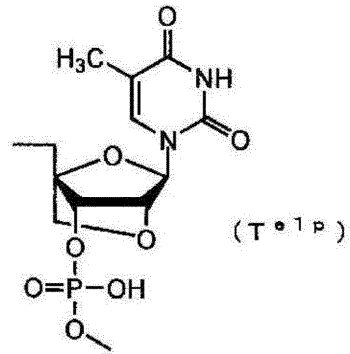
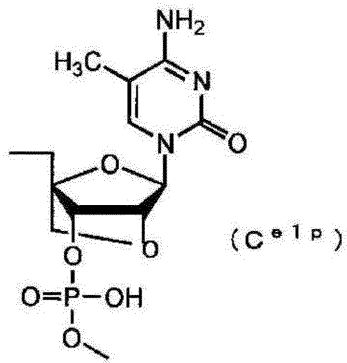
なお、本明細書において、A^{e1p}、G^{e1p}、C^{e1p}、T^{e1p}、A^{e2p}、G^{e2p}、C^{e2p}、T^{e2p}、A^{mp}、G^{mp}、C^{mp}、U^{mp}、A^{e1s}、G^{e1s}、C^{e1s}、T^{e1s}、A^{e2s}、G^{e2s}、C^{e2s}、T^{e2s}、A^{ms}、G^{ms}、C^{ms}、U^{ms}、Phは、下記に示す構造を有する基である。

【 0 2 3 7 】

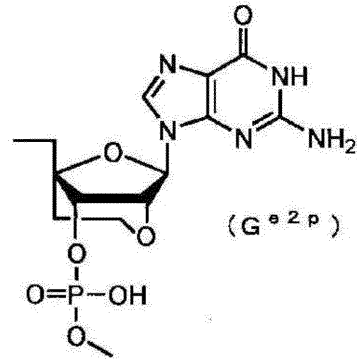
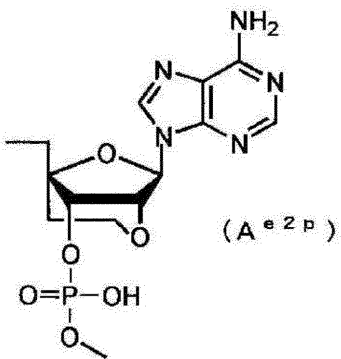
【化160】



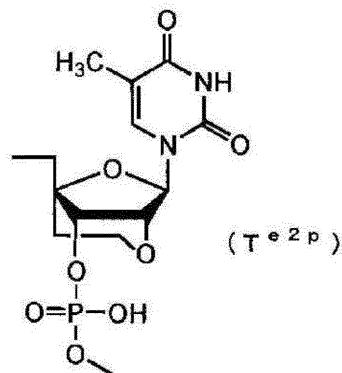
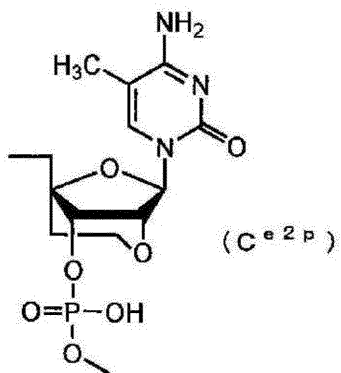
10



20



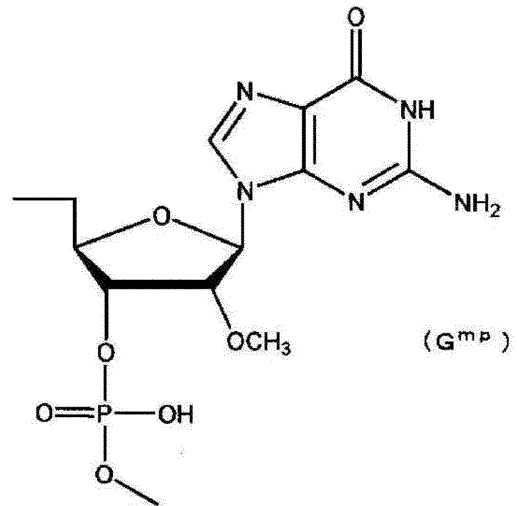
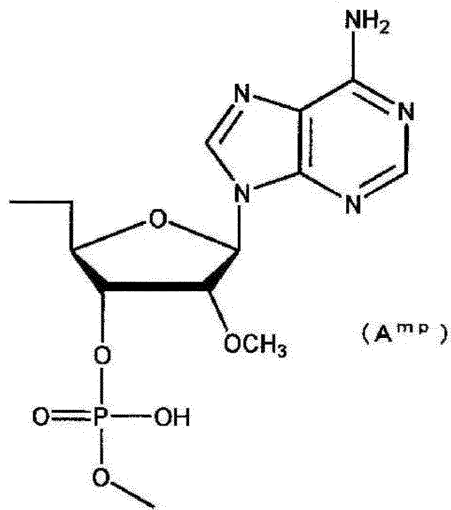
30



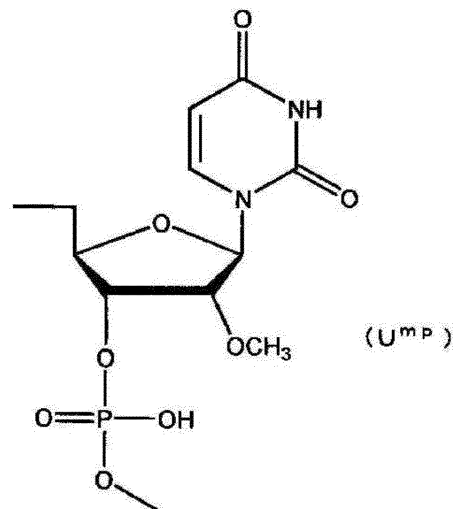
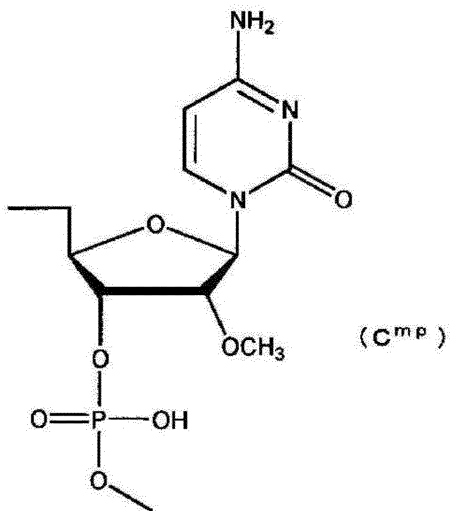
40

【0238】

【化 1 6 1】



10

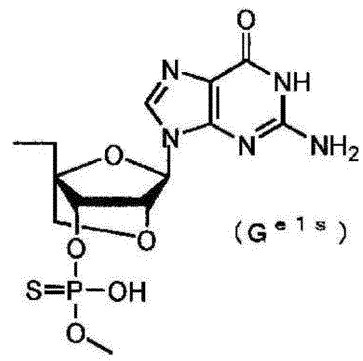
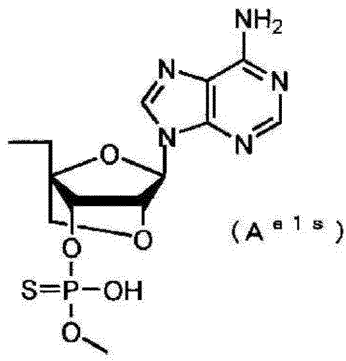


20

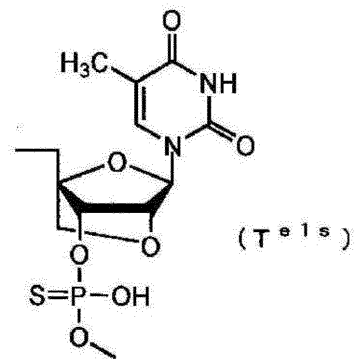
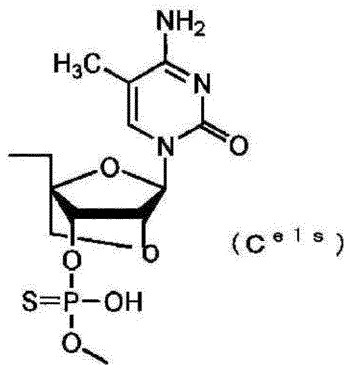
30

【 0 2 3 9 】

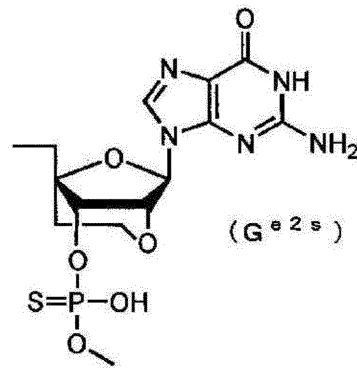
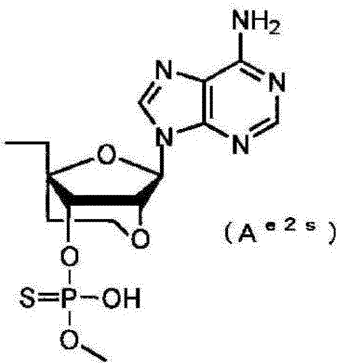
【化 1 6 2】



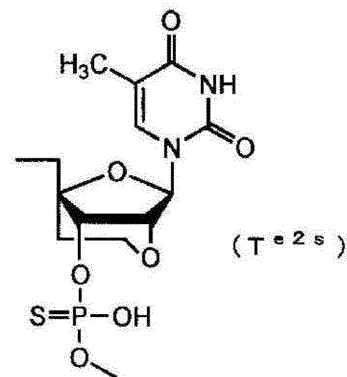
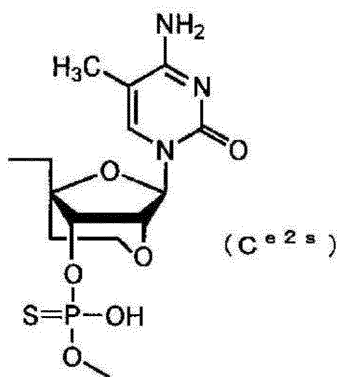
10



20



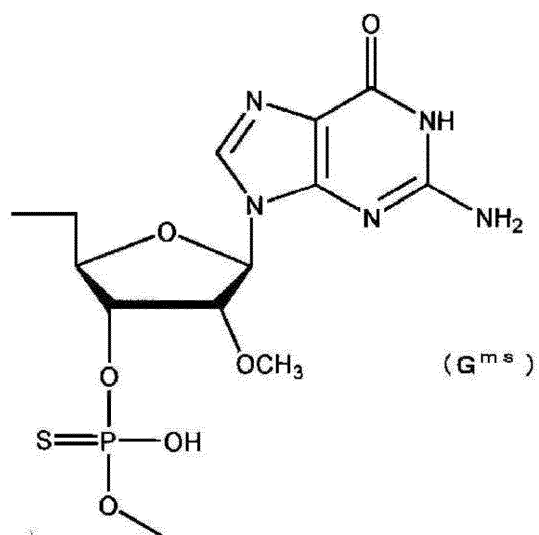
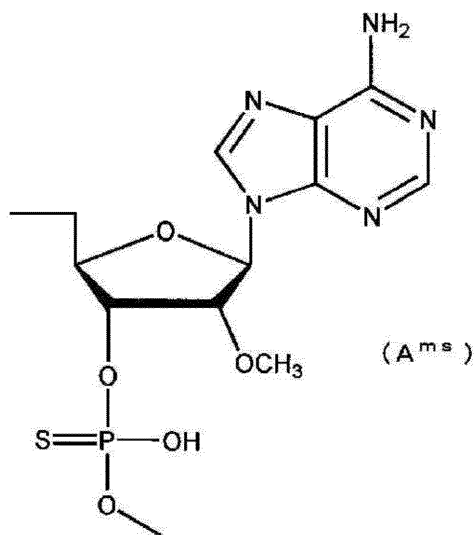
30



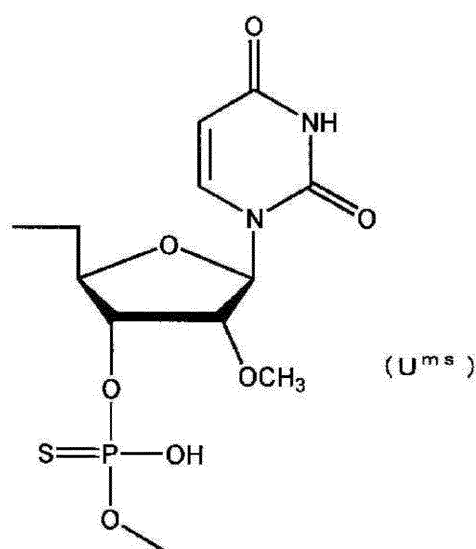
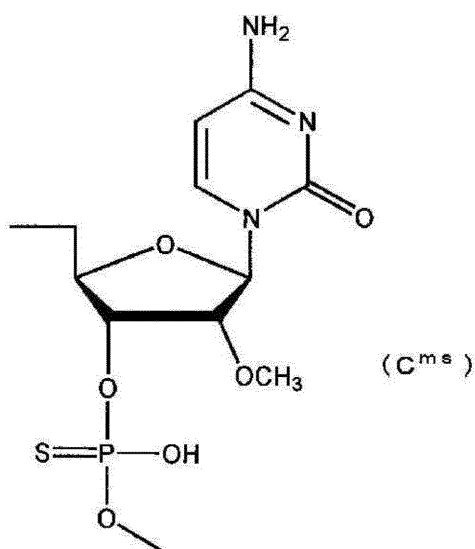
40

【 0 2 4 0】

【化 1 6 3】

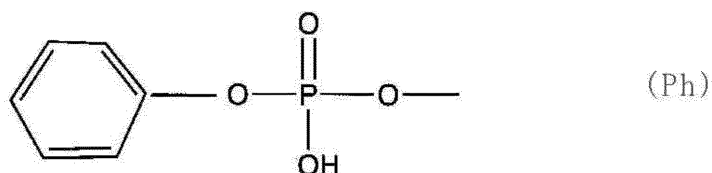


10



20

30



40

本明細書において、「薬理学上許容されるその塩」とは、本発明のオリゴヌクレオチド（例えば、配列番号 1 ~ 6、10 ~ 22、30 ~ 78、87 または 88 のいずれかの塩基配列を有するオリゴヌクレオチド）または一般式 (I)、(I') ~ (VII')、(I'') ~ (XXI'') で表される化合物の塩をいい、そのような塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩などの金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩

50

、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、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、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-フェネチルアミン塩、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)アミノメタン塩のような有機塩などのアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩などの無機酸塩；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のような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のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などを挙げることができる。これらの塩は、公知の方法で製造することができる。

10

【0241】

なお、一般式(I)、(I')~(VII')、(I'')~(XXI'')で表される化合物は、水和物としても存在することができ、そのような水和物も本発明に包含される。

【0242】

本発明のオリゴヌクレオチドおよび一般式(I)、(I')~(VII')、(I'')~(XXI'')で表される化合物(以下、「本発明の化合物」という)、ならびに薬理学上許容されるそれらの塩は、筋ジストロフィーの治療に用いる医薬として有効である。

20

【0243】

本発明の化合物は、市販の合成機(例えば、パーキンエルマー社のホスホロアミダイト法によるモデル392)などを用いて、文献(Nucleic Acids Research, 12, 4539 (1984))に記載の方法に準じて合成することができる。その際に用いられるホスホロアミダイト試薬は、天然型のヌクレオシド及び2'-O-メチルヌクレオシド(すなわち、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシトシン、2'-O-メチルウリジン)については、市販の試薬を用いることができる。アルキル基の炭素数が2~6個の2'-O-アルキルグアノシン、アデノシン、シトシンおよびウリジンについては、以下の通りである。

【0244】

2'-O-アミノエチルグアノシン、アデノシン、シトシン、ウリジンは、文献(Blommers et al. Biochemistry (1998), 37, 17714-17725.)に従って合成できる。

30

【0245】

2'-O-プロピルグアノシン、アデノシン、シトシン、ウリジンは、文献(Lesnik, E.A. et al. Biochemistry (1993), 32, 7832-7838.)に従って合成できる。

