

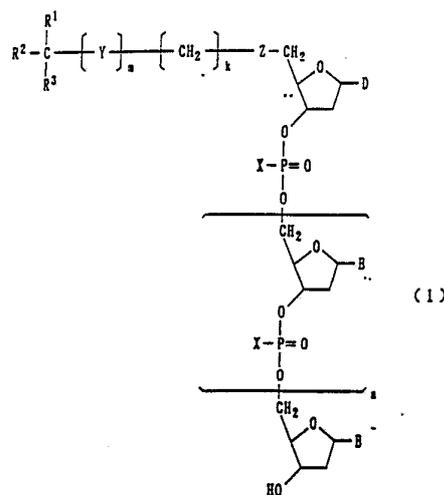


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07H 21/04, A61K 31/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/08729  (43) 国際公開日 1992年5月29日(29.05.1992)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01572 (22) 国際出願日 1991年11月18日(18.11.91)  (30) 優先権データ 特願平2/315007 1990年11月20日(20.11.90) JP  (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者;および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 古川秀比古(FURUKAWA, Hidehiko)[JP/JP] 百田憲司(MOMOTA, Kenji)[JP/JP] 滝口 洋(TAKIGUCHI, Yo)[JP/JP] 穂戸田仁(HOTODA, Hitoshi)[JP/JP] 金子正勝(KANEKO, Masakatsu)[JP/JP] 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT(欧州特許), BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), HU, IT(欧州特許), KR, LU(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), SU, <sup>+</sup>US.  添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : ANTISENSE NUCLEIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 アンチセンス核酸誘導体



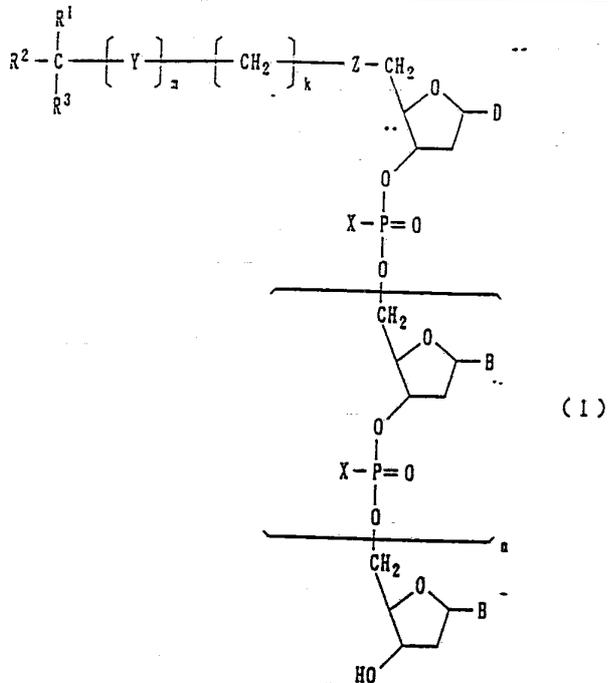
(57) Abstract

A compound represented by general formula (1), its salt, and antiviral and antitumor drugs containing the same, wherein k is 0 to 20; m is 0 or 1; n is 4 to 29; X represents OH, methyl, sulfhydryl, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy or C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> monoalkylamino; Y and Z represent each O or S; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> may be the same or different from each other and each represents H, C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl, or C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryl which may have the substituent(s) of group α; and D and B represent each independently a residue of any of the compounds of group β; provided that m is 0 when k is 0, and a base sequence containing B is complementary to a tumor gene or a virus gene: group α: OH, C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkoxy, methylenedioxy, nitro, azido, halogen, C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryl, C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryloxy, and aralkyloxy composed of a C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryl moiety and a C<sub>1</sub> to C<sub>2</sub> alkyl moiety; group β: adenine, guanine, cytosine and thymine.

+ SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

(57) 要約

本発明の化合物は、一般式 (1)



で示される化合物又はその塩並びに、これらを有効成分とする抗ウィルス剤及び抗腫瘍剤である。

上記式 (1) 中、kは0-20 : mは0又は1 : nは4-29 : XはOH、メチル、スルフヒドリル、C1-4アルコキシ又はC1-6モノアルキルアミノ : Y及びZはそれぞれO又はS : R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、H、C1-6アルキル、α群の置換基を有してもよいC6-10アリアル : D及びBは独立に下記β群の残基を示す。但し、k=0のときはm=0であり、また、Bを含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的である。

[α群] OH、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、メチレンジオキシ、ニトロ、アジド、ハロゲン、C6-10アリアル、C6-10アリアルオキシ、及びC6-10アリアル部とC1-2アルキル部からなるアラルキルオキシ。