【0246】

2'-O-アリルグアノシン、アデノシン、シトシン、ウリジンは、市販の試薬を用いることができる。

【0247】

2'-O-メトキシエチルグアノシン、アデノシン、シトシン、ウリジンは、特許(US6261840)または、文献(Martin, P. Helv. Chim. Acta. (1995) 78, 486-504.)に従って合成できる。

40

【0248】

2'-O-ブチルグアノシン、アデノシン、シトシン、ウリジンは、文献(Lesnik, E.A. et al. Biochemistry (1993), 32, 7832-7838.)に従って合成できる。

【0249】

2'-O-ペンチルグアノシン、アデノシン、シトシン、ウリジンは、文献(Lesnik, E.A. et al. Biochemistry (1993), 32, 7832-7838.)に従って合成できる。

【0250】

2'-O-プロパルギルグアノシン、アデノシン、シトシン、ウリジンは、市販の試薬を用いることができる。

50

【 0 2 5 1 】

2'-O, 4'-C-メチレングアノシン、アデノシン、5-メチルシトシンおよびチミジンについては、W099/14226に記載の方法に従って、アルキレン基の炭素数が2～5個の2'-O, 4'-C-アルキレングアノシン、アデノシン、5-メチルシトシンおよびチミジンについては、W000/47599に記載の方法に従って製造することができる。

【 0 2 5 2 】

リン酸基をチオエート化する場合は、硫黄のほかテトラエチルチウラムジスルフィド (T E T D、アプライドバイオシステムズ社)、Beaucage試薬 (Glen Research社) などの3価のリン酸に反応してチオエートを形成する試薬を用い、文献 (Tetrahedron Letters, 32, 3005(1991)、J. Am. Chem. Soc., 112, 1253(1990)) 記載の方法に準じてチオエート誘導体を得ることができる。

10

【 0 2 5 3 】

合成機で用いるコントロールドポアガラス (CPG) としては、修飾されたCPG (特開平7-87982の実施例12bに記載) を用いることにより、3'末端に2-ヒドロキシエチルリン酸基が結合したオリゴヌクレオチドを合成できる。また、3'-amino-Modifier C3 CPG, 3'-amino-Modifier C7 CPG, Glyceryl CPG, (Glen Research), 3'-spacer C3 SynBase CPG 1000, 3'-spacer C9 SynBase CPG 1000 (link technologies) を使えば、3'末端にヒドロキシアルキルリン酸基、または、アミノアルキルリン酸基が結合したオリゴヌクレオチドを合成できる。

【 0 2 5 4 】

本発明の化合物および薬理学上許容されるその塩は、ジストロフィン遺伝子のエクソン19、41、45、46、44、50、55、51または53のスキッピング効果を有する。また、本発明の一般式 (I)、(I')～(VII')、(I'')～(XXI'') で表される化合物および薬理学上許容されるその塩は、RNAに対する結合力が強く、ヌクレアーゼに対する耐性が高い。従って、本発明の化合物および薬理学上許容されるその塩は、筋ジストロフィーを治療するための医薬として有用である。

20

【 0 2 5 5 】

本発明の化合物または薬理学上許容されるその塩を筋ジストロフィーの治療剤として使用する場合には、本発明の化合物または薬理学上許容されるその塩若しくはエステルを、それ自体あるいは適宜の薬理学上許容される賦形剤、希釈剤などと混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤などにより経口的に、あるいは、注射剤、坐剤、貼付剤若しくは外用剤などにより非経口的に投与することができる。

30

【 0 2 5 6 】

これらの製剤は、賦形剤 (例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体; トウモロコシデンプン、パイレシヨデンプン、澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体; 結晶セルロースのようなセルロース誘導体; アラビアゴム; デキストラン; プルランのような有機系賦形剤; 軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体; 磷酸水素カルシウムのような磷酸塩; 炭酸カルシウムのような炭酸塩; 硫酸カルシウムのような硫酸塩などの無機系賦形剤など)、滑沢剤 (例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩; タルク; コロイドシリカ; ビーズワックス、ゲイ蠟のようなワックス類; 硼酸; アジピン酸; 硫酸ナトリウムのような硫酸塩; グリコール; フマル酸; 安息香酸ナトリウム; D Lロイシン; ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩; 無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類; 上記澱粉誘導体など)、結合剤 (例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、前記賦形剤と同様の化合物など)、崩壊剤 (例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体; カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプ

40

50

ン・セルロース類など)、乳化剤(例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土;水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物;ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤;塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤;ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤など)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサル;デヒドロ酢酸;ソルビン酸など)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される甘味料、酸味料、香料など)、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

10

【0257】

本発明の治療剤は、好ましくは、 $0.05 \sim 5 \mu\text{moles} / \text{ml}$ の本発明の化合物または薬理学上許容されるその塩、 $0.02 \sim 10\% \text{ w} / \text{v}$ の炭水化物又は多価アルコール及び $0.01 \sim 0.4\% \text{ w} / \text{v}$ の薬理学上許容される界面活性剤を含有する。本発明の化合物または薬理学上許容されるその塩の含有量の更に好ましい範囲は、 $0.1 \sim 1 \mu\text{moles} / \text{ml}$ である。

【0258】

上記炭水化物としては、単糖類及び/又は2糖類が特に好ましい。これら炭水化物及び多価アルコールの例としては、グルコース、ガラクトース、マンノース、ラクトース、マルトース、マンニトール及びソルビトールが挙げられる。これらは、単独で用いても、併用してもよい。

20

【0259】

また、界面活性剤の好ましい例としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノ~トリ-エステル、アルキルフェニルポリオキシエチレン、ナトリウムタウロコラート、ナトリウムコラート、及び多価アルコールエステルが挙げられる。このうち特に好ましいのは、ポリオキシエチレンソルビタンモノ~トリ-エステルであり、ここにおいてエステルとして特に好ましいのは、オレエート、ラウレート、ステアレート及びパルミテートである。これらは単独で用いても、併用してもよい。

【0260】

また、本発明の治療剤は、更に好ましくは、 $0.03 \sim 0.09\text{M}$ の薬理学上許容される中性塩、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム及び/又は塩化カルシウムを含有する。

30

【0261】

また、本発明の治療剤は、更に好ましくは、 $0.002 \sim 0.05\text{M}$ の薬理学上許容される緩衝剤を含有することができる。好ましい緩衝剤の例としては、クエン酸ナトリウム、ナトリウムグリシネート、リン酸ナトリウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンが挙げられる。これらの緩衝剤は、単独で用いても、併用してもよい。

【0262】

さらに、上記の治療剤は、溶液状態で供給してもよい。しかし、ある期間保存する必要がある場合等のために、アンチセンスオリゴヌクレオチドを安定化して治療効果の低下を防止する目的で通常は凍結乾燥しておくことが好ましく、その場合は用時に溶解液(注射用蒸留水など)で再構成(reconstruction)して、即ち投与される液体状態にして用いられ

40

ばよい。従って、本発明の治療剤は、各成分が所定の濃度範囲になるよう溶解液で再構成して使用するための、凍結乾燥された状態のものも包含する。凍結乾燥物の溶解性を促進する目的で、アルブミン、グリシン等のアミノ酸を更に含有させておいてもよい。

【0263】

本発明の化合物または薬理学上許容されるその塩をヒトに投与する場合には、例えば、成人1日あたり約 $0.1 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$ (体重)、好ましくは $1 \sim 50 \text{ mg} / \text{kg}$ (体重)の投与量で、1回または数回に分けて経口投与または静注するとよいが、その投与量や投与回数は、疾患の種類、症状、年齢、投与方法などにより適宜変更しうる。

【0264】

DMD患者への本発明の化合物または薬理学上許容されるその塩の投与は、例えば、以

50

下のようにして行うことができる。すなわち、本発明の化合物または薬理学上許容されるその塩を当業者に周知の方法で製造し、これを常法により滅菌処理し、例えば1200 μg/mlの注射用溶液を調製する。この溶液を、患者静脈内にアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与量が体重1 kg当たり例えば20mgとなるように、例えば輸液の形で点滴投与する。投与は、例えば2週間の間隔で4回繰り返し、その後も、筋生検組織におけるジストロフィンタンパク質の発現、血清クレアチンキナーゼ値、臨床症状を指標とした治療効果の確認をしながら、適宜この治療を繰り返す。治療効果があり明らかな副作用が見られない限り、治療を継続し、原則として生涯投与が行われる。

【0265】

本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願、すなわち、特願2002-340857号及び特願2003-204381号の明細書および/または図面に記載される内容を包含する。

10

【実施例】

【0266】

以下、本発明を実施例によって具体的に説明する。なお、これらの実施例は、本発明を説明するためのものであって、本発明の範囲を限定するものではない。

【0267】

(実施例1)

HO-G^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A01)

核酸自動合成機(パーキンエルマー社製 ABI model 394 DNA/RNA synthesizer)を用い、40 nmolスケールで行った。各合成サイクルにおける溶媒、試薬、ホスホロアミダイトの濃度は天然オリゴヌクレオチド合成の場合と同じであり、溶媒、試薬、2'-O-メチルヌクレオシドのホスホロアミダイト(アデノシン体product No. 27-1822-41, グアノシン体product No. 27-1826-41, シチジン体product No. 27-1823-02, ウリジン体product No. 27-1825-42)はアマシャムファルマシア製のものを用いた。非天然型のホスホロアミダイトは特開2000-297097の実施例14(5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、実施例27(5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、実施例22(5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、実施例9(5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルウリジン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、の化合物を用いた。固相担体として、修飾されたコントロールポアグラス(CPG)(特開平7-87982の実施例12bに記載)を用い、表記の化合物を合成した。但し、アミダイト体の縮合に要する時間は、15分とした。

20

30

【0268】

目的配列を有する保護されたオリゴヌクレオチド類縁体を濃アンモニア水で処理することによってオリゴマーを支持体から切り出すとともに、リン原子上の保護基シアノエチル基と核酸塩基上の保護基をはずした。溶媒を減圧下留去し、残った残渣を逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.06分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100 mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1 M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:15% 60%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると9.61分に溶出された。(0.393 A₂₆₀ units)(max(H₂O)=260 nm)

40

50

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した（計算値：10628.04、測定値：10626.86）。

【0269】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2571-2607に相補的な配列である。

【0270】

(実施例2)

HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A014)

実施例1の化合物と同様に目的配列を有する実施例2の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC（島津製作所製LC-10VP、カラム（Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm)）、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 45% (10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.64分に溶出する分画を集めた。本化合物は逆相HPLC（カラム（Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100 mm)）、A溶液：5%アセトニトリル、0.1 M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：15% 60% (10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) で分析すると4.58分に溶出された。(0.806 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =261 nm)

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した（計算値：5281.60、測定値：5281.40）。

【0271】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2578-2592に相補的な配列である。

【0272】

(実施例3)

HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A015)

実施例1の化合物と同様に目的配列を有する実施例3の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC（島津製作所製LC-10VP、カラム（Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm)）、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 45% (10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.47分に溶出する分画を集めた。本化合物は逆相HPLC（カラム（Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100 mm)）、A溶液：5%アセトニトリル、0.1 M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：15% 60% (10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) で分析すると7.38分に溶出された。(15.05 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =259 nm)

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した（計算値：7609.08、測定値：7609.43）。

【0273】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2571-2592に相補的な配列である。

【0274】

(実施例4)

HO-G^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A016)

実施例1の化合物と同様に目的配列を有する実施例4の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC（島津製作所製LC-10VP、カラム（Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm)）、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 55% (10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.23分に溶出する分画を集めた。本化合物は逆相HP

10

20

30

40

50

LC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100 mm))、A溶液 : 5% アセトニトリル、0.1 M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 15% 60% (10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) で分析すると6.34分に溶出された。(6.13 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 259.4 nm)

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6968.69、測定値 : 6969.14)。

【0275】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2573-2592に相補的な配列である。

【0276】

(実施例5)

HO-A^{mp}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A018)

実施例1の化合物と同様に目的配列を有する実施例5の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC (島津製作所製LC-10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、5.39分に溶出する分画を集めた。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100 mm))、A溶液 : 5% アセトニトリル、0.1 M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 15% 60% (10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) で分析すると5.22分に溶出された。(6.88 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 261 nm)

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6623.48、測定値 : 6623.68)。

【0277】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2578-2596に相補的な配列である。

【0278】

(実施例6)

HO-G^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A019)

実施例1の化合物と同様に目的配列を有する実施例6の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC (島津製作所製LC-10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、5.10分に溶出する分画を集めた。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100 mm))、A溶液 : 5% アセトニトリル、0.1 M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 15% 60% (10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) で分析すると7.07分に溶出された。(6.98 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 259 nm)

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 8300.57、測定値 : 8300.14)。

【0279】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2578-2601に相補的な配列である。

【0280】

(実施例7)

HO-A^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A025)

実施例1の化合物と同様に目的配列を有する実施例7の化合物を合成した。脱保護後、

10

20

30

40

50

逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 46% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、4.71分に溶出する分画を集めた。本化合物は逆相 HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100 mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1 M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 15% 60% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると 8.75分に溶出された。 (5.26 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 261 nm)

化合物は、負イオン ESI 質量分析により、同定した (計算値 : 6787.68、測定値 : 6786.90) 。

10

【 0 2 8 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2578-2596 に相補的な配列である。

【 0 2 8 2 】

(実施例 8)

HO-A^{ms}-G^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OH の合成 (A050)

実施例 1 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 5 の化合物を 1 μ mol スケールのプログラム (核酸自動合成機 (パーキンエルマー社製 ABI model 394 DNA/RNA synthesizer) に付属している) を使って合成した。但し、ホスホロチオエート結合を有する部分は、ヨウ素 H₂O で酸化するステップの代わりに、0.02 M Xanthan hydride / アセトニトリル-ピリジン (9:1 混合溶液) で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100 mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 55% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、10.57分に溶出する分画を集めた。本化合物はイオン交換 HPLC (カラム Tosoh TSK-gel DEAE-5PW (7.5 × 75mm)) ; A 液 : 20% アセトニトリル、B 液 : 20% アセトニトリル 67mM リン酸バッファー (pH 6.8), 1.5M KBr, gradient: B 液 20 80% (10min, linear gradient) ; 40 ; 2ml/min) で分析すると 7.38分に溶出された。 (49.06 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 261 nm)

20

30

化合物は、負イオン ESI 質量分析により、同定した (計算値 : 6928.74、測定値 : 6928.73) 。

【 0 2 8 3 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2578-2596 に相補的な配列である。

【 0 2 8 4 】

(実施例 9)

HO-A^{ms}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-G^{ms}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OH の合成 (A051)

実施例 8 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 5 の化合物を 1 μ mol スケールのプログラムを使って合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1 M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 60% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、5.20分に溶出する分画を集めた。本化合物はイオン交換 HPLC (カラム Tosoh TSK-gel DEAE-5PW (7.5 × 75mm)) ; A 液 : 20% アセトニトリル、B 液 : 20% アセトニトリル 67mM リン酸バッファー (pH 6.8), 1.5M KBr, gradient: B 液 20 80% (10min, linear gradient) ; 40 ; 2ml/min) で分析すると 4.48分に溶出された。 (30.78 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 260 nm)

40

化合物は、負イオン ESI 質量分析により、同定した (計算値 : 6768.08、測定値 : 6768.06) 。

50

【 0 2 8 5 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2578-2596に相補的な配列である。

【 0 2 8 6 】

(実施例10)

HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A052)

実施例 1 の化合物と同様に目的配列を有する実施例5の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 60% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、5.32分に溶出する分画を集めた。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100 mm))、A溶液 : 5% アセトニトリル、0.1 M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 25% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると8.51分に溶出された。(1.67 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =261 nm)

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6691.60、測定値 : 6691.37)。

【 0 2 8 7 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2578-2596に相補的な配列である。

【 0 2 8 8 】

(実施例11)

HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OHの合成 (A053)

実施例 8 の化合物と同様に目的配列を有する実施例5の化合物を1 μ molスケールのプログラムを使って合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5% アセトニトリル、0.1 M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 50% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、10.59分に溶出する分画を集めた。本化合物はイオン交換HPLC(カラム Tosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5 × 75mm)); A液 : 20% アセトニトリル、B液 : 20% アセトニトリル 67mM リン酸バッファー (pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液 20 80% (10min, linear gradient) ; 40 ; 2ml/min) で分析すると6.61分に溶出された。(36.63 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =263 nm)

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6996.86、測定値 : 6996.80)。

【 0 2 8 9 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2578-2596に相補的な配列である。

【 0 2 9 0 】

(実施例12)

HO-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A054)

実施例 8 の化合物と同様に目的配列を有する実施例5の化合物を1 μ molスケールのプログラムを使って合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5% アセトニトリル、0.1 M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 60% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、5.02分に溶出する分画を集めた。本化合物はイオン交換HPLC(カラム Tosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5 × 75mm)); A液 : 20% アセトニトリル、B液 : 20% アセトニトリル 67mM リン酸バッファー (pH6.8), 1.

5M KBr, gradient:B液20 80%(10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min)で分析すると4.51分に溶出された。(44.20 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =260 nm)

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6820.13、測定値:6820.12)。

【0291】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2578-2596に相補的な配列である。

【0292】

(実施例13)

HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A017) 10

実施例1の化合物と同様に目的配列を有する実施例13の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45%(10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、8.32分に溶出する分画を集めた。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100 mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1 M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:15% 65%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると7.14分に溶出された。(5.91 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =260 nm) 20

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6280.24、測定値:6279.98)。

【0293】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2575-2592に相補的な配列である。

【0294】

(実施例14)

HO-G^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-U^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A024) 30

実施例1の化合物と同様に目的配列を有する実施例14の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 55%(10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、7.80分に溶出する分画を集めた。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100 mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1 M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:15% 65%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると8.89分に溶出された。(11.30 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =261 nm) 40

化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:5369.71、測定値:5369.20)。

【0295】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 2578-2592に相補的な配列である。

【0296】

(実施例15)

HO-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A020) (配列番号10) 50

核酸自動合成機(パーキンエルマー社製 ABI model 394 DNA/RNA synthesizer)を用い、40 nmol DNAプログラムで行った。各合成サイクルにおける溶媒、試薬、ホスホロアミダ

イトの濃度は天然オリゴヌクレオチド合成の場合と同じであり、溶媒、試薬、2'-O-Meヌクレオシドのホスホロアミダイト(アデノシン体product No. 27-1822-41, グアノシン体product No. 27-1826-41, シチジン体product No. 27-1823-02, ウリジン体product No. 27-1825-42)はアマシャムファルマシア製のものを用いた。非天然型のホスホロアミダイトは特開2000-297097の実施例28(5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、実施例41(5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-N-イソブチリルグアノシン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、実施例36(5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、実施例23(5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルウリジン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、の化合物を用いた。固相担体として、修飾されたコントロールポアガラス(CPG)(特開平7-87982の実施例12bに記載)約0.25 μmolを用い、表記の化合物を合成した。但し、アミダイト体の縮合に要する時間は、15分とした。

【0297】

目的配列を有する保護されたオリゴヌクレオチド類縁体を濃アンモニア水で処理することによってオリゴマーを支持体から切り出すとともに、リン原子上の保護基シアノエチル基と核酸塩基上の保護基をはずした。溶媒を減圧下留去し、残った残渣を逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100 mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1 M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 55%(10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.29分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(0.473 A₂₆₀ units)(max(H₂O)=259 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100 mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1 M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:10% 65%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると7.62分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:7980.34)。

【0298】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA(Gene Bank accession No. NM_004006.1)のヌクレオチド番号6133-6155に相補的な配列である。

【0299】

(実施例16)

HO-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-A^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A026)(配列番号10)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例16の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 60%(10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、9.76分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(7.93 A₂₆₀ units)(max(H₂O)=259 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 70%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると7.03に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:8094.48、実測値:8093.74)。

【0300】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6133-6155に相補的な配列である。

【0301】

(実施例17)

HO-A^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A055) (配列番号11)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例17の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 38%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、9.00分に溶出する分画を集めた。

10

【0302】

溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(9.50 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =259 nm)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75 mm));A液:20%アセトニトリル、B液:20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー(pH 6.8), 1.5 M KBr, gradient:B液 10 40%(10 min, linear gradient); 60 ; 2ml/min)で分析すると6.14分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6350.31、実測値:6350.07)。

20

【0303】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6125-6142に相補的な配列である。

【0304】

(実施例18)

HO-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-A^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A056) (配列番号12)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例18の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 38%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.44分に溶出する分画を集めた。

30

【0305】

溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(11.15 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると6.38分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6254.21、実測値:6254.15)。

40

【0306】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6136-6153に相補的な配列である。

【0307】

(実施例19)

HO-G^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A057) (配列番号13)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例19の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 38%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、9.00分に溶出する分画を集めた。

50

AA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 38% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、8.06分に溶出する分画を集めた。

【0308】

溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(9.60 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =258 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると5.73分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6328.29、実測値：6327.91)。

10

【0309】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6144-6161に相補的な配列である。

【0310】

(実施例20) HO-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-CH₂CH₂OHの合成(A076)(配列番号12)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例20の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.30分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(13.64 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると8.67分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6312.34、実測値：6312.06)。

20

30

【0311】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6136-6153に相補的な配列である。

【0312】

(実施例21) HO-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-CH₂CH₂OHの合成(A077)(配列番号12)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例21の化合物を合成した。但し、ホスホロチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1v/v混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.81分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(5.26 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =262 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると10.0分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析によ

40

50

り、同定した（計算値：6456.94、実測値：6456.59）。

【0313】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6136-6153に相補的な配列である。

【0314】

(実施例22) HO-T^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-T^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-CH₂CH₂OHの合成 (A078) (配列番号12)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例22の化合物を合成した。但し、ホスホロチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1v/v混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 46%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.75分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(15.04 A₂₆₀ units) (max(H₂O)=261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると10.2分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6601.53、実測値:6601.11)。

【0315】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6136-6153に相補的な配列である。

【0316】

(実施例23) HO-G^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A079) (配列番号13)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例23の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 46%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、5.95分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(11.73 A₂₆₀ units) (max(H₂O)=261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると6.52分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6344.33、実測値:6344.28)。

【0317】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6144-6161に相補的な配列である。

【0318】

(実施例24) HO-G^{ms}-T^{e2p}-G^{ms}-C^{e2p}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A080) (配列番号13)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例24の化合物を合成した。但し、ホスホロチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1v/v混合溶液)で、15分処理するこ

10

20

30

40

50

とにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.55分に溶出する分画を集めた。

【0319】

溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(15.27 A₂₆₀ units) (max(H₂O)=260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると8.71分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6488.93、実測値:6489.03)。

10

【0320】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1)のヌクレオチド番号 6144-6161に相補的な配列である。

【0321】

(実施例25) HO-G^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-T^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OHの合成(A081)(配列番号13)

20

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例25の化合物を合成した。但し、ホスホロチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.10分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(17.01 A₂₆₀ units) (max(H₂O)=260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると9.12分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6633.53、実測値:6633.51)。

30

【0322】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1)のヌクレオチド番号 6144-6161に相補的な配列である。

【0323】

(実施例26) HO-G^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A033)(配列番号14)

40

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例26の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45% (10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、7.36分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(12.70 A₂₆₀ units) (max(H₂O)=261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0

50

.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液: 25%アセトニトリル、0.1M TEA
A B% : 15% 60% (10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) で分析する
と7.92分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値: 525
0.59、実測値: 5250.61)。

【0324】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) の
ヌクレオチド番号 6696-6710に相補的な配列である。

【0325】

(実施例27) HO-C^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A085)(配列番号15)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例27の化合物を合成した。脱保護
後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP
-18e (4.6×100mm))、A溶液: 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TE
AA), pH 7.0、B溶液: アセトニトリル、B% : 10% 46% (8 min, linear gradient); 60
; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、5.32分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去し
た後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解し
Ultrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物
を得た(7.93 A₂₆₀ units)(max(H₂O)=261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Mer
ck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液: 5%アセトニトリル、0.1M
酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液: 25%アセトニトリル、0.1M TEAA B
% : 20% 80% (10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると5.
63分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値: 6263.34
、実測値: 6263.40)。

【0326】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) の
ヌクレオチド番号 6691-6708に相補的な配列である。

【0327】

(実施例28) HO-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-CH₂CH₂OHの合成(A086)(配列番号16)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例28の化合物を合成した。脱保護
後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP
-18e (4.6×100mm))、A溶液: 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TE
AA), pH 7.0、B溶液: アセトニトリル、B% : 10% 46% (8 min, linear gradient); 60
; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、7.10分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去し
た後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解し
Ultrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物
を得た(9.01 A₂₆₀ units)(max(H₂O)=260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Mer
ck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液: 5%アセトニトリル、0.1M
酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液: 25%アセトニトリル、0.1M TEAA B
% : 20% 80% (8min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると6.2
7分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値: 6304.35
、実測値: 6304.47)。

【0328】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) の
ヌクレオチド番号 6699-6716に相補的な配列である。

【0329】

(実施例29) HO-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-CH₂CH₂OHの合成(A087)(配列番号17)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例29の化合物を合成した。脱保護
後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP

10

20

30

40

50

-18e (4.6 × 100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 46% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、5.63分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(8.65 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =259 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：20% 80%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると6.06分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6331.33、実測値：6331.14)。

10

【0330】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6710-6727に相補的な配列である。

【0331】

(実施例30) HO-C^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OHの合成(A088)(配列番号15)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例30の化合物を合成した。但し、ホスホロチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 46% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.57分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(12.02 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =262 nm)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5 × 75mm));A液：20%アセトニトリル、B液：20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー(pH6.8), 1.5M KBr, gradient:B液20 60%(10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min)で分析すると7.11分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6552.54、実測値：6553.12)。

20

30

【0332】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6691-6708に相補的な配列である。

【0333】

(実施例31) HO-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A02)(配列番号18)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例31の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 45% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.13分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(3.91 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：10% 50%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると9.95分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6859.

40

50

54、実測値：6858.95)。

【0334】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号6973-6992に相補的な配列である。

【0335】

(実施例32) HO-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-CH₂CH₂OHの合成(A023)(配列番号19)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例32の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.60分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(3.56 A₂₆₀ units) (max(H₂O)=261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:15% 65%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると9.31分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:7496.97、実測値:7496.53)。

【0336】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号6965-6986に相補的な配列である。

【0337】

(実施例33) HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A027)(配列番号21)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例33の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 55% (10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.76分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(6.29 A₂₆₀ units) (max(H₂O)=265 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:15% 65%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると6.27分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:5160.54、実測値:5159.90)。

【0338】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号6921-6935に相補的な配列である。

【0339】

(実施例34) HO-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A028)(配列番号22)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例34の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.04分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去し

た後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(5.83 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =263 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:15% 65%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると7.16分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6808.57、実測値:6809.21)。

【0340】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6921-6940に相補的な配列である。

10

【0341】

(実施例35) HO-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(AO29)(配列番号19)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例35の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 46%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.34分に溶出する分画を集めた。(1.83 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =261 nm)

20

溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:15% 65%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると7.45分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:7501.00、実測値:7500.93)。

【0342】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6965-6986に相補的な配列である。

30

【0343】

(実施例36) HO-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(AO48)(配列番号20)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例36の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45%(10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、7.55分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(19.88 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =259 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 60%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると8.72分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6291.22、実測値:6290.99)。

40

【0344】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6953-6970に相補的な配列である。

【0345】

50

(実施例37) HO-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{e2s}-C^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{ms}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{e2s}-A^{e2s}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OHの合成 (A089) (配列番号21)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例37の化合物を合成した。但し、ホスホオチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1v/v混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 46%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、7.56分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(5.42 A₂₆₀ units) (max(H₂O)=267 nm)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75mm)); A液:20%アセトニトリル、B液:20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー(pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液20 60%(10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min)で分析すると6.10分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:5401.54、実測値:5401.12)。

【0346】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6921-6935に相補的な配列である。

【0347】

(実施例38) HO-C^{e2p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A090) (配列番号21)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例38の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 38%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、7.05分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(11.86 A₂₆₀ units) (max(H₂O)=266 nm)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75mm)); A液:20%アセトニトリル、B液:20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー(pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液5 25%(10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min)で分析すると8.50分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:5150.55、実測値:5150.69)。

【0348】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6921-6935に相補的な配列である。

【0349】

(実施例39) HO-C^{e2s}-U^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OHの合成 (A091) (配列番号21)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例39の化合物を合成した。但し、ホスホオチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1v/v混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 46%(10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、7.21分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)で

ろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (10.77 A_{260} units) ($\max(H_2O) = 266$ nm)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5 × 75mm)); A液: 20% アセトニトリル、B液: 20% アセトニトリル67mMリン酸バッファー (pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液20 → 60% (10min, linear gradient); 40 → 2ml/min)で分析すると6.12分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値: 5391.55、実測値: 5391.76)。

【0350】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6921-6935に相補的な配列である。

【0351】

(実施例40) HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A092) (配列番号21)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例40の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液: 5% アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液: アセトニトリル、B%: 10% → 38% (8 min, linear gradient); 60 → 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、7.48分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (10.64 A_{260} units) ($\max(H_2O) = 266$ nm)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5 × 75mm)); A液: 20% アセトニトリル、B液: 20% アセトニトリル67mMリン酸バッファー (pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液5 → 25% (10min, linear gradient); 40 → 2ml/min)で分析すると5.71分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値: 5150.55、実測値: 5150.62)。

【0352】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6921-6935に相補的な配列である。

【0353】

(実施例41) HO-C^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OHの合成 (A093) (配列番号21)

実施例15の化合物と同様に目的配列を有する実施例41の化合物を合成した。但し、ホスホロチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1v/v混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液: 5% アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液: アセトニトリル、B%: 10% → 46% (8 min, linear gradient); 60 → 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、7.22分に溶出する分画を集めた。(12.77 A_{260} units) ($\max(H_2O) = 267$ nm) 溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5 × 75mm)); A液: 20% アセトニトリル、B液: 20% アセトニトリル67mMリン酸バッファー (pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液20 → 60% (10min, linear gradient); 40 → 2ml/min)で分析すると6.42分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値: 5391.55、実測値: 5391.64)。

【0354】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6921-6935に相補的な配列である。

【0355】

(参考例1) haON4の合成

エキソン 4 6 をスキッピングさせるオリゴヌクレオチドとして知られる、文献記載 (van Deutekom, J.C.T. et al. (2001) Hum. Mol. Genet. 10, 1547-1554.) のhAON4 (FAM-C UG CUU CCU CCA ACC (配列番号 2 3)、すべて2'-O-メチルヌクレオチドでホスホロチオエート結合になっている)を同文献に従って合成した。

【 0 3 5 6 】

なお、FAMは以下の構造を有する蛍光団である。

【 0 3 5 7 】

(参考例 2) hAON6の合成

エキソン 4 6 をスキッピングさせるオリゴヌクレオチドとして知られる、文献記載 (van Deutekom, J.C.T. et al. (2001) Hum. Mol. Genet. 10, 1547-1554.) のhAON6 (FAM-G UU AUC UGC UUC CUC CAA CC (配列番号 2 4)、すべて2'-O-メチルヌクレオチドでホスホロチオエート結合になっている)を同文献に従って合成した。

【 0 3 5 8 】

(参考例 3) hAON8の合成

エキソン 4 6 をスキッピングさせるオリゴヌクレオチドとして知られる、文献記載 (van Deutekom, J.C.T. et al. (2001) Hum. Mol. Genet. 10, 1547-1554.) のhAON8 (FAM-G CU UUU CUU UUA GUU GCU GC (配列番号 2 5)、すべて2'-O-メチルヌクレオチドでホスホロチオエート結合になっている)を同文献に従って合成した。

【 0 3 5 9 】

(実施例 4 2)

HO-G^{mp}-A^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (AO100)