[β群] アデニン、グアニン、シトシン及びチミン。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	ES スペイン	ML マリ
AU オーストラリア	FI フィンランド	MN モンゴル
BB バルバドス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MW マラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GI ギニア	NL オランダ
BG ブルガリア	GB イギリス	NO ノルウェー
BJ ベナン	GR ギリシャ	PL ポーランド
BR ブラジル	HU ハンガリー	RO ルーマニア
CA カナダ	IT イタリア	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	JP 日本	SE スウェーデン
CG コンゴ	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SN セネガル
CH スイス	KR 大韓民国	SU <sup>+</sup> ソヴィエト連邦
CI コート・ジボアール	LI リヒテンシュタイン	TD チャード
CM カメルーン	LK スリランカ	TG トーゴ
CS チェコスロバキア	LU ルクセンブルグ	US 米国
DE ドイツ	MC モナコ	
DK デンマーク	MG マダガスカル	

<sup>+</sup>SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

## 明 細 書

## [発明の名称]

アンチセンス核酸誘導体

## [技術分野]

本発明は、ウィルスに由来するか又は腫瘍細胞に存在する、ウィルス遺伝子又は腫瘍遺伝子の発現を阻害する化合物及び該化合物を有効成分とする抗ウィルス剤及び抗腫瘍剤に関するものである。

## [背景技術]

ウィルス遺伝子又は腫瘍遺伝子は、細胞に内在するものと、ウィルスに由来する外来のものとの大別される。これらの遺伝子の発現が、ウィルス病の発症又は細胞の癌化を引き起こす一つの要因であることは、古くからの研究により明らかにされている。

すなわち、ウィルス遺伝子又は腫瘍遺伝子が内在性であるか外来性であるかを問わず、正常細胞において該遺伝子が異常発現すると、ウィルス病に特徴的な又は癌化に特徴的な現象である細胞の形態変化、粘着性の変化又は異常増殖等が起こる。

したがって、このような遺伝子の活性化又は発現を抑制する薬剤は、ウィルス病又は癌の予防や治療に有効なものとして開発が期待される。

ある遺伝子のコード鎖の配列又は該遺伝子から転写されるmRNAに相補的な配列を有するオリゴヌクレオチド（以下、「アンチセンス・オリゴヌクレオチド」という。）は、その遺伝子の発現を阻害する作用を示すことが知られている。特に、ウィルス遺伝子や腫瘍遺伝子のアンチセンス・オリゴヌクレオチドの作用については詳しく研究されており、たとえばアンチセンス・オリゴヌクレオチドが抗HIV作用を示すことが報告されている。また、c-myc 遺伝子に転写されたmRNAに相補的な18塩基対のオリゴヌクレオチドが、HL-60、ML-3、KG-1等の、該遺伝子を有する細胞の増殖阻害を引き起こすことが報告されている。(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 3379-3383 (1989))。

しかしながら、天然型のオリゴヌクレオチドは細胞内への取り込み効率が低い

こと、ヌクレアーゼによる分解を受けやすいこと等の理由により、抗ウイルス剤又は抗腫瘍剤としての薬効及びその持続性に問題がある。

このような欠点を補うために、天然型のアンチセンス・オリゴヌクレオチドについての誘導体が種々合成され、ウイルス感染細胞又は腫瘍遺伝子を有する細胞（以下、単に「腫瘍細胞」という。）に対する効果について研究されてきた。特に、ホスホジエステル結合部分の水酸基をメチル基で置換したアンチセンス・メチルホスホネートオリゴヌクレオチド（米国特許第4,511,713号）やホスホジエステル結合部分の酸素原子を硫黄原子で置換したアンチセンス・ホスホロチオエートオリゴヌクレオチド（日本国特許出願平1-503302号）については、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対してコロニー形成率の低下や増殖阻害を引き起こすことを見出され、抗ウイルス剤又は抗腫瘍剤としての薬効が確認されている。

#### [発明の開示]

本発明者らは、長年にわたり、鋭意研究を行い、従来とはまったく異なる化学修飾を行なったアンチセンス・オリゴヌクレオチド誘導体、すわわち、5'末端ヌクレオチドの5'位の水酸基を種々の置換基で修飾したアンチセンス・オリゴヌクレオチドにつき、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対する効果を検討したところ、これらの化合物が、ウイルスの増殖抑制活性や腫瘍細胞増殖抑制活性を有し、また、ウイルス病の発病又は癌化に特有な形態変化を抑制し、さらに、特異的に増殖を抑制する等の効果を示すことを見出し、本発明を完成した。

なお、本明細書においては、以下、アデニンをA、グアニンをG、シトシンをC、チミンをTと記載し、

アデニンヌクレオチドをA、グアニンヌクレオチドをG、シトシンヌクレオチドをC、チミンヌクレオチドをTと記載する。

本発明においてウイルスとは、DNA ウィルス又はRNA ウィルスのいずれをも含む。

DNA ウィルスとしては、アデノウィルス、A型肝炎ウィルス、B型肝炎ウィルス、ヘルペスウィルス等が挙げられる。

RNA ウィルスとしては、エイズ(AIDS)・ウィルス（以下、「HIV」とする。）、

成人T型白血病ウィルス、インフルエンザウィルス、C型肝炎ウィルス等が挙げられるが、好適には、HIVである。

本発明において、「ウィルス遺伝子」、「腫瘍遺伝子」とは、細胞内在性であると外来性であるとを問わず、その活性化により正常細胞がウィルス病変を起こすか又は癌化する遺伝子を総称する。