核酸自動合成機 (パーキンエルマー社製 ABI model 394 DNA/RNA synthesizer) を用い、40 nmolスケールで行った。各合成サイクルにおける溶媒、試薬、ホスホロアミダイトの濃度は天然オリゴヌクレオチド合成の場合と同じであり、溶媒、試薬、2'-O-Meヌクレオシドのホスホロアミダイト(アデノシン体product No. 27-1822-41, グアノシン体product No. 27-1826-41, シチジン体product No. 27-1823-02, ウリジン体product No. 27-1825-42)はアマシャムファルマシア製のものを用いた。非天然型のホスホロアミダイトは特開 2 0 0 0 - 2 9 7 0 9 7 の実施例 5 5 (5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、実施例 6 8 (5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-N-イソブチリルグアノシン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、実施例 6 3 (5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、実施例 5 0 (5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルウリジン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト)、の化合物を用いた。固相担体として、修飾されたコントロールポアガラス (CPG) (特開平 7 - 8 7 9 8 2 の実施例 1 2 b に記載)を用い、表記の化合物を合成した。但し、アミダイト体の縮合に要する時間は、15分とした。

【 0 3 6 0 】

目的配列を有する保護されたオリゴヌクレオチド類縁体を濃アンモニア水で処理することによってオリゴマーを支持体から切り出すとともに、リン原子上の保護基シアノエチル基と核酸塩基上の保護基をはずした。溶媒を減圧下留去し、残った残渣を逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100 mm))、A溶液 : 5% アセトニトリル、0.1 M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.55分 に 溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (1.40 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 264 nm)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith

10

20

30

40

50

Performance RP-18e (4.6 × 100 mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1 M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：20% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると5.40分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6246.28、測定値：6245.68)。

【0361】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6555-6572に相補的な配列である。

【0362】

(実施例43)

HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A0102)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例43の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 45%(8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.76分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(14.2 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：15% 100%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると6.42分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6262.27、測定値：6261.87)。

【0363】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6591-6608に相補的な配列である。

【0364】

(実施例44)

HO-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A0103)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例44の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 45%(8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、8.12分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(0.204 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：20% 100%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると5.84分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6288.27、測定値：6288.16)。

【0365】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6609-6626に相補的な配列である。

【0366】

(実施例45)

10

20

30

40

50

HO-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-A^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A0104)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 4 5 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.46分に溶出する分画を集めた。

【 0 3 6 7 】

溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(3.73 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると6.20分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6242.19、測定値 : 6241.47)。

10

【 0 3 6 8 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6627-6644に相補的な配列である。

【 0 3 6 9 】

(実施例 4 5)

HO-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A0105)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 4 6 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.11分に溶出する分画を集めた。

20

【 0 3 7 0 】

溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(14.8 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 15% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると6.04分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6239.23、測定値 : 6238.90)。

30

【 0 3 7 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6650-6667に相補的な配列である。

40

【 0 3 7 2 】

(実施例 4 7)

HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A0106)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 4 7 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.51分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しU

50

trafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(6.97 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:15% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると6.2分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6198.22、測定値:6197.87)。

【0373】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6644-6661に相補的な配列である。

10

【0374】

(実施例48)

HO-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A0108)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例48の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.74分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(4.91 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =263 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると5.94分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6159.18、測定値:6159.35)。

20

【0375】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7447-7464に相補的な配列である。

30

【0376】

(実施例49)

HO-A^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-A^{e2p}-G^{mp}-CH₂CH₂OHの合成(A0109)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例49の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.72分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(3.30 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると5.53分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6221.27、測定値:6220.43)。

40

【0377】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7465-7482に相補的な配列である。

50

【 0 3 7 8 】

(実施例 5 0)

HO-Te^{2p}-C^{mp}-Te^{2p}-Te^{2p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-Te^{2p}-A^{mp}-A^{e2p}-A^{mp}-C^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-Te^{2p}-U^{mp}-Te^{2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A0110)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 5 0 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、7.18 分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え 20 分放置し、DMTr 基を除去した。溶媒留去後、水 0.5 mL に溶解し 10

Ultrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (3.92 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 258 nm)。本化合物は逆相 HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると 5.66 分に溶出された。化合物は、負イオン ESI 質量分析により、同定した (計算値 : 6289.26、測定値 : 6288.99)。

【 0 3 7 9 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7483-7500 に相補的な配列である。 20

【 0 3 8 0 】

(実施例 5 1)

HO-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-Te^{2p}-G^{mp}-C^{mp}-Te^{2p}-Te^{2p}-U^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-Te^{2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A0111)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 5 1 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、5.91 分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え 20 分放置し、DMTr 基を除去した。溶媒留去後、水 0.5 mL に溶解し 30

Ultrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (9.48 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 260 nm)。本化合物は逆相 HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると 4.81 分に溶出された。化合物は、負イオン ESI 質量分析により、同定した (計算値 : 6245.24、測定値 : 6244.86)。

【 0 3 8 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7501-7518 に相補的な配列である。 40

【 0 3 8 2 】

(実施例 5 2)

HO-A^{mp}-G^{mp}-Te^{2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-A^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-Te^{2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-Te^{2p}-C^{e2p}-A^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A0112)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 5 2 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.00 分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え 20 分放置し、DMTr 基を除去した。溶媒留去後、水 0.5 mL に溶解し 50

trafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(0.200 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =253 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると4.33分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6365.37、測定値:6365.99)。

【0383】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7519-7536に相補的な配列である。

10

【0384】

(実施例53)

HO-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A0113)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例53の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、5.22分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(4.96 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると4.96分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6317.31、測定値:6317.06)。

20

【0385】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7534-7551に相補的な配列である。

30

【0386】

(実施例54)

HO-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-CH₂CH₂OHの合成(A0114)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例54の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、5.13分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(2.02 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =267 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると5.89分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6188.23、測定値:6187.79)。

40

【0387】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8275-8292に相補的な配列である。

50

【 0 3 8 8 】

(実施例 5 5)

HO-T^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A0115)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 5 5 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、7.08分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (2.68 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 262 nm)。本化合物は逆相 HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると 5.85分に溶出された。化合物は、負イオン ESI 質量分析により、同定した (計算値 : 6197.24、測定値 : 6196.74)。

10

【 0 3 8 9 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8284-8301 に相補的な配列である。

20

【 0 3 9 0 】

(実施例 5 6)

HO-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A0116)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 5 6 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、7.02分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (13.40 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 260 nm)。本化合物は逆相 HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると 6.55分に溶出された。化合物は、負イオン ESI 質量分析により、同定した (計算値 : 6303.28、測定値 : 6302.90)。

30

【 0 3 9 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8302-8319 に相補的な配列である。

40

【 0 3 9 2 】

(実施例 5 7)

HO-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A0118)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 5 7 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.69分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (13.40 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 260 nm)。本化合物は逆相 HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると 6.55分に溶出された。化合物は、負イオン ESI 質量分析により、同定した (計算値 : 6303.28、測定値 : 6302.90)。

50

trafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(8.16 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =261 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると5.69分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6255.23、測定値:6254.64)。

【0393】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8356-8373に相補的な配列である。

10

【0394】

(実施例58)

HO-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A0119)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例58の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.62分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(8.06 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =259 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると5.72分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6358.32、測定値:6357.91)。

20

【0395】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号8374-8391に相補的な配列である。

30

【0396】

(実施例59)

HO-T^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-C^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A0120)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例59の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.14分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(0.459 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると5.09分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6253.26、測定値:6253.06)。

40

【0397】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8392-8409に相補的な配列である。

50

【 0 3 9 8 】

(実施例 6 0)

HO-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A0122)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 6 0 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)、pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.13 分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え 20 分放置し、DMTr 基を除去した。溶媒留去後、水 0.5 mL に溶解し Ultrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (7.93 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 263 nm)。本化合物は逆相 HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)、pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると 5.55 分に溶出された。化合物は、負イオン ESI 質量分析により、同定した (計算値 : 6152.14、測定値 : 6151.48)。

10

【 0 3 9 9 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8428-8445 に相補的な配列である。

20

【 0 4 0 0 】

(実施例 6 1)

HO-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A0123)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 6 1 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)、pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.71 分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え 20 分放置し、DMTr 基を除去した。溶媒留去後、水 0.5 mL に溶解し Ultrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (9.66 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 263 nm)。本化合物は逆相 HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)、pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 100% (10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると 5.69 分に溶出された。化合物は、負イオン ESI 質量分析により、同定した (計算値 : 6175.18、測定値 : 6174.65)。

30

【 0 4 0 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8441-8458 に相補的な配列である。

40

【 0 4 0 2 】

(実施例 6 2)

HO-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A0124)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 6 2 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)、pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.59 分に溶出する分画を集めた。 (12.70 A₂₆₀ units) 溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え 20 分放置し、DMTr 基を除去した。溶媒留去後、

50

水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 80%(8min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると6.13分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6222.25、測定値:6222.24)。

【0403】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1)のヌクレオチド番号 6549-6566に相補的な配列である。

【0404】

(実施例63)

HO-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A0125)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例63の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.68分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(11.74 A₂₆₀ units)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 80%(8min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると7.41分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6292.36、測定値:6292.55)。

【0405】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1)のヌクレオチド番号 6561-6578に相補的な配列である。

【0406】

(実施例64)

HO-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-A^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A0126)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例64の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.91分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(13.31 A₂₆₀ units)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 80%(8min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると6.25分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6208.22、測定値:6208.15)。

【0407】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1)のヌクレオチド番号 6638-6655に相補的な配列である。

【0408】

(実施例65)

HO-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-G

10

20

30

40

50

^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A0127)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 6 5 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.49分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (11.38 A₂₆₀ units)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 80%(8min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると6.24分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6240.22、測定値 : 6239.82)。

10

【 0 4 0 9 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 6656-6673に相補的な配列である。

【 0 4 1 0 】

(実施例 6 6)

HO-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A0128)

20

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 6 6 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、5.61分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (1.11 A₂₆₀ units)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 80%(8min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると5.59分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6310.27、測定値 : 6310.33)。

30

【 0 4 1 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7510-7527に相補的な配列である。

【 0 4 1 2 】

(実施例 6 7)

HO-C^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-A^{e2p}-A^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A0129)

40

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 6 7 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.83分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80% 酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (2.21 A₂₆₀ units)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A 溶液 : 5% アセトニトリル、0.1M 酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B 溶液 : 25% アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 80%(8min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると6.70分に溶出された。化合物は、負

50

イオンESI質量分析により、同定した（計算値：6209.21、測定値：6209.06）。

【0413】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8293-8310に相補的な配列である。

【0414】

(EXON51)

(実施例68)

Ph-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-A^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A03)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例68の化合物を合成した。ただし、5'-末端側にフェニルリン酸を導入するために、最後の縮合にPhenyl 2-cyanoethyl N,N-diisopropylphosphoramidite (Hotoda, H. et al. Nucleosides & Nucleotides 15, 531-538, (1996))を用いた。脱保護後、逆相HPLC（島津製作所製LC-10VP、カラム（Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm)）、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：5% 15% (10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、5.24分に溶出する分画を集めた。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(1.21 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 259 nm)。本化合物は逆相HPLC（カラム（Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm)）、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：5% 15%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min ; 254 nm)で分析すると5.79分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した（計算値：6240.22、測定値：6239.82）。

【0415】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7565-7584に相補的な配列である。

【0416】

(実施例69)

Ph-A^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A04)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例69の化合物を合成した。ただし、5'-末端側にフェニルリン酸を導入するために、最後の縮合にPhenyl 2-cyanoethyl N,N-diisopropylphosphoramidite (Hotoda, H. et al. Nucleosides & Nucleotides 15, 531-538, (1996))を用いた。脱保護後、逆相HPLC（島津製作所製LC-10VP、カラム（Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm)）、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：5% 15% (10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.23分に溶出する分画を集めた。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(2.67 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 259 nm)。本化合物は逆相HPLC（カラム（Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm)）、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：5% 15%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min ; 254 nm)で分析すると6.45分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した（計算値：7153.77、測定値：7152.95）。

【0417】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7569-7588に相補的な配列である。

【0418】

(実施例70)

Ph-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}

$2p$ - C^{e2p} - A^{e2p} - CH_2CH_2OH の合成 (A05)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 7 0 の化合物を合成した。ただし、5'-末端側にフェニルリン酸を導入するために、最後の縮合にPhenyl 2-cyanoethyl N,N-diisopropylphosphoramidite (Hotoda, H. et al. Nucleosides & Nucleotides 15, 531-538, (1996))を用いた。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 5% 15% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、4.71分に溶出する分画を集めた。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. U FC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (0.836A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 259 nm)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 5% 15%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると5.56分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 7127.78、測定値 : 7127.27)。

【 0 4 1 9 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7578-7597に相補的な配列である。

【 0 4 2 0 】

(実施例 7 1)

Ph- T^{e2p} - T^{e2p} - G^{e2p} - A^{e2p} - T^{e2p} - C^{mp} - A^{mp} - A^{mp} - G^{mp} - C^{mp} - A^{mp} - G^{mp} - A^{mp} - G^{mp} - A^{mp} - A^{e2p} - A^{e2p} - G^{e2p} - C^{e2p} - C^{e2p} - CH_2CH_2OH の合成 (A06)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 7 1 の化合物を合成した。ただし、5'-末端側にフェニルリン酸を導入するために、最後の縮合にPhenyl 2-cyanoethyl N,N-diisopropylphosphoramidite (Hotoda, H. et al. Nucleosides & Nucleotides 15, 531-538, (1996))を用いた。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 5% 15% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、7.79分に溶出する分画を集めた。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. U FC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (2.04 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 258 nm)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 5% 15%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると7.81分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 7187.88、測定値 : 7187.41)。

【 0 4 2 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7698-7717に相補的な配列である。

【 0 4 2 2 】

(実施例 7 2)

Ph- C^{e2p} - A^{e2p} - C^{e2p} - C^{e2p} - C^{e2p} - U^{mp} - C^{mp} - U^{mp} - G^{mp} - U^{mp} - G^{mp} - A^{mp} - U^{mp} - U^{mp} - U^{mp} - T^{e2p} - A^{e2p} - T^{e2p} - A^{e2p} - A^{e2p} - CH_2CH_2OH の合成 (A08)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 7 2 の化合物を合成した。ただし、5'-末端側にフェニルリン酸を導入するために、最後の縮合にPhenyl 2-cyanoethyl N,N-diisopropylphosphoramidite (Hotoda, H. et al. Nucleosides & Nucleotides 15, 531-538, (1996))を用いた。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 5% 13% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、7.20分に溶出する

分画を集めた。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(2.64 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:5% 15%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min ; 254 nm)で分析すると7.07分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:7014.69、測定値:7014.45)。

【0423】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7719-7738に相補的な配列である。

10

【0424】

(実施例73)

Ph-A^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-G^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A09)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例73の化合物を合成した。ただし、5'-末端側にフェニルリン酸を導入するために、最後の縮合にPhenyl 2-cyanoethyl N,N-diisopropylphosphoramidite (Hotoda, H. et al. Nucleosides & Nucleotides 15, 531-538, (1996))を用いた。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:5% 15%(10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min ; 254 nm)にて精製し、6.74分に溶出する分画を集めた。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(3.08 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 265 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:5% 15%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min ; 254 nm)で分析すると7.20分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6986.72、測定値:6986.81)。

20

【0425】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号7728-7747に相補的な配列である。

30

【0426】

(実施例74)

Ph-C^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-C^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A010)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例74の化合物を合成した。ただし、5'-末端側にフェニルリン酸を導入するために、最後の縮合にPhenyl 2-cyanoethyl N,N-diisopropylphosphoramidite (Hotoda, H. et al. Nucleosides & Nucleotides 15, 531-538, (1996))を用いた。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:5% 15%(10 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min ; 254 nm)にて精製し、6.62分に溶出する分画を集めた。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(3.31 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 266 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:5% 15%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min ; 254 nm)で分析すると6.46分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:7037.82、測定値:7036.73)。

40

【0427】

50

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7738-7757に相補的な配列である。

【 0 4 2 8 】

(実施例 7 5)

HO-T^{e2p}-A^{e2p}-A^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A037)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 7 5 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)、pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、7.64分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (17.9 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 257 nm)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)、pH 7.0、B溶液 : 25%アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 60%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると9.03分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6344.26、測定値 : 6343.66)。

【 0 4 2 9 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7554-7571に相補的な配列である。

【 0 4 3 0 】

(実施例 7 6)

HO-G^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-G^{e2p}-G^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A039)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 7 6 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)、pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (10 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.82分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (17.5 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 259 nm)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)、pH 7.0、B溶液 : 25%アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 60%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると7.51分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6289.17、測定値 : 6289.10)。

【 0 4 3 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7612-7629に相補的な配列である。

【 0 4 3 2 】

(実施例 7 7)

HO-A^{e2p}-G^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-C^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A043)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 7 7 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)、pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (10 min, linear gradient) ; 60

; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.76分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(6.57 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =258 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 60%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると8.90分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6313.28、測定値:6313.15)。

【0433】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7684-7701に相補的な配列である。

【0434】

(実施例78)

HO-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-U^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A058)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例78の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 38%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.62分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(10.7 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =258 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると4.80分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6313.28、測定値:6313.15)。

【0435】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7603-7620に相補的な配列である。

【0436】

(EXON53)

(実施例79)

HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A064)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例79の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 46%(8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、7.06分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(9.08 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =263 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%:20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると7.62分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値:6229.23、測定値:6229.27)。

10

20

30

40

50

【 0 4 3 7 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7907-7924に相補的な配列である。

【 0 4 3 8 】

(実施例 8 0)

HO-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A065)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 8 0 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA) , pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 46% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.16分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (7.19 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =264 nm)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : 25%アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 80%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると7.98分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6188.22、測定値 : 6288.69) 。

10

20

【 0 4 3 9 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7925-7942に相補的な配列である。

【 0 4 4 0 】

(実施例 8 1)

HO-C^{e2p}-C^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A066)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 8 1 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA) , pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 46% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、5.01分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (10.7 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =260 nm)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : 25%アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 80%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると7.80分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6335.32、測定値 : 6334.97) 。

30

40

【 0 4 4 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7943-7960に相補的な配列である。

【 0 4 4 2 】

(実施例 8 2)

HO-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A067)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 8 2 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)

50

, pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、7.36分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(13.8 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =260 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると6.70分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6252.27、測定値：6252.37)。

10

【0443】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7961-7978に相補的な配列である。

【0444】

(実施例83)

HO-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-CH₂CH₂OHの合成(A069)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例42の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、7.10分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(8.12 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =264 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると7.02分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6226.27、測定値：6226.10)。

20

30

【0445】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7997-8014に相補的な配列である。

【0446】

(実施例84)

HO-T^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A070)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例84の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 46% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、7.27分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(12.2 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =262 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：20% 80%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると8.57分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6289.29、測定値：6289.34)。

40

50

【 0 4 4 7 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8015-8032に相補的な配列である。

【 0 4 4 8 】

(実施例 8 5)

HO-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A071)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 8 5 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA) , pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 46% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、5.65分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (10.6 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =262 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : 25%アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 80%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると5.68分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6274.27、測定値 : 6274.42)。

10

20

【 0 4 4 9 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8033-8050に相補的な配列である。

【 0 4 5 0 】

(実施例 8 6)

HO-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A072)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 8 6 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA) , pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 46% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.09分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (10.1 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =264 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : 25%アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 20% 60%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると8.33分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6249.31、測定値 : 6249.21)。

30

40

【 0 4 5 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8051-8068に相補的な配列である。

【 0 4 5 2 】

(実施例 8 7)

HO-C^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-A^{mp}-G^{mp}-G^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A095)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 8 7 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA)

50

, pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、7.22分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(10.6 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =259 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：15% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると8.31分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6347.33、測定値：6347.50)。

10

【0453】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7934-7951に相補的な配列である。

【0454】

(実施例88)

HO-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-CH₂CH₂OHの合成(A096)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例88の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、7.09分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(12.8 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =262 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：15% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると8.60分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6307.31、測定値：6307.34)。

20

30

【0455】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7988-8005に相補的な配列である。

【0456】

(実施例89)

HO-C^{e2p}-T^{e2p}-C^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-C^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成(A097)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例89の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：アセトニトリル、B%：10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.74分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(10.7 A₂₆₀ units) (max(H₂O) =265 nm)。本化合物は逆相HPLC(カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液：5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液：25%アセトニトリル、0.1M TEAA B%：15% 100%(10min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)で分析すると8.00分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した(計算値：6203.23、測定値：6203.08)。

40

50

【 0 4 5 7 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8006-8023に相補的な配列である。

【 0 4 5 8 】

(実施例 9 0)

HO-G^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-T^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-C^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-U^{mp}-T^{e2p}-C^{e2p}-C^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A098)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 9 0 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA) , pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、5.35分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (9.81 A₂₆₀ units) (max(H₂O) = 265 nm)。本化合物は逆相HPLC (カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液 : 25%アセトニトリル、0.1M TEAA B% : 15% 100%(10min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) で分析すると7.06分に溶出された。化合物は、負イオンESI質量分析により、同定した (計算値 : 6180.19、測定値 : 6180.27)。

10

20

【 0 4 5 9 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8002-8019に相補的な配列である。

【 0 4 6 0 】

(実施例 9 1)

HO-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-U^{mp}-C^{e2p}-T^{e2p}-A^{mp}-G^{mp}-U^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-A^{e2p}-G^{mp}-CH₂CH₂OHの合成 (A0131)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 9 1 の化合物を合成した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA) , pH 7.0、B溶液 : アセトニトリル、B% : 10% 45% (8 min, linear gradient) ; 60 ; 2 ml/min ; 254 nm) にて精製し、6.27分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC (ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25) でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (1.80 A₂₆₀ units)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5 × 75mm)) ; A液 : 20%アセトニトリル、B液 : 20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー (pH6.8) , 1.5M KBr, gradient : B液15 60% (10min, linear gradient) ; 40 ; 2ml/min) で分析すると4.89分に溶出された。

30

【 0 4 6 1 】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7612-7629に相補的な配列である。

40

【 0 4 6 2 】

(実施例 9 2)

HO-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-A^{e2s}-G^{ms}-CH₂CH₂OHの合成 (A0132)

実施例 4 2 の化合物と同様に目的配列を有する実施例 9 2 の化合物を合成した。但し、ホスホロチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン (9:1混合溶液) で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相 H P L C (島津製作所製 LC - 10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6 × 100mm))、A溶液 : 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエ

50

チルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液: アセトニトリル、B%: 10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.47分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (15.1 A₂₆₀ units)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75mm)); A液: 20%アセトニトリル、B液: 20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー (pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液20 80% (10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min) で分析すると8.46分に溶出された。

【0463】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号7612-7629に相補的な配列である。

10

【0464】

(実施例93)

HO-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-T^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-U^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-C^{e2s}-CH₂CH₂OHの合成 (A0133)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例93の化合物を合成した。但し、ホスホチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサントヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液: 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液: アセトニトリル、B%: 10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.65分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (15.1 A₂₆₀ units)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75mm)); A液: 20%アセトニトリル、B液: 20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー (pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液20 80% (10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min) で分析すると6.47分に溶出された。

20

【0465】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号8002-8019に相補的な配列である。

30

【0466】

(実施例94)

HO-G^{ms}-A^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-T^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OHの合成 (A0134)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例94の化合物を合成した。但し、ホスホチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサントヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液: 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液: アセトニトリル、B%: 10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.51分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 0HV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (6.65 A₂₆₀ units)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75mm)); A液: 20%アセトニトリル、B液: 20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー (pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液20 80% (10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min) で分析すると7.46分に溶出された。

40

【0467】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌ

50

クレオチド番号 6555-6572に相補的な配列である。

【0468】

(実施例95)

HO-A^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-G^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-C^{ms}-T^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-A^{e2s}-G^{ms}-CH₂CH₂OHの合成 (A0135)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例95の化合物を合成した。但し、ホスホチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02M キサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.87分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(9.06 A₂₆₀ units)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75mm));A液:20%アセトニトリル、B液:20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー(pH6.8), 1.5M KBr, gradient:B液20 80%(10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min)で分析すると6.92分に溶出された。

10

【0469】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1)の又クレオチド番号 7465-7482に相補的な配列である。

20

【0470】

(実施例96)

HO-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-U^{ms}-C^{ms}-T^{e2s}-C^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-A^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-C^{ms}-CH₂CH₂OHの合成 (A0136)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例96の化合物を合成した。但し、ホスホチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02M キサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA), pH 7.0、B溶液:アセトニトリル、B%:10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm)にて精製し、6.24分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た(11.2 A₂₆₀ units)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75mm));A液:20%アセトニトリル、B液:20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー(pH6.8), 1.5M KBr, gradient:B液20 80%(10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min)で分析すると6.66分に溶出された。

30

【0471】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1)の又クレオチド番号 8275-8292に相補的な配列である。

40

【0472】

(実施例97)

HO-T^{e2s}-C^{e2s}-U^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-C^{e2s}-A^{ms}-A^{ms}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-C^{ms}-U^{ms}-C^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OHの合成 (A0137)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例97の化合物を合成した。但し、ホスホチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02M キサンタンヒドリド/アセトニトリル-ピリジン(9:1混合溶液)で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC(島津製作所製LC-10VP、カラム(Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液:5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエ

50

チルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液: アセトニトリル、B%: 10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、7.40分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (9.46 A₂₆₀ units)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75mm)); A液: 20%アセトニトリル、B液: 20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー (pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液20 80% (10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min) で分析すると6.82分に溶出された。

【0473】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 8284-8301に相補的な配列である。

10

【0474】

(実施例98)

HO-A^{e2s}-G^{ms}-T^{e2s}-U^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-A^{e2s}-G^{ms}-A^{ms}-T^{e2s}-G^{ms}-G^{ms}-C^{e2s}-A^{e2s}-G^{ms}-T^{e2s}-T^{e2s}-CH₂CH₂OHの合成 (A0139)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例98の化合物を合成した。但し、ホスホチオエート結合を有する部分は、ヨウ素-水で酸化するステップの代わりに、0.02Mキサントヒドリド/アセトニトリル-ピリジン (9:1混合溶液) で、15分処理することにより、硫化した。脱保護後、逆相HPLC (島津製作所製LC-10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液: 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液: アセトニトリル、B%: 10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、7.08分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (12.9 A₂₆₀ units)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75mm)); A液: 20%アセトニトリル、B液: 20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー (pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液20 80% (10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min) で分析すると6.92分に溶出された。

20

【0475】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7603-7620に相補的な配列である。

30

【0476】

(実施例99)

HO-A^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-U^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-A^{e2p}-G^{mp}-A^{mp}-T^{e2p}-G^{mp}-G^{mp}-C^{e2p}-A^{e2p}-G^{mp}-T^{e2p}-T^{e2p}-CH₂CH₂OHの合成 (A0140)

実施例42の化合物と同様に目的配列を有する実施例99の化合物を合成した。脱保護後、逆相HPLC (島津製作所製LC-10VP、カラム (Merck, Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm))、A溶液: 5%アセトニトリル、0.1M酢酸トリエチルアミン水溶液 (TEAA), pH 7.0、B溶液: アセトニトリル、B%: 10% 45% (8 min, linear gradient); 60 ; 2 ml/min; 254 nm) にて精製し、6.47分に溶出する分画を集めた。溶媒を減圧留去した後、80%酢酸水を加え20分放置し、DMTr基を除去した。溶媒留去後、水0.5 mLに溶解しUltrafree-MC(ミリポア製、product No. UFC4 OHV 25)でろ過し、溶媒留去後目的化合物を得た (3.54 A₂₆₀ units)。本化合物はイオン交換HPLC(カラムTosoh TSK-gel DEAE-5PW(7.5×75mm)); A液: 20%アセトニトリル、B液: 20%アセトニトリル67mMリン酸バッファー (pH6.8), 1.5M KBr, gradient: B液10 50% (10min, linear gradient); 40 ; 2ml/min) で分析すると5.54分に溶出された。

40

【0477】

本化合物の塩基配列は、dystrophin cDNA (Gene Bank accession No. NM_004006.1) のヌクレオチド番号 7603-7620に相補的な配列である。

【0478】

50

(試験例1) アンチセンスENAによるエクソンスキッピング誘導能解析法
筋芽細胞初代培養系作製

以下のようにして、筋芽細胞の初代培養系を作成した。

【0479】

1. デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の大腿直筋より採取した筋組織を細切し、PBSによって2回洗浄した。

【0480】

2. 1の筋組織をDifco Bacto™ tripton 250によって37℃で30分間処理することにより、酵素的に遊離細胞を得た。

【0481】

3. 2の遊離細胞をDMEM (20%FBSを含む) によって2回洗浄した。

【0482】

4. 3の細胞をDMEM (20%FBS及び4% ultroser Gを含む) に浮遊させた。

【0483】

5. 4の浮遊細胞をメッシュ (Becton Dekisonのcell strainer 35-2360) にて遊離細胞のみ回収した。

【0484】

6. 5で回収した細胞をゲラチンコートしたディッシュに播いた。

【0485】

7. 細胞を37℃ 5% CO₂ in air中にて培養した。

【0486】

分化誘導

以下のようにして筋細胞の分化を誘導した。

【0487】

1. 上記の培養細胞を6穴プレート (ゼラチンコート) に播き、コンフルエントになった後に、DMEM (2%ウマ血清(HS)を含む) にメディウム交換した。

【0488】

2. 4日間培養した後、実施例で製造した化合物 (ENA) を後述のようにトランスフェクションした。

【0489】

ENAトランスフェクション

以下のようにして、実施例で製造した化合物 (ENA) を筋芽細胞にトランスフェクションした。

【0490】

1. Opti-MEM (GIBCO-BRL) 100 µlに、実施例で製造した化合物 (ミリQで10 µg/20 µlとしたもの) 200 pmolを溶解した。

【0491】

2. 1の溶液へ6 µlのplus reagent (GIBCO-BRL) を加え、15分間室温で放置した。

【0492】

3. 別のチューブでOpti-MEM 100 µlに8 µl Lipofectamine (GIBCO-BRL) を溶解した。

【0493】

4. 2の処理後、処理液に3を加えさらに15分間室温に放置した。

【0494】

5. 分化誘導後4日目の筋芽細胞をPBSにて1回洗浄した後、Opti-MEM 800 µlを加えた。

【0495】

6. 4の処理後、処理液を5に加えた。

【0496】

7. 6の細胞を37℃ 5% CO₂ in air中にて3時間培養した後、DMEM (6%HSを含む) 500 µlを各ウェルに加えた。

【0497】

10

20

30

40

50

8. さらに培養を継続した。

【0498】

RNA抽出

以下のようにしてRNAの抽出を行った。

【0499】

1. ENAをトランスフェクションした細胞を2日間培養した後、PBSにて1回洗浄し、ISOGEN (ニッポンジーン) 500 μ lを細胞に添加した。

【0500】

2. 5分間室温に放置した後、ウエル内のISOGENをチューブに回収した。

【0501】

3. ISOGEN (ニッポンジーン)のプロトコールに従ってRNAを抽出した。

【0502】

4. 最終的にDEPW 20 μ lにRNAを溶解した。

【0503】

逆転写反応

以下のようにして逆転写反応を行った。

【0504】

1. RNA 2 μ gにDEPW (ジエチルピロカーボネートで処理した滅菌水)を加え、6 μ lとした。

【0505】

2. 1の溶液へrandom hexmer (Invitrogen 3 μ g/ μ lを20倍希釈したもの) 2 μ lを加えた。

【0506】

3. 65 で10分間加熱した。

【0507】

4. 氷上で2分間冷却した。

【0508】

5. 上記の反応液に、

MMLV-reverse transcriptase (Invitrogen 200U/ μ l) 1 μ l、

Human placenta ribonuclease inhibitor (Takara 40U/ μ l) 1 μ l、

DTT (MMLV-reverse transcriptaseに添付) 1 μ l、

バッファー (MMLV-reverse transcriptaseに添付) 4 μ l、

dNTPs (Takara Ex Taqに添付) 5 μ l

を加えた。

【0509】

6. 37 に1時間保温し、その後95 で5分間加熱した。

【0510】

7. 反応後は-80 で保存した。

【0511】

PCR反応

以下のようにしてPCR反応を行った。

【0512】

1. 下記の成分を混和後、94 で4分間加熱した。

【0513】

逆転写反応産物3 μ l

フォワードプライマー (10pmol/ μ l) 1 μ l

リバースプライマー (10pmol/ μ l) 1 μ l

dNTP (TAKARA Ex Taqに添付) 2 μ l

バッファー (TAKARA Ex Taqに添付) 2 μ l

Ex Taq (TAKARA) 0.1 μ l

10

20

30

40

50

滅菌水 11 μ l

2 . 94 4分の処理後に、94 1分・60 1分・72 3分の処理を35サイクル行った。

【0514】

3 . 72 で7分間加熱した。

【0515】

なお、PCR反応に用いたフォワードプライマーとリバースプライマーの塩基配列は以下の通りである。

【0516】

フォワードプライマー：GCA TGC TCA AGA GGA ACT TCC (exon 17) (配列番号8)