すなわち、正常細胞が癌化する遺伝子としては、c-Ha-ras (Nature, 302, 33-37, (1983), Nature, 300, 149-152, (1982), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 4771-4775, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 5384-5388, (1984)), K-ras (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 71-75, (1984)), N-ras (EMBO. J., 3, 1321-1326 (1984)), c-cis (Mol. Cell. Biol., 6, 3018-3022, (1986)), c-myc (Mol. Cell. Biol., 8, 124-129, (1988)), myb (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 83, 9636-9640, (1986)), erb B (Nature, 319, 230-234, (1986)), c-jun (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 85, 9148-9152, (1988)), src (Mol. Cell. Biol., 7, 1978-1983, (1987)) 等が挙げられる。

また、ウィルス病変を起す遺伝子としては、HIV-1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 5507-5511 (1988), *ibid*, 86, 4244-4248 (1989), *ibid*, 84, 7706-7710 (1987), Gene, 72, 343-347 (1988), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 7790-7794 (1989), *ibid*, 85, 7079-7083 (1988), *ibid*, 83, 4143-4146 (1986),), HSV-1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 2787-2791 (1986), *ibid*, 86, 6868-6872 (1989),), VSV (Biochemistry, 25, 6268-6275 (1986), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 648-652 (1987), Nucleosides & Nucleotides, 8, 825-828 (1989), Nucleic Acids Res., 18, 3777-3783 (1990)) 等が挙げられ、特に、HIV-1 に関しては、詳細に研究され、tat (Science, 229, 69-73, (1985)), rev (Nature, 321, 412-417, (1986)) 等を挙げる事ができる。

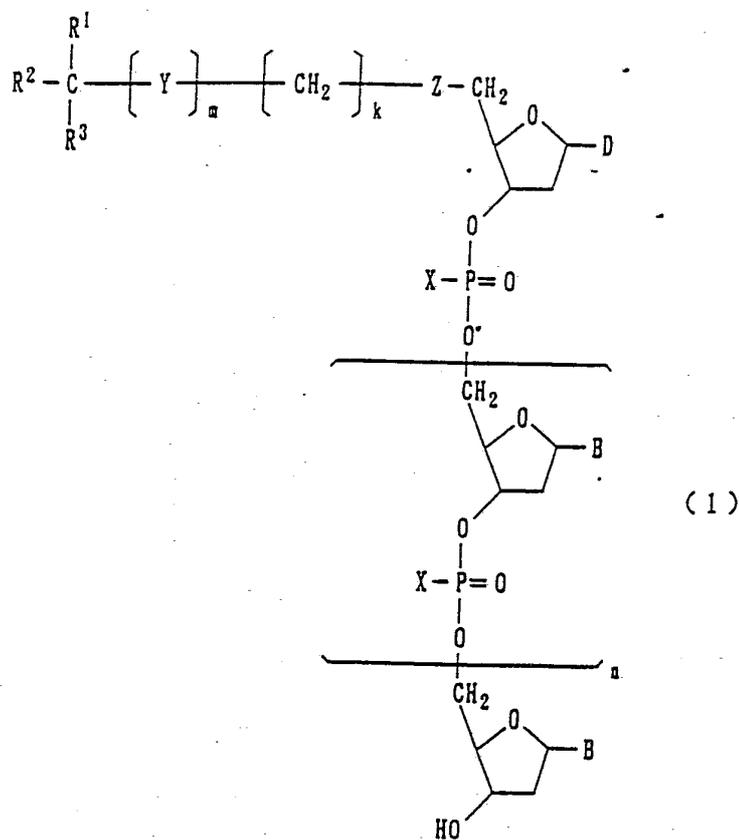
相補的とは、ウィルス遺伝子又は腫瘍遺伝子のDNA自体又はRNAのアデニンヌクレオチド若しくはウラシルヌクレオチドにチミンヌクレオチド、グアニンヌクレオチドにシトシンヌクレオチド、シトシンヌクレオチドにグアニンヌクレオチド、チミンヌクレオチドにアデニンヌクレオチドが対応することをいう。

ウィルス遺伝子又は腫瘍遺伝子に相補的とは、腫瘍遺伝子のコード鎖側のヌク

レオチド配列、又はウィルス遺伝子又は腫瘍遺伝子より転写されたスプライシング前もしくはスプライシング後のmRNAのヌクレオチド配列に相補的であることをいう。

シングルベース部位とは、腫瘍遺伝子の活性化をもたらす、腫瘍遺伝子における点突然変異部位であって、もとのヌクレオチド配列の1又は2個のヌクレオチドが置換されている部位をいう。

本発明の化合物は、一般式(1)



で示される化合物である。

上記式(1)中、kは0乃至20の整数を示し、mは0又は1を示し、nは4乃至29の整数を示し、Xは水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4

個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基を示し、Y及びZはそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、D及びBはそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記 $\beta$ 群から選択される残基を示す。但し、 $k=0$ のときは $m=0$ であり、また、Bを含む塩基配列は、部分腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である。

[ $\alpha$ 群]

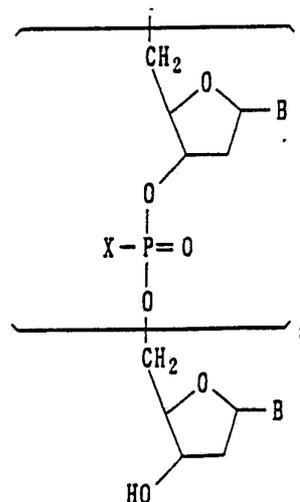
水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[ $\beta$ 群]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T)。

また、本発明は、前記一般式(1)で示される化合物及びその塩を有効成分とする抗ウィルス剤及び抗腫瘍剤である。

「Bを含む塩基配列」とは式



をいい、式中のBは、 $n$ 回繰り返される場合に互いに異なる場合がある。

前述した一般式(1)において、Xの炭素数1乃至4個のアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $s$ -ブトキシ、 $t$ -ブトキシのような基があげられ、好適にはメトキシ、エ

トキシ基である。

前述した一般式(1)において、Xの炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、n-ヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3,3-ジメチルブチルアミノ、2,2-ジメチルブチルアミノ、1,1-ジメチルブチルアミノ、1,2-ジメチルブチルアミノ、1,3-ジメチルブチルアミノ、2,3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノのような基があげられ、好適には、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ基である。

前述した一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の炭素数1乃至6個のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような基があげられ、好適には、炭素数1乃至4個のものである。

前述した一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のアリール基としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アンスリール、2-アンスリールのような基があげられ、好適にはフェニル、ナフチル基であり、さらに好適にはフェニル基である。

前述した一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のアリール基の置換分としての炭素数1乃至6個のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキ

シル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような基があげられ、好適には、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適にはイソプロピル、*t*-ブチル基である。

前述した一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のアリール基の置換分としての炭素数1乃至6個のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシのような基があげられ、好適には炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適にはメトキシ、エトキシ基である。

前述した一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のアリール基の置換基であるハロゲン原子としては、弗素、塩素、臭素、沃素があげられ、好適には弗素、塩素、臭素である。

前述した一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のアリール基の置換基である炭素数6乃至10個のアリール基としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アンスリール、2-アンスリールのような基があげられ、好適にはフェニル、ナフチル基であり、さらに好適にはフェニル基である。

前述した一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のアリール基の置換基である炭素数6乃至10個のアリールオキシ基としては、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、1-アンスリールオキシ、2-アンスリールオキシのような基などがあげられ、好適にはフェニルオキシ、ナフチルオキシ基である。

前述した一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のアリール基の置換基である炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなる

アラルキルオキシ基としては、フェニルメチルオキシ、フェネチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルエチルオキシ、2-アンスリールメチルオキシなどがあげられ、好適には、フェニルメチルオキシ、ナフチルメチルオキシである。

前述した一般式(1)において、nは、好適には8乃至29であり、さらに好適には13乃至18である。

前述した一般式(1)において、kは、好適には0乃至15であり、さらに好適には0乃至12である。

前述した一般式(1)において、Bを含む塩基配列は、ウィルス遺伝子又は腫瘍遺伝子に相補的な配列であれば、全てが含まれるが、好適なものとしては、以下に掲げるものをあげることができる。

(1) HIV 遺伝子において、第7947塩基(Nature 313, 450-458 (1985))乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列。

(2) HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列。

また、

(3) 腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後30個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列。

(4) 腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後30個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列。

(5) 腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列。

(6) 腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列。

(7) 腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後30個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列。

(8) 腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後30個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列。

(9) *ras*及び*c-myc*腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列。

(10) *ras*及び*c-myc*腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列。

前述した一般式(1)において、好適な化合物としては、

2)  $k$ が0乃至20であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が4乃至29であり、

$X$ が水酸基であり

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

$Z$ が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のア  
ルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6  
乃至10個のアリール基であり、

$B$ を含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列で  
ある化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアリール基、炭素数1乃至6個のアロキシ基、  
メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個  
のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10

個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

3) kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である化合物。

#### [ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

4) kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列で

ある化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

5)  $k$ が0乃至12であり、

$m$ が0であり、

$n$ が13乃至18であり、

$X$ が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

$Z$ が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

$B$ を含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

6)  $k$ が0乃至12であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が13乃至18であり、

$X$ が水酸基であり、

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

7)  $k$ が0乃至12であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$ 群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

8)  $k$ が0乃至12であり、

$m$ が0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のア  
ルキル基又は下記α' '群から選択される置換基を有していてもよいフェ  
ニル基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列で  
ある化合物。

[α' '群]

メチル基、エチル基、プロピル基、セブチル基、メトキシ基、エトキシ基  
、プロポキシ基、セプトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

- 9)  $k$ が0乃至20であり、  
 $m$ が0又は1であり、  
 $n$ が4乃至29であり、  
 $X$ が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、  
 $Y$ が酸素又は硫黄原子であり、  
 $Z$ が酸素又は硫黄原子であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、  
 $B$ を含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

- 10)  $k$ が0乃至20であり、  
 $m$ が0又は1であり、  
 $n$ が4乃至29であり、  
 $X$ が水酸基であり、  
 $Y$ が酸素又は硫黄原子であり、  
 $Z$ が酸素又は硫黄原子であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

11) kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

- 12)  $k$ が0乃至15であり、  
 $m$ が0又は1であり、  
 $n$ が8乃至29であり、  
 $X$ が水酸基であり、  
 $Y$ が酸素又は硫黄原子であり、  
 $Z$ が酸素又は硫黄原子であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、  
 $B$ を含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

- 13)  $k$ が0乃至12であり、  
 $m$ が0であり、  
 $n$ が13乃至18であり、  
 $X$ が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、  
 $Y$ が酸素又は硫黄原子であり、  
 $Z$ が酸素又は硫黄原子であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

14) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

15) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$  群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

16) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記  $\alpha''$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha''$  群]

メチル基、エチル基、プロピル基、*tert*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*tert*-ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

17)  $k$ が0乃至20であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が4乃至29であり、

$X$ が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

$Z$ が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

$B$ を含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

18)  $k$ が0乃至20であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が4乃至29であり、

$X$ が水酸基であり、

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

$Z$ が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のア

ルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

19) kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃

至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

20) kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

21) kが0乃至12であり、

mが0であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のア

ルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

22) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオ

キシ基。

- 23)  $k$ が0乃至12であり、  
 $m$ が0又は1であり、  
 $n$ が13乃至18であり、  
 $X$ が水酸基であり、  
 $Y$ が酸素原子であり、  
 $Z$ が酸素原子であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のア  
ルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数  
6乃至10個のアリール基であり、  
Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌ  
クレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列で  
ある化合物。

[ $\alpha'$ 群]

- 水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基  
、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチ  
ルメチルオキシ基。
- 24)  $k$ が0乃至12であり、  
 $m$ が0又は1であり、  
 $n$ が13乃至18であり、  
 $X$ が水酸基であり、  
 $Y$ が酸素原子であり、  
 $Z$ が酸素原子であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のア  
ルキル基又は下記 $\alpha''$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェ  
ニル基であり、  
Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌ  
クレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列で

ある化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メチル基、エチル基、プロピル基、*t*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

25)  $k$ が0乃至20であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が4乃至29であり、

$X$ が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

$Z$ が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

$B$ を含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

26)  $k$ が0乃至20であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が4乃至29であり、

$X$ が水酸基であり、

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

27) kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基

、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

28) kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

29) kが0乃至12であり、

mが0であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

30) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至1

0個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

31)  $k$ が0乃至12であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が13乃至18であり、

$X$ が水酸基であり、

$Y$ が酸素原子であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後30個以内のヌクレオチドを基準として、その前後5ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$ 群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

32)  $k$ が0乃至12であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が13乃至18であり、

$X$ が水酸基であり、

$Y$ が酸素原子であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$  群]

メチル基、エチル基、プロピル基、n-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、n-ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

- 33) kが0乃至20であり、  
mが0又は1であり、  
nが4乃至29であり、  
Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、  
Yが酸素又は硫黄原子であり、  
Zが酸素又は硫黄原子であり、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、  
Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

## [α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

- 34) kが0乃至20であり、  
mが0又は1であり、  
nが4乃至29であり、  
Xが水酸基であり、  
Yが酸素又は硫黄原子であり、  
Zが酸素又は硫黄原子であり、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

35) kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

- 36) kが0乃至15であり、  
mが0又は1であり、  
nが8乃至29であり、  
Xが水酸基であり、  
Yが酸素又は硫黄原子であり、  
Zが酸素又は硫黄原子であり、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、  
Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

## [α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

- 37) kが0乃至12であり、  
mが0であり、  
nが13乃至18であり、  
Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、  
Yが酸素又は硫黄原子であり、  
Zが酸素又は硫黄原子であり、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

38) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

39) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記α'群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[α'群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

40) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記α''群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[α''群]

メチル基、エチル基、プロピル基、*tert*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、  
プロポキシ基、*tert*-ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

41)  $k$ が0乃至20であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が4乃至29であり、

$X$ が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ  
基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

$Z$ が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアル  
キル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6  
乃至10個のアリール基であり、

$B$ を含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5  
個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の  
全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基  
、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至1  
0個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃  
至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオ  
キシ基。

42)  $k$ が0乃至20であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が4乃至29であり、

$X$ が水酸基であり、

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

$Z$ が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は下記  $\alpha$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数 6 乃至 10 個のアリール基であり、

B を含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後 5 個以内のヌクレオチドを基準として、その前後 30 ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数 9 乃至 30 個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、炭素数 6 乃至 10 個のアリールオキシ基、及び炭素数 6 乃至 10 個のアリール部と炭素数 1 乃至 2 個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

43)  $k$  が 0 乃至 15 であり、

$m$  が 0 又は 1 であり、

$n$  が 8 乃至 29 であり、

X が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数 1 乃至 4 個のアルコキシ基又は炭素数 1 乃至 6 個のモノアルキルアミノ基であり、

Y が酸素又は硫黄原子であり、

Z が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は下記  $\alpha$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数 6 乃至 10 個のアリール基であり、

B を含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後 5 個以内のヌクレオチドを基準として、その前後 30 ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数 9 乃至 30 個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

44) kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

45) kが0乃至12であり、

mが0であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ

基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、  
Yが酸素又は硫黄原子であり、  
Zが酸素又は硫黄原子であり、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、  
Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

- 46) kが0乃至12であり、  
mが0又は1であり、  
nが13乃至18であり、  
Xが水酸基であり、  
Yが酸素又は硫黄原子であり、  
Zが酸素又は硫黄原子であり、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、  
Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

47) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物

[ $\alpha'$ 群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

48) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物

[ $\alpha'$ 群]

メチル基、エチル基、プロピル基、*tert*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*tert*-ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

49) kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、ras及びc-myc腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基

、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

50)  $k$ が0乃至20であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が4乃至29であり、

$X$ が水酸基であり、

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

$Z$ が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

$B$ を含む塩基配列が、 $ras$ 及び $c-myb$ 腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

51)  $k$ が0乃至15であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が8乃至29であり、

$X$ が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、*ras* 及び *c-myb* 腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

52)  $k$ が0乃至15であり、

$m$ が0又は1であり、

$n$ が8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、*ras* 及び *c-myb* 腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

53)  $k$ が0乃至12であり、

$m$ が0であり、

$n$ が13乃至18であり、

$X$ が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

$Y$ が酸素又は硫黄原子であり、

$Z$ が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

$B$ を含む塩基配列が、 $r a s$ 及び $c - m y b$ 腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

54)  $k$ が0乃至12であり、

$m$ が0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、ras及びc-myb腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

55) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記α'群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、ras及びc-myb腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌ

クレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$  群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

56) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記  $\alpha''$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

Bを含む塩基配列が、ras及びc-myb腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha''$  群]

メチル基、エチル基、プロピル基、*tert*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*tert*-ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

- 57)  $k$ が0であり、  
 $m$ が0であり、  
 $X$ が水酸基であり、  
 $Z$ が酸素原子であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、  
 塩基配列が、AGGTGGGTCTGAAACである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

- 58)  $k$ が0であり、  
 $m$ が0であり、  
 $X$ が水酸基であり、  
 $Z$ が酸素原子であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、  
 塩基配列が、TCGGGGTTGGGAGGTである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

- 59)  $k$ が0であり、  
 $m$ が0であり、  
 $X$ が水酸基であり、  
 $Z$ が酸素原子であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、  
 塩基配列が、TTGGGAGGTGGGTCTである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

- 60)  $k$ が0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、ATACTCAGTCATTTTTCAGCAGである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tertブトキシ基

61) kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GTGCCGGGGTCTTCGGGCである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基

62) kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGTCTGAAACGATである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tertブトキシ基

63) kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TAGGTGGGTCTGAAACである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基

64) kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GGTGGGTCTGAAACGである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tert-ブトキシ基

65) kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GGTGGGTTGCTTTGAである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tert-ブトキシ基

66) kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GGAGGTGGGTCTGAAである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

67) kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GGGAGGTGGGTCTGAである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

68) kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GTTGGGAGGTGGGTCである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基

69) kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GGGTTGGGAGGTGGGである化合物。

[ $\alpha'$  群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

70)  $k$ が0であり、

$m$ が0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGGGTCTGである化合物。

[ $\alpha'$  群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

71)  $k$ が0であり、

$m$ が0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGGGTCTである化合物。

[ $\alpha'$  群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

72)  $k$ が0であり、

$m$ が0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、  
塩基配列が、TGGGAGGTGGGTCである化合物。

[ $\alpha'$  群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

73)  $k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGGGTである化合物。

[ $\alpha'$  群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

74)  $k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGGGである化合物。

[ $\alpha'$  群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

75)  $k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記  $\alpha'$  群から選択される置

換基を有していてもよいフェニル基であり、  
塩基配列が、TGGGAGGTGGである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

76)  $k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置

換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

をあげることができる。

本発明の具体的な化合物で、好適なものとしては、以下の表に掲げるものをあげることができる。

なお、表中、Phはフェニル基を示し、Meはメチル基を示し、Etはエチル基を示し、Prはプロピル基を示し、iPrはイソプロピル基を示し、tBuはtert-ブチル基を示し、MDOは3、4-メチレンジオキシ基を示し、Byはフェニルメチル基を示し、NaPhはナフチル基を示し、NaPhmeはナフチルメチル基を示し、dBy0Byは(3、5-ジベンジルオキシ)ベンジルを示し、

式(1)のヌクレオチド配列部分において、

- ①は、AGGTGGGTCTGAAAC (文中では、ODN-1と略記する)を示し、
- ②は、TCGGGGTTGGGAGGT (文中では、ODN-2と略記する)を示し、
- ③は、TTGGGAGGTGGGTCT (文中では、ODN-3と略記する)を示し、
- ④は、ATACTCAGTCATTTTTAGCAG (文中では、ODN-4と略記する)を示し、
- ⑤は、GTGCCGGGGTCTTCGGGC (文中では、ODN-5と略記する)を示し、
- ⑥は、TGGGTCTGAAACGAT (文中では、ODN-6と略記する)を示し、
- ⑦は、TAGGTGGGTCTGAAAC (文中では、ODN-7と略記する)を示し、
- ⑧は、GGTGGGTCTGAAACG (文中では、ODN-8と略記する)を示し、
- ⑨は、GGTGGGTGCTTTGA (文中では、ODN-9と略記する)を示し、
- ⑩は、GGAGGTGGGTCTGAA (文中では、ODN-10と略記する)を示し、
- ⑪は、GGGAGGTGGGTCTGA (文中では、ODN-11と略記する)を示し、
- ⑫は、GTTGGGAGGTGGGTC (文中では、ODN-12と略記する)を示し、
- ⑬は、GGGTTGGGAGGTGGG (文中では、ODN-13と略記する)を示し、
- ⑭は、TGGGAGGTGGGTCTG (文中では、ODN-14と略記する)を示す。
- ⑮は、TGGGAGGTGGGTCT (文中では、ODN-15と略記する)を示す。
- ⑯は、TGGGAGGTGGGTC (文中では、ODN-16と略記する)を示す。
- ⑰は、TGGGAGGTGGGT (文中では、ODN-17と略記する)を示す。
- ⑱は、TGGGAGGTGGG (文中では、ODN-18と略記する)を示す。
- ⑲は、TGGGAGGTGG (文中では、ODN-19と略記する)を示す。
- ㉑は、TGGGAGGTG (文中では、ODN-20と略記する)を示す。



14	0	0	13	OH	-	O	3-tBuOPh	4-tBuOPh	Ph	⑭
15	0	0	13	OH	-	O	2-tBuOPh	4-tBuOPh	Ph	⑭
16	0	0	13	OH	-	O	4-EtPh	4-EtPh	4-EtPh	⑭
17	0	0	13	OH	-	O	3-EtPh	3-EtPh	3-EtPh	⑭
18	0	0	13	OH	-	O	2-EtPh	2-EtPh	2-EtPh	⑭
19	0	0	13	OH	-	O	4-iPrOPh	4-iPrOPh	4-iPrOPh	⑭
20	0	0	13	OH	-	O	3-iPrOPh	3-iPrOPh	3-iPrOPh	⑭
21	0	0	13	OH	-	O	4-tBuPh	4-tBuPh	Ph	⑭
22	0	0	13	OH	-	O	2-tBuPh	2-tBuPh	Ph	⑭
23	0	0	13	OH	-	O	MDOPh	MDOPh	Ph	⑭
24	0	0	13	OH	-	O	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
25	0	0	13	OH	-	O	3-NO <sub>2</sub> Ph	3-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
26	0	0	13	OH	-	O	4-N <sub>3</sub> Ph	Ph	Ph	⑭
27	0	0	13	OH	-	O	2-N <sub>3</sub> Ph	Ph	Ph	⑭
28	0	0	13	OH	-	O	4-N <sub>3</sub> Ph	4-N <sub>3</sub> Ph	Ph	⑭
29	0	0	13	OH	-	O	3-N <sub>3</sub> Ph	4-N <sub>3</sub> Ph	Ph	⑭
30	0	0	13	OH	-	O	4-BrPh	4-BrPh	4-BrPh	⑭
31	0	0	13	OH	-	O	3-BrPh	3-BrPh	3-BrPh	⑭
32	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	H	⑭
33	0	0	13	OH	-	O	Ph	H	H	⑭
34	0	0	13	OH	-	O	1-NaPhme	H	H	⑭
35	0	0	13	OH	-	O	2-NaPhme	H	H	⑭
36	0	0	13	OH	-	O	4-BrPh	Ph	H	⑭
37	0	0	13	OH	-	O	3-BrPh	Ph	H	⑭
38	0	0	13	OH	-	O	4-IPh	4-IPh	Ph	⑭
39	0	0	13	OH	-	O	2-IPh	2-IPh	Ph	⑭
40	0	0	13	OH	-	O	4-ByOPh	4-ByOPh	4-ByOPh	⑭
41	0	0	13	OH	-	O	3-ByOPh	3-ByOPh	3-ByOPh	⑭

42	0	0	13	OH	-	O	2-ByOPh	2-ByOPh	2-ByOPh	⑭
43	0	0	13	OH	-	O	dByOBy	H	H	⑭
44	0	0	13	OH	-	O	dByOBy	dByOBy	H	⑭
45	0	0	13	OH	-	O	Bu	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	⑭
46	0	0	13	OH	-	O	Bu	Pr	CH <sub>3</sub>	⑭
47	0	0	13	OH	-	O	Bu	Bu	Et	⑭
48	0	0	13	OH	-	S	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑭
49	0	0	13	OH	-	S	3-MeOPh	3-MeOPh	Ph	⑭
50	0	0	13	OH	-	S	2-MeOPh	2-MeOPh	Ph	⑭
51	0	0	13	OH	-	S	4-MeOPh	Ph	Ph	⑭
52	0	0	13	OH	-	S	3-MeOPh	Ph	Ph	⑭
53	0	0	13	OH	-	S	3-MeOPh	Ph	Ph	⑭
54	0	0	13	OH	-	S	Ph	Ph	Ph	⑭
55	0	0	13	OH	-	S	4-PrOPh	4-PrOPh	Ph	⑭
56	0	0	13	OH	-	S	3-PrOPh	3-PrOPh	Ph	⑭
57	0	0	13	OH	-	S	2-PrOPh	2-PrOPh	Ph	⑭
58	0	0	13	OH	-	S	4-tBuPh	4-tBuPh	Ph	⑭
59	0	0	13	OH	-	S	3-tBuPh	3-tBuPh	Ph	⑭
60	0	0	13	OH	-	S	2-tBuPh	2-tBuPh	Ph	⑭
61	0	0	13	OH	-	S	MDOPh	MDOPh	Ph	⑭
62	0	0	13	OH	-	S	Ph	Ph	H	⑭
63	0	0	13	OH	-	S	Ph	H	H	⑭
64	0	0	13	OH	-	S	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
65	0	0	13	OH	-	S	3-NO <sub>2</sub> Ph	3-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
66	0	0	13	OH	-	S	2-NO <sub>2</sub> Ph	2-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
67	0	0	13	OH	-	S	4-IPh	4-IPh	Ph	⑭
68	0	0	13	OH	-	S	3-IPh	3-IPh	Ph	⑭
69	0	0	13	OH	-	S	tBu	tBu	CH <sub>3</sub>	⑭

70	0	0	13	SH	-	O	4-MePh	4-MePh	Ph	⑭
71	0	0	13	SH	-	O	3-MePh	3-MePh	Ph	⑭
72	0	0	13	SH	-	O	4-MeOPh	Ph	Ph	⑭
73	0	0	13	SH	-	O	3-MeOPh	Ph	Ph	⑭
74	0	0	13	SH	-	O	2-MeOPh	Ph	Ph	⑭
75	0	0	13	SH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑭
76	0	0	13	SH	-	O	4-PrOPh	4-PrOPh	Ph	⑭
77	0	0	13	SH	-	O	2-PrOPh	2-PrOPh	Ph	⑭
78	0	0	13	SH	-	O	4-tBuPh	4-tBuPh	Ph	⑭
79	0	0	13	SH	-	O	2-tBuPh	2-tBuPh	Ph	⑭
80	0	0	13	SH	-	O	MDOPh	MDOPh	Ph	⑭
81	0	0	13	SH	-	O	Ph	Ph	H	⑭
82	0	0	13	SH	-	O	Ph	H	H	⑭
83	0	0	13	SH	-	O	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
84	0	0	13	SH	-	O	3-NO <sub>2</sub> Ph	3-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
85	0	0	13	SH	-	O	4-IPh	4-IPh	Ph	⑭
86	0	0	13	SH	-	O	2-IPh	2-IPh	Ph	⑭
87	0	0	13	SH	-	O	tBu	tBu	CH <sub>3</sub>	⑭
88	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	4-MeOPh	4-MePh	Ph	⑭
89	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	3-MeOPh	3-MePh	Ph	⑭
90	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	Ph	Ph	4-MeOPh	⑭
91	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	Ph	Ph	Ph	⑭
92	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	4-EtOPh	4-EtOPh	Ph	⑭
93	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	2-EtOPh	2-EtOPh	Ph	⑭
94	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	4-tBuOPh	Ph	Ph	⑭
95	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	3-tBuOPh	Ph	Ph	⑭
96	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	4-tBuOPh	4-tBuOPh	Ph	⑭
97	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	3-tBuOPh	3-tBuOPh	Ph	⑭

98	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	4-EtPh	4-EtPh	4-EtPh	⑭
99	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	3-EtPh	3-EtPh	4-EtPh	⑭
100	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	2-EtPh	2-EtPh	4-EtPh	⑭
101	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	4-iPrOPh	4-iPrOPh	4-iPrOPh	⑭
102	0	0	13	CH <sub>3</sub>	-	O	2-iPrOPh	2-iPrOPh	4-iPrOPh	⑭
103	0	0	13	PrO	-	O	4-tBuPh	4-tBuPh	Ph	⑭
104	0	0	13	PrO	-	O	2-tBuPh	2-tBuPh	Ph	⑭
105	0	0	13	PrO	-	O	MDOPh	MDOPh	Ph	⑭
106	0	0	13	PrO	-	O	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
107	0	0	13	PrO	-	O	3-NO <sub>2</sub> Ph	3-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
108	0	0	13	PrO	-	O	4-N <sub>3</sub> Ph	Ph	Ph	⑭
109	0	0	13	PrO	-	O	2-N <sub>3</sub> Ph	Ph	Ph	⑭
110	0	0	13	PrO	-	O	4-N <sub>3</sub> Ph	4-N <sub>3</sub> Ph	Ph	⑭
111	0	0	13	PrO	-	O	2-N <sub>3</sub> Ph	2-N <sub>3</sub> Ph	Ph	⑭
112	0	0	13	PrO	-	O	3-N <sub>3</sub> Ph	3-N <sub>3</sub> Ph	Ph	⑭
113	0	0	13	PrO	-	O	4-BrPh	4-BrPh	4-BrPh	⑭
114	0	0	13	PrO	-