リバースプライマー：TAG CAA CTG GCA GAA TTC GAT (exon 20) (配列番号9)

3 . PCR反応の反応産物を2%アガロースゲル電気泳動によって解析した。

【0517】

泳動したゲルをエチジウムブロミドで染色し、得られたエキソン19がスキップしたバンド(A)と、得られたエキソン19がスキップしなかったバンド(B)をゲル撮影装置 ATTO社、Printgraph、型番号AE-6911FXFD(機種名、型番、社製)を用いて可視化し、ATTO densitograph ver.4.1 for the Macintoshによって定量した。得られた測定値を $A/(A+B) \times 100$ の式を用いて計算し、スキッピング効率(%)を求めた。

【0518】

5 . スキッピングを起こしたバンドを切り出し、PCR産物をpT7 Blue-T vector (Novagen)にサブクローニングし、Thermo Sequenqse TM II dye terminator cycle sequencing kit (Amersham Pharmacia Biotec)を用い、ABI PRISM 310 Genetic analyzer(アプライドバイオシステムズ)によってシーケンス反応を行って、塩基配列を確認した。反応手順は添付マニュアルに従った。

【0519】

[結果]

図1および表1に示すように、実施例1の化合物は、実施例1と同じ塩基配列を有する文献記載(Y. Takeshima et al. Brain & Development (2001) 23, 788-790)の31マー-ホスホロチオエートオリゴヌクレオチド(S-oligo)と比較して効率よい、エキソン19のスキッピングがみられた。また、図2、3および表2、3に示すように、実施例2-14の化合物も、S-oligoと比較して、効率の良いスキッピングを示した。

【0520】

10

20

30

表 1

オリゴヌクレオチド	スキッピング (%)
S-oligo	2
AO1 実施例 1	80

表 2

オリゴヌクレオチド	スキッピング (%)
A01 実施例 1	8 8
A014 実施例 2	2 9
A015 実施例 3	3
A016 実施例 4	4
A018 実施例 5	9 2
A019 実施例 6	5
A025 実施例 7	8 3
A017 実施例 1 3	3 9
A024 実施例 1 4	1 4

表 3

オリゴヌクレオチド	スキッピング (%)
A018 実施例 5	9 0
A050 実施例 8	5 3
A051 実施例 9	5 5
A052 実施例 1 0	9 7
A053 実施例 1 1	5 5
A054 実施例 1 2	9 1

(試験例 2) アンチセンスENAによるエクソンスキッピング誘導能解析法
筋芽細胞初代培養系作製

以下のようにして、筋芽細胞の初代培養系を作成した。

【 0 5 2 1 】

1 . デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の大腿直筋より採取した筋組織を細切し、PBS
によって 2 回洗浄した。

【 0 5 2 2 】

2 . 1 の筋組織をDifco Bacto™ tripton 250 (PBSによって 5 % 溶液としたもの)
によって 37 °C で 30 分間処理することにより、酵素的に遊離細胞を得た。

【 0 5 2 3 】

3 . 2 の遊離細胞をDMEM (20%FBSを含む) によって 2 回洗浄した。

【 0 5 2 4 】

4 . 3 の細胞をDMEM (20%FBS及び 4% ultroser Gを含む) に浮遊させた。

【 0 5 2 5 】

10

20

30

40

50

5. 4の浮遊細胞をメッシュ (Becton Dekisonのcell strainer 35-2360) にて遊離細胞のみ回収した。

【0526】

6. 5で回収した細胞をゲラチンコートしたディッシュに播いた。

【0527】

7. 細胞を37 5% CO₂ in air中にて培養した。

【0528】

分化誘導

以下のようにして筋細胞の分化を誘導した。

【0529】

1. 上記の培養細胞を6穴プレート (ゼラチンコート) に播き、コンフルエントになった後に、DMEM (2%ウマ血清(HS)を含む) にメディウム交換した。

【0530】

2. 4日間培養した後、実施例で製造した化合物 (ENA) を後述のようにトランスフェクションした。

【0531】

ENAトランスフェクション

以下のようにして、実施例で製造した化合物 (ENA) を筋芽細胞にトランスフェクションした。

【0532】

1. Opti-MEM (GIBCO-BRL) 100 μlに、実施例で製造した化合物 (ミリQで10 μg/20 μlとしたもの) 200 pmolを溶解した。

【0533】

2. 1の溶液へ6 μlのplus reagent (GIBCO-BRL) を加え、15分間室温で放置した。

【0534】

3. 別のチューブでOpti-MEM 100 μlに8 μl Lipofectamine (GIBCO-BRL) を溶解した。

【0535】

4. 2の処理後、処理液に3を加えさらに15分間室温に放置した。

【0536】

5. 分化誘導後4日目の筋芽細胞をPBSにて1回洗浄した後、Opti-MEM 800 μlを加えた。

【0537】

6. 4の処理後、処理液を5に加えた。

【0538】

7. 6の細胞を37 5% CO₂ in air中にて3時間培養した後、DMEM (6%HSを含む) 500 μlを各ウェルに加えた。

【0539】

8. さらに培養を継続した。

【0540】

RNA抽出

以下のようにしてRNAの抽出を行った。

【0541】

1. ENAをトランスフェクションした細胞を2日間培養した後、PBSにて1回洗浄し、ISOGEN (ニッポンジーン) 500 μlを細胞に添加した。

【0542】

2. 5分間室温に放置した後、ウェル内のISOGENをチューブに回収した。

【0543】

3. ISOGEN (ニッポンジーン) のプロトコールに従ってRNAを抽出した。

【0544】

4. 最終的にDEPW 20 μlにRNAを溶解した。

【0545】

10

20

30

40

50

逆転写反応

以下のようにして逆転写反応を行った。

【 0 5 4 6 】

1 . RNA 2 μ gにDEPW (ジエチルピロカーボネートで処理した滅菌水)を加え、6 μ lとした。

【 0 5 4 7 】

2 . 1の溶液へrandom hexmer (Invitrogen 3 μ g/ μ lを20倍希釈したもの)2 μ lを加えた。

【 0 5 4 8 】

3 . 65 で10分間加熱した。

【 0 5 4 9 】

4 . 氷上で2分間冷却した。

【 0 5 5 0 】

5 . 上記の反応液に、
MMLV-reverse transcriptase (Invitrogen 200U/ μ l) 1 μ l、
Human placenta ribonuclease inhibitor (Takara 40U/ μ l) 1 μ l、
DTT (MMLV-reverse transcriptaseに添付) 1 μ l、
バッファー (MMLV-reverse transcriptaseに添付) 4 μ l、
dNTPs (Takara Ex Taqに添付) 5 μ l
を加えた。

【 0 5 5 1 】

6 . 37 に1時間保温し、その後95 で5分間加熱した。

【 0 5 5 2 】

7 . 反応後は-80 で保存した。

【 0 5 5 3 】

PCR反応

以下のようにしてPCR反応を行った。

【 0 5 5 4 】

1 . 下記の成分を混和後、94 で4分間加熱した。

【 0 5 5 5 】

逆転写反応産物3 μ l

フォワードプライマー(10pmol/ μ l) 1 μ l

リバースプライマー(10pmol/ μ l) 1 μ l

dNTP (TAKARA Ex Taqに添付) 2 μ l

バッファー (TAKARA Ex Taqに添付) 2 μ l

Ex Taq (TAKARA) 0.1 μ l

滅菌水 11 μ l

2 . 94 4分の処理後に、94 1分・60 1分・72 3分の処理を35サイクル行った。

【 0 5 5 6 】

3 . 72 で7分間加熱した。

【 0 5 5 7 】

なお、エキソン41のスキッピングを検出するためのPCR反応に用いたフォワードプライマーとリバースプライマーの塩基配列は以下の通りである。

【 0 5 5 8 】

フォワードプライマー: 5'-GGT ATC AGT ACA AGA GGC AGG CTG-3'(exon 40) (配列番号26)

リバースプライマー: 5'-CAC TTC TAA TAG GGC TTG TG-3'(exon 42) (配列番号27)

また、エキソン45、46のスキッピングを検出するためのPCR反応に用いたフォワードプライマーとリバースプライマーの塩基配列は以下の通りである。

【 0 5 5 9 】

10

20

30

40

50

フォワードプライマー：5'-GCT GAA CAG TTT CTC AGA AAG ACA CAA-3'

(exon 44) (配列番号 28)

リバースプライマー：5'-TCC ACT GGA GAT TTG TCT GC-3' (exon 47) (配列番号 29)

4. PCR 反応の反応産物を 2% アガロースゲル電気泳動によって解析した。

【0560】

泳動したゲルをエチジウムブロミドで染色し、得られたエキソンがスキップしたバンド (A) と、得られたエキソンがスキップしなかったバンド (B) をゲル撮影装置 ATTO 社、Printgraph、型番号 AE-6911FXFD (機種名、型番、社製) を用いて可視化し、ATTO densitograph ver.4.1 for the Macintosh によって定量した。得られた測定値を $A/(A+B) \times 100$ の式を用いて計算し、スキッピング効率 (%) を求めた。

10

【0561】

5. スキッピングを起こしたバンドを切り出し、PCR 産物を pT7 Blue-T vector (Novagen) にサブクローニングし、Thermo Sequenqse™ II dye terminator cycle sequencing kit (Amersham Pharmacia Biotec) を用い、ABI PRISM 310 Genetic analyzer (アプライドバイオシステムズ) によってシーケンス反応を行って、塩基配列を確認した。反応手順は添付マニュアルに従った。

【0562】

[結果]

図 4 及び 5 にエキソン 41 のスキッピングの結果を示した。実施例 15 から 25 の化合物でエキソン 41 のスキッピングが生じた。

20

【0563】

図 6 にエキソン 45 のスキッピングの結果を示した。実施例 26 から 29 の化合物でエキソン 45 のスキッピングが生じた。

【0564】

図 7, 8 及び 9 にエキソン 46 のスキッピングの結果を示した。実施例 31 から 36 の化合物でエキソン 45 のスキッピングが生じた。また、同じ塩基配列を持つ、文献記載 (van Deutekom, J.C.T. et al. (2001) Hum. Mol. Genet. 10, 1547-1554.) の参考例 1 と比較して、実施例 33 では、効率よいエキソン 46 のスキッピングが生じた。同じ塩基配列を持つ、文献記載 (van Deutekom, J.C.T. et al. (2001) Hum. Mol. Genet. 10, 1547-1554.) の参考例 2 と比較して、実施例 34 でも、効率よいエキソン 46 のスキッピングが生じた。また、同じ塩基配列を持つ、文献記載 (van Deutekom, J.C.T. et al. (2001) Hum. Mol. Genet. 10, 1547-1554.) の参考例 2 と比較して、実施例 34 でも、効率よいエキソン 46 のスキッピングが生じた。さらに、同じ塩基配列を持つ、文献記載 (van Deutekom, J.C.T. et al. (2001) Hum. Mol. Genet. 10, 1547-1554.) の参考例 3 と比較して、実施例 31 でも、効率よいエキソン 46 のスキッピングが生じた。

30

【0565】

図 22 にエキソン 46 のスキッピングの結果を示した。実施例 33、37 から 41 の化合物でエキソン 46 のスキッピングが生じた。

【0566】

(試験例 3) アンチセンス ENA によるエクソンスキッピング誘導能解析法
筋芽細胞初代培養系作製

40

以下のようにして、筋芽細胞の初代培養系を作成した。

【0567】

1. デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の大腿直筋より採取した筋組織を細切し、PBS によって 2 回洗浄した。

【0568】

2. 1 の筋組織を Difco Bacto™ tripton 250 (PBS によって 5% 溶液としたもの) によって 37℃ で 30 分間処理することにより、酵素的に遊離細胞を得た。

【0569】

3. 2 の遊離細胞を DMEM (20% FBS を含む) によって 2 回洗浄した。

50

【 0 5 7 0 】

4 . 3 の細胞をDMEM (20%FBS及び4% ultroser Gを含む) に浮遊させた。

【 0 5 7 1 】

5 . 4 の浮遊細胞をメッシュ (Becton Dekisonのcell strainer 35-2360) にて遊離細胞のみ回収した。

【 0 5 7 2 】

6 . 5 で回収した細胞をゲラチンコートしたディッシュに播いた。

【 0 5 7 3 】

7 . 細胞を37 5 % CO₂ in air中にて培養した。

【 0 5 7 4 】

分化誘導

以下のようにして筋細胞の分化を誘導した。

【 0 5 7 5 】

1 . 上記の培養細胞を6穴プレート (ゼラチンコート) に播き、コンフルエントになった後に、DMEM (2%ウマ血清 (HS) を含む) にメディウム交換した。

【 0 5 7 6 】

2 . 4日間培養した後、実施例で製造した化合物 (ENA) を後述のようにトランスフェクションした。

【 0 5 7 7 】

ENAトランスフェクション

以下のようにして、実施例で製造した化合物 (ENA) を筋芽細胞にトランスフェクションした。

【 0 5 7 8 】

1 . Opti-MEM (GIBCO-BRL) 100 μ l に、実施例で製造した化合物 (ミリQで10 μ g / 20 μ l としたもの) 200 pmol を溶解した。

【 0 5 7 9 】

2 . 1 の溶液へ6 μ l のplus reagent (GIBCO-BRL) を加え、15分間室温で放置した。

【 0 5 8 0 】

3 . 別のチューブでOpti-MEM 100 μ l に8 μ l Lipofectamine (GIBCO-BRL) を溶解した。

【 0 5 8 1 】

4 . 2 の処理後、処理液に3を加えさらに15分間室温に放置した。

【 0 5 8 2 】

5 . 分化誘導後4日目の筋芽細胞をPBSにて1回洗浄した後、Opti-MEM 800 μ l を加えた。

【 0 5 8 3 】

6 . 4 の処理後、処理液を5に加えた。

【 0 5 8 4 】

7 . 6 の細胞を37 5 % CO₂ in air中にて3時間培養した後、DMEM (6%HSを含む) 500 μ l を各ウエルに加えた。

【 0 5 8 5 】

8 . さらに培養を継続した。

【 0 5 8 6 】

RNA抽出

以下のようにしてRNAの抽出を行った。

【 0 5 8 7 】

1 . ENA をトランスフェクションした細胞を2日間培養した後、PBSにて1回洗浄し、ISOGEN (ニッポンジーン) 500 μ l を細胞に添加した。

【 0 5 8 8 】

2 . 5分間室温に放置した後、ウエル内のISOGENをチューブに回収した。

【 0 5 8 9 】

3 . ISOGEN (ニッポンジーン) のプロトコールに従ってRNAを抽出した。

10

20

30

40

50

【 0 5 9 0 】

4 . 最終的にDEPW 20 μ lにRNAを溶解した。

【 0 5 9 1 】

逆転写反応

以下のようにして逆転写反応を行った。

【 0 5 9 2 】

1 . RNA 2 μ gにDEPW (ジエチルピロカーボネートで処理した滅菌水)を加え、6 μ lとした。

【 0 5 9 3 】

2 . 1の溶液へrandom hexmer (Invitrogen 3 μ g/ μ lを20倍希釈したもの)2 μ lを加えた。 10

【 0 5 9 4 】

3 . 65 $^{\circ}$ Cで10分間加熱した。

【 0 5 9 5 】

4 . 氷上で2分間冷却した。

【 0 5 9 6 】

5 . 上記の反応液に、
MMLV-reverse transcriptase (Invitrogen 200U/ μ l) 1 μ l、
Human placenta ribonuclease inhibitor (Takara 40U/ μ l) 1 μ l、
DTT (MMLV-reverse transcriptaseに添付) 1 μ l、 20
バッファー (MMLV-reverse transcriptaseに添付) 4 μ l、
dNTPs (Takara Ex Taqに添付) 5 μ l
を加えた。

【 0 5 9 7 】

6 . 37 $^{\circ}$ Cに1時間保温し、その後95 $^{\circ}$ Cで5分間加熱した。

【 0 5 9 8 】

7 . 反応後は-80 $^{\circ}$ Cで保存した。

【 0 5 9 9 】

PCR反応

以下のようにしてPCR反応を行った。 30

【 0 6 0 0 】

1 . 下記の成分を混和後、94 $^{\circ}$ Cで4分間加熱した。

【 0 6 0 1 】

逆転写反応産物3 μ l

フォワードプライマー(10pmol/ μ l) 1 μ l

リバースプライマー(10pmol/ μ l) 1 μ l

dNTP (TAKARA Ex Taqに添付) 2 μ l

バッファー (TAKARA Ex Taqに添付) 2 μ l

Ex Taq (TAKARA) 0.1 μ l

滅菌水 11 μ l 40

2 . 94 $^{\circ}$ C 4分の処理後に、94 $^{\circ}$ C 1分・60 $^{\circ}$ C 1分・72 $^{\circ}$ C 3分の処理を35サイクル行った。

【 0 6 0 2 】

3 . 72 $^{\circ}$ Cで7分間加熱した。

【 0 6 0 3 】

なお、エキソン44, 50, 51, 53, 55のスキッピングを検出するためのPCR反応に用いたフォワードプライマーとリバースプライマーの塩基配列は以下の通りである。

【 0 6 0 4 】

エキソン44:

フォワード ; 5'-TAGTCTACAACAAAGCTCAGGT-3' (エクソン43) (配列番号79)

50

リバーズ ; 5'-CTTCCCCAGTTGCATTCAAT-3' (エクソン45) (配列番号 8 0)

エキソン50, 51 :

フォワード ; 5'-CAAGGAGAAATTGAAGCTCAA-3' (エクソン48) (配列番号 8 1)

リバーズ ; 5'-CGATCCGTAATGATTGTTCTAGC-3' (エクソン52) (配列番号 8 2)

エキソン53 :

フォワード ; 5'-TGGACAGAACTTACCGACTGG-3' (エクソン51) (配列番号 8 3)

リバーズ ; 5'-GGCGGAGGTCTTTGGCCAAC-3' (エクソン54) (配列番号 8 4)

エキソン55 :

フォワード ; 5'-AAGGATTCAACACAATGGCTGG-3' (エクソン53) (配列番号 8 5)

リバーズ ; 5'-GTAACAGGACTGCATCATCG-3' (エクソン56) (配列番号 8 6)

3 . PCR 反応の反応産物を 2 % アガロースゲル電気泳動によって解析した。

【 0 6 0 5 】

泳動したゲルをエチジウムブロミドで染色し、得られたエキソンがスキップしたバンド (A) と、得られたエキソンがスキップしなかったバンド (B) をゲル撮影装置 ATTO 社、Printgraph、型番号AE-6911FXFD (機種名、型番、社製) を用いて可視化し、ATTO densitograph ver.4.1 for the Macintoshによって定量した。得られた測定値を $A / (A+B) \times 100$ の式を用いて計算し、スキッピング効率 (%) を求めた。

【 0 6 0 6 】

5 . スキッピングを起こしたバンドを切り出し、PCR産物を pT7 Blue-T vector (Novagen) にサブクローニングし、Thermo Sequenqse TM II dye terminator cycle sequencing kit (Amersham Pharmacia Biotec) を用い、ABI PRISM 310 Genetic analyzer (アプライドバイオシステムズ) によってシーケンス反応を行って、塩基配列を確認した。反応手順は添付マニュアルに従った。

【 0 6 0 7 】

[結果]

図 1 0、1 1 に、A0100、A0102-106、A0124-127の化合物のエキソン44スキッピングの例を示す。図に示すように、これらの化合物を用いた場合、エキソン44のスキッピングがみられた。

【 0 6 0 8 】

図 1 2、1 3 に、A0108-113、A0128の化合物のエキソン50スキッピングの例を示す。図 1 3 では、化合物が 40 pmol/mL になるような条件でアッセイを行った。図に示すように、これらの化合物を用いた場合、エキソン50のスキッピングがみられた。

【 0 6 0 9 】

図 1 4、1 5、1 6 及び 1 7 に、A03-6、A08-10、A037、A039、A043、A058の化合物のエキソン51スキッピングの例を示す。図に示すように、これらの化合物を用いた場合、エキソン51のスキッピングがみられた。

【 0 6 1 0 】

図 1 8、1 9 に、A064-67、A069-72、A095-98の化合物のエキソン53スキッピングの例を示す。図に示すように、これらの化合物を用いた場合、エキソン53のスキッピングがみられた。

【 0 6 1 1 】

図 2 0、2 1 に、A0114-116、A0118-120、A0122、A0123、A0129の化合物のエキソン44スキッピングの例を示す。図 2 1 では、化合物が 100 pmol/mL になるような条件でアッセイを行った。図に示すように、これらの化合物を用いた場合、エキソン44のスキッピングがみられた。

【 0 6 1 2 】

(製剤例 1)

下記の処方に従って必要量の基剤成分を混合して溶解し、これに実施例 1 ~ 9 9 のいずれかの化合物またはその塩を溶解させ、所定液量とし、ポアサイズ 0.22 μ m のメンブラン

10

20

30

40

50

フィルターにより濾過して、静脈内投与用製剤とする。

【0613】

実施例1～99のいずれかの化合物またはその塩・・・500mg
 塩化ナトリウム・・・8.6g
 塩化カリウム・・・0.3g
 塩化カルシウム・・・0.33g
 注射用蒸留水・・・全量 1000ml

(製剤例2)

下記の処方に従って必要量の基剤成分を混合して溶解し、これに実施例1～99のいずれかの化合物またはその塩を溶解させ、所定液量とし、ポアサイズ15nmのフィルター(PLANOVE 15:旭化成)により濾過して、静脈内投与用製剤とする。

10

【0614】

実施例1～99のいずれかの化合物またはその塩・・・100mg
 塩化ナトリウム・・・8.3g
 塩化カリウム・・・0.3g
 塩化カルシウム・・・0.33g
 リン酸水素ナトリウム・12水塩・・・1.8g
 1N塩酸・・・適量(pH7.4)
 注射用蒸留水・・・全量 1000ml

(製剤例3)

20

下記の処方に従って必要量の基剤成分を混合して溶解し、これに実施例1～99のいずれかの化合物またはその塩を溶解させ、所定液量とし、ポアサイズ35nmのフィルター(PLANOVE 35:旭化成)により濾過して、静脈内投与用製剤とする。

【0615】

実施例1～99のいずれかの化合物またはその塩・・・100mg
 塩化ナトリウム・・・8.3g
 塩化カリウム・・・0.3g
 塩化カルシウム・・・0.33g
 グルコース・・・0.4g
 リン酸水素ナトリウム・12水塩・・・1.8g
 1N塩酸・・・適量(pH7.4)
 注射用蒸留水・・・全量 1000ml

30

本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

【産業上の利用可能性】

【0616】

本発明の化合物および薬理学上許容されるその塩は、ジストロフィン遺伝子のエクソン19、41、45、46、44、50、55、51または53のスキッピング効果を有し、筋ジストロフィーを治療するための医薬として有用である。

【配列表フリーテキスト】

40

【0617】

配列番号1は、実施例1で製造したオリゴヌクレオチド(A01)の塩基配列を示す。

配列番号2は、実施例2及び14で製造したオリゴヌクレオチド(A014及びA024)の塩基配列を示す。

配列番号3は、実施例3で製造したオリゴヌクレオチド(A015)の塩基配列を示す。

配列番号4は、実施例5で製造したオリゴヌクレオチド(A018)及び実施例7で製造したオリゴヌクレオチド(A025)の塩基配列を示す。

配列番号5は、実施例6で製造したオリゴヌクレオチド(A019)の塩基配列を示す。

配列番号6は、実施例4で製造したオリゴヌクレオチド(A016)の塩基配列を示す。

配列番号7は、実施例13で製造したオリゴヌクレオチド(A017)の塩基配列を示す。

50

配列番号 8 は、試験例 1 で使用したフォワードプライマーの塩基配列を示す。

配列番号 9 は、試験例 1 で使用したリバースプライマーの塩基配列を示す。

配列番号 10 は、実施例 15 及び 16 で製造したオリゴヌクレオチド (A020,26) の塩基配列を示す。

配列番号 11 は、実施例 17 で製造したオリゴヌクレオチド (A055) の塩基配列を示す。

配列番号 12 は、実施例 18、20、21 及び 22 で製造したオリゴヌクレオチド (A056,76,77,78) の塩基配列を示す。

配列番号 13 は、実施例 19、23、24 及び 25 で製造したオリゴヌクレオチド (A057,79,80,81) 及び実施例 21 で製造したオリゴヌクレオチド (A025) の塩基配列を示す

10

配列番号 14 は、実施例 26 で製造したオリゴヌクレオチド (A033) の塩基配列を示す。

配列番号 15 は、実施例 27 及び 30 で製造したオリゴヌクレオチド (A085,88) の塩基配列を示す。

配列番号 16 は、実施例 28 で製造したオリゴヌクレオチド (A086) の塩基配列を示す。

配列番号 17 は、実施例 29 で製造したオリゴヌクレオチド (A087) の塩基配列を示す。

配列番号 18 は、実施例 31 で製造したオリゴヌクレオチド (A02) の塩基配列を示す

20

配列番号 19 は、実施例 32 及び 35 で製造したオリゴヌクレオチド (A023,29) の塩基配列を示す。

配列番号 20 は、実施例 36 で製造したオリゴヌクレオチド (A048) の塩基配列を示す。

配列番号 21 は、実施例 33、37、38、39、40 及び 41 で製造したオリゴヌクレオチド (A027,89,90,91,92,93) の塩基配列を示す。

配列番号 22 は、実施例 34 で製造したオリゴヌクレオチド (A028) の塩基配列を示す。

配列番号 23 は、参考例 1 で製造したオリゴヌクレオチドの塩基配列を示す。

30

配列番号 24 は、参考例 2 で製造したオリゴヌクレオチドの塩基配列を示す。

配列番号 25 は、参考例 3 で製造したオリゴヌクレオチドの塩基配列を示す。

配列番号 26 は、試験例 2 で使用したフォワードプライマー (エキソン 41 のスキッピングを検出するための PCR 反応) の塩基配列を示す。

配列番号 27 は、試験例 2 で使用したリバースプライマー (エキソン 41 のスキッピングを検出するための PCR 反応) の塩基配列を示す。

配列番号 28 は、試験例 2 で使用したフォワードプライマー (エキソン 45 及び 46 のスキッピングを検出するための PCR 反応) の塩基配列を示す。

配列番号 29 は、試験例 2 で使用したリバースプライマー (エキソン 45 及び 46 のスキッピングを検出するための PCR 反応) の塩基配列を示す。

40

配列番号 30 は、実施例 42 及び 94 で製造したオリゴヌクレオチド (A0100 及び A0134) の塩基配列を示す。

配列番号 31 は、実施例 43 で製造したオリゴヌクレオチド (A0102) の塩基配列を示す。

配列番号 32 は、実施例 44 で製造したオリゴヌクレオチド (A0103) の塩基配列を示す。

配列番号 33 は、実施例 45 で製造したオリゴヌクレオチド (A0104) の塩基配列を示す。

配列番号 34 は、実施例 46 で製造したオリゴヌクレオチド (A0105) の塩基配列を示す。

50

配列番号 35 は、実施例 47 で製造したオリゴヌクレオチド (A0106) の塩基配列を示す。

配列番号 36 は、実施例 62 で製造したオリゴヌクレオチド (A0124) の塩基配列を示す。

配列番号 37 は、実施例 63 で製造したオリゴヌクレオチド (A0125) の塩基配列を示す。

配列番号 38 は、実施例 64 で製造したオリゴヌクレオチド (A0126) の塩基配列を示す。

配列番号 39 は、実施例 65 で製造したオリゴヌクレオチド (A0127) の塩基配列を示す。

10

配列番号 40 は、実施例 48 で製造したオリゴヌクレオチド (A0108) の塩基配列を示す。

配列番号 41 は、実施例 49 及び 95 で製造したオリゴヌクレオチド (A0109 及び A0135) の塩基配列を示す。

配列番号 42 は、実施例 50 で製造したオリゴヌクレオチド (A0110) の塩基配列を示す。

配列番号 43 は、実施例 51 で製造したオリゴヌクレオチド (A0111) の塩基配列を示す。

配列番号 44 は、実施例 52 で製造したオリゴヌクレオチド (A0112) の塩基配列を示す。

20

配列番号 45 は、実施例 53 で製造したオリゴヌクレオチド (A0113) の塩基配列を示す。

配列番号 46 は、実施例 66 で製造したオリゴヌクレオチド (A0128) の塩基配列を示す。

配列番号 47 は、実施例 54 及び 96 で製造したオリゴヌクレオチド (A0114 及び A0136) の塩基配列を示す。

配列番号 48 は、実施例 55 及び 97 で製造したオリゴヌクレオチド (A0115 及び A0137) の塩基配列を示す。

配列番号 49 は、実施例 56 で製造したオリゴヌクレオチド (A0116) の塩基配列を示す。

30

配列番号 50 は、実施例 57 で製造したオリゴヌクレオチド (A0118) の塩基配列を示す。

配列番号 51 は、実施例 58 で製造したオリゴヌクレオチド (A0119) の塩基配列を示す。

配列番号 52 は、実施例 59 で製造したオリゴヌクレオチド (A0120) の塩基配列を示す。

配列番号 53 は、実施例 60 で製造したオリゴヌクレオチド (A0122) の塩基配列を示す。

配列番号 54 は、実施例 61 で製造したオリゴヌクレオチド (A0123) の塩基配列を示す。

40

配列番号 55 は、実施例 67 で製造したオリゴヌクレオチド (A0129) の塩基配列を示す。

配列番号 56 は、実施例 68 で製造したオリゴヌクレオチド (A03) の塩基配列を示す。

配列番号 57 は、実施例 69 で製造したオリゴヌクレオチド (A04) の塩基配列を示す。

配列番号 58 は、実施例 70 で製造したオリゴヌクレオチド (A05) の塩基配列を示す。

配列番号 59 は、実施例 71 で製造したオリゴヌクレオチド (A06) の塩基配列を示す。

50

- 。 配列番号 6 0 は、実施例 7 2 で製造したオリゴヌクレオチド (A08) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 6 1 は、実施例 7 3 で製造したオリゴヌクレオチド (A09) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 6 2 は、実施例 7 4 で製造したオリゴヌクレオチド (A010) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 6 3 は、実施例 7 5 で製造したオリゴヌクレオチド (A037) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 6 4 は、実施例 7 6 で製造したオリゴヌクレオチド (A039) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 6 5 は、実施例 7 7 で製造したオリゴヌクレオチド (A043) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 6 6 は、実施例 7 8 で製造したオリゴヌクレオチド (A058) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 6 7 は、実施例 7 9 で製造したオリゴヌクレオチド (A064) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 6 8 は、実施例 8 0 で製造したオリゴヌクレオチド (A065) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 6 9 は、実施例 8 1 で製造したオリゴヌクレオチド (A066) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 7 0 は、実施例 8 2 で製造したオリゴヌクレオチド (A067) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 7 1 は、実施例 8 3 で製造したオリゴヌクレオチド (A069) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 7 2 は、実施例 8 4 で製造したオリゴヌクレオチド (A070) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 7 3 は、実施例 8 5 で製造したオリゴヌクレオチド (A071) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 7 4 は、実施例 8 6 で製造したオリゴヌクレオチド (A072) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 7 5 は、実施例 8 7 で製造したオリゴヌクレオチド (A095) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 7 6 は、実施例 8 8 で製造したオリゴヌクレオチド (A096) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 7 7 は、実施例 8 9 で製造したオリゴヌクレオチド (A097) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 7 8 は、実施例 9 0 及び 9 3 で製造したオリゴヌクレオチド (A098 及び A0133) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 7 9 は、試験例 3 で使用したフォワードプライマー (エキソン 4 4 のスキッピングを検出するための PCR 反応) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 8 0 は、試験例 3 で使用したリバープライマー (エキソン 4 4 のスキッピングを検出するための PCR 反応) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 8 1 は、試験例 3 で使用したフォワードプライマー (エキソン 5 0、5 1 のスキッピングを検出するための PCR 反応) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 8 2 は、試験例 3 で使用したリバープライマー (エキソン 5 0、5 1 のスキッピングを検出するための PCR 反応) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 8 3 は、試験例 3 で使用したフォワードプライマー (エキソン 5 3 のスキッピングを検出するための PCR 反応) の塩基配列を示す。
- 。 配列番号 8 4 は、試験例 3 で使用したリバープライマー (エキソン 5 3 のスキッピングを検出するための PCR 反応) の塩基配列を示す。

10

20

30

40

50

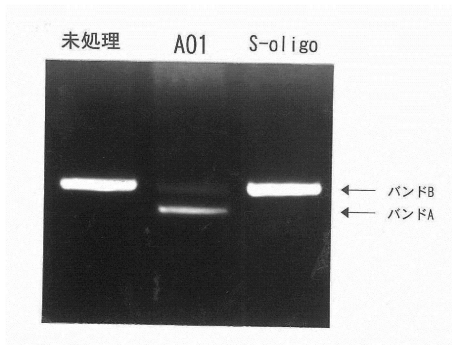
配列番号 8 5 は、試験例 3 で使用したフォワードプライマー（エキソン 5 5 のスキッピングを検出するためのPCR反応）の塩基配列を示す。

配列番号 8 6 は、試験例 3 で使用したリバースプライマー（エキソン 5 5 のスキッピングを検出するためのPCR反応）の塩基配列を示す。

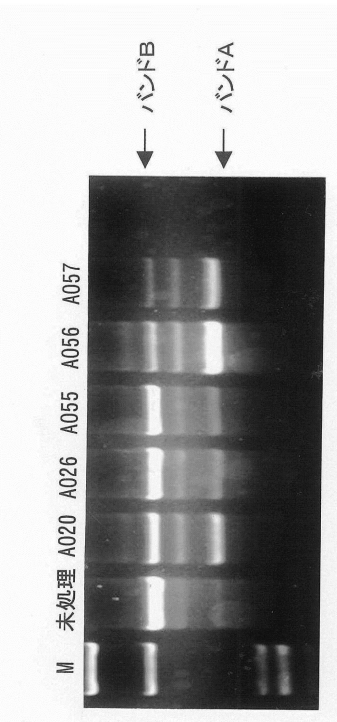
配列番号 8 7 は、実施例 9 1 及び 9 2 で製造したオリゴヌクレオチド（A0131及びA0132）の塩基配列を示す。

配列番号 8 8 は、実施例 9 8 及び 9 9 で製造したオリゴヌクレオチド（A0139及びA0140）の塩基配列を示す。

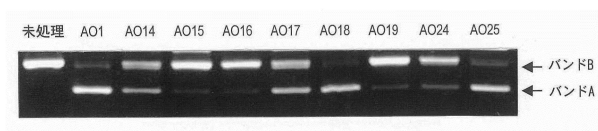
【 図 1 】



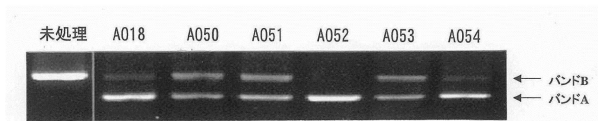
【 図 4 】



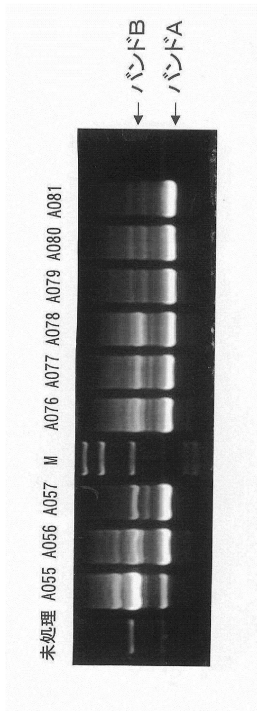
【 図 2 】



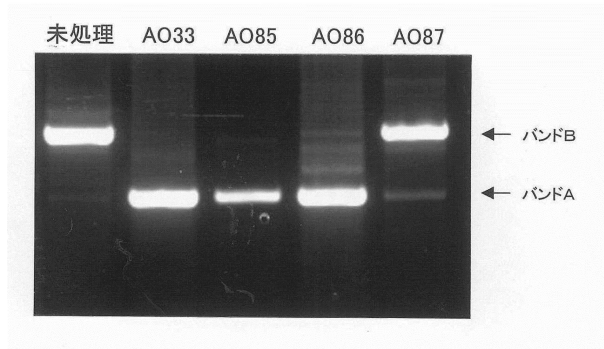
【 図 3 】



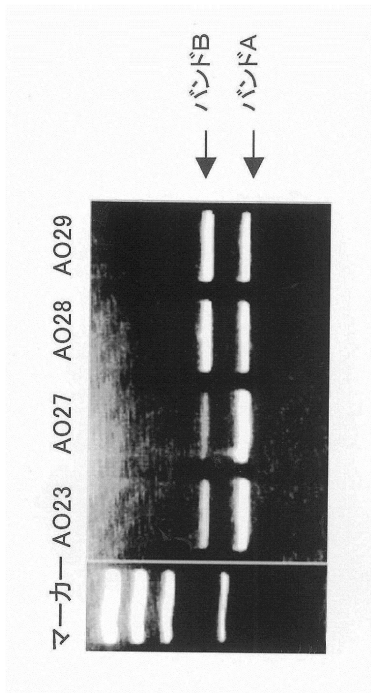
【 図 5 】



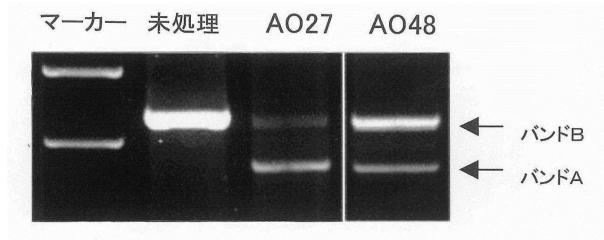
【 図 6 】



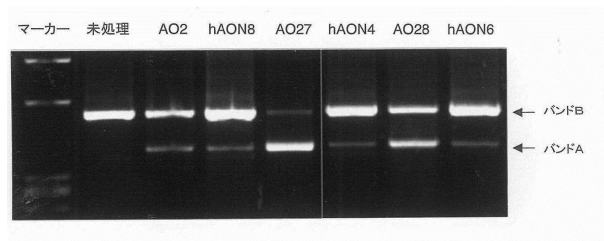
【 図 7 】



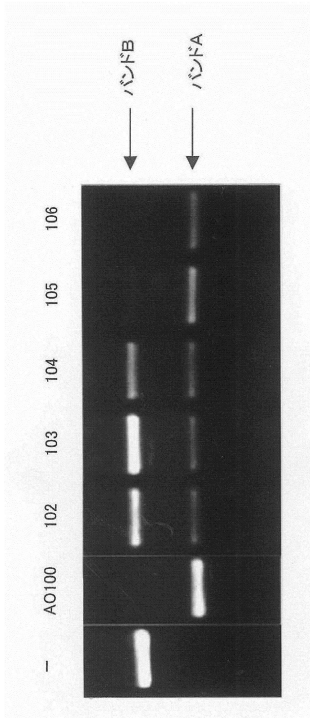
【 図 8 】



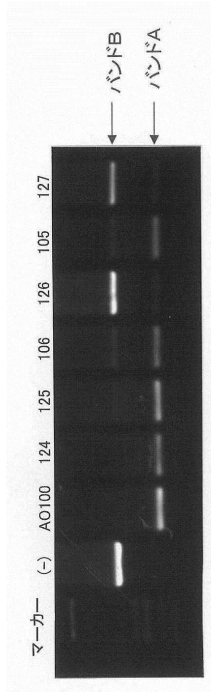
【 図 9 】



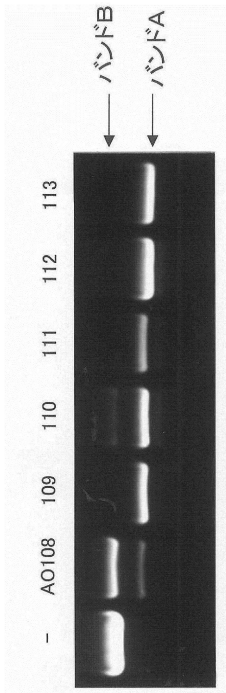
【 10】



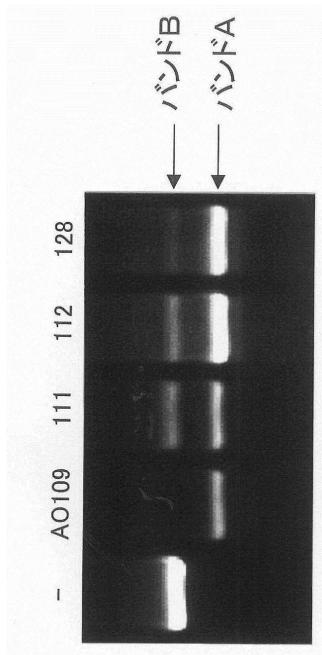
【 11】



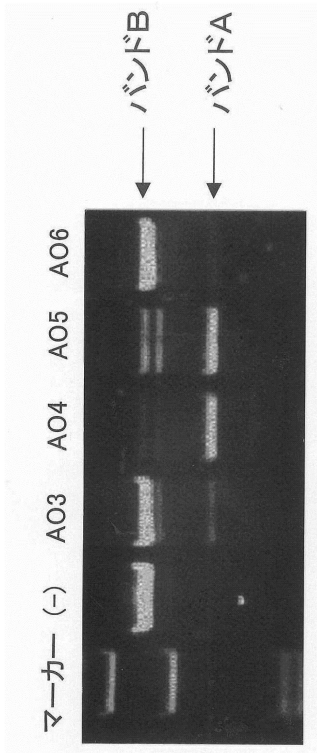
【 12】



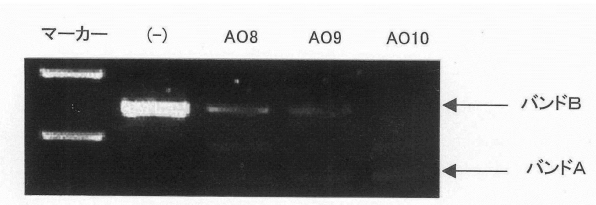
【 13】



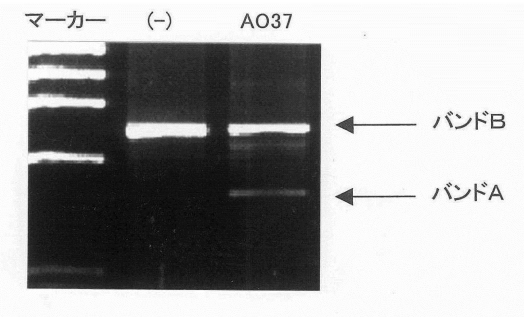
【 図 1 4 】



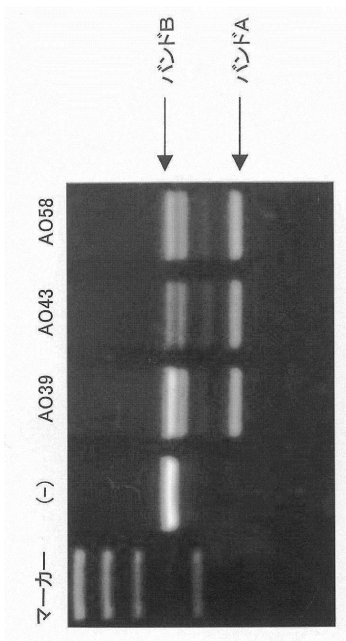
【 図 1 5 】



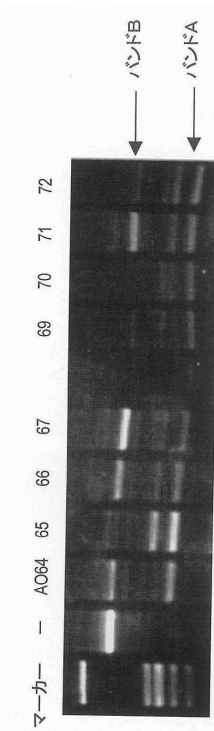
【 図 1 6 】



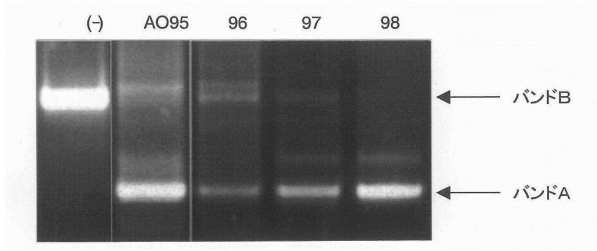
【 図 1 7 】



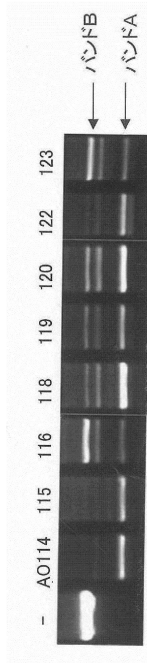
【 図 1 8 】



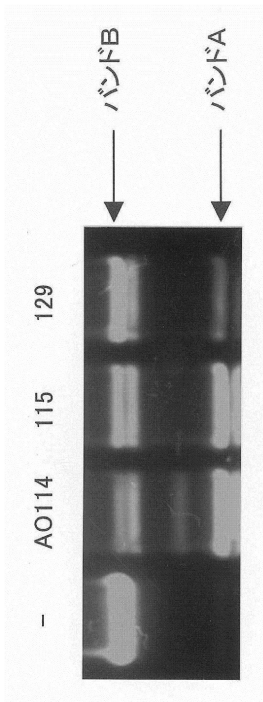
【 図 19 】



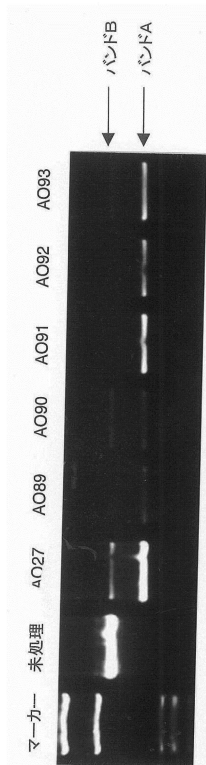
【 図 20 】



【 図 21 】



【 図 22 】



【配列表】

0006382150000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 21/04 (2006.01) A 6 1 P 21/04

(73)特許権者 307010166

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号

(74)代理人 100098121

弁理士 間山 世津子

(74)代理人 100107870

弁理士 野村 健一

(72)発明者 松尾 雅文

兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-1 国立大学法人神戸大学大学院医学系研究科

(72)発明者 竹島 泰弘

兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-1 国立大学法人神戸大学大学院医学系研究科

(72)発明者 小泉 誠

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

合議体

審判長 大宅 郁治

審判官 高堀 栄二

審判官 松浦 安紀子

(56)参考文献 特開2002-010790(JP,A)

特開2002-325582(JP,A)

特開2000-297097(JP,A)

Neuromuscul.Disord., Vol.12 Suppl 1(2002.Oct.), p.571-577

J.Clin.Rehabil., Vol.12, No.10(2003.Oct.), p.900-906

平成14年度 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による研究報告集,(2003.Jul.28), p.590

日本先天代謝異常学会雑誌, Vol.19, No.2(2003.Oct.31), p.154

Am.J.Hum.Genet., Vol.73, No.5(2003.Nov.19), p.625

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N15/00-15/113

PubMed

CA/REGISTRY(STN)

GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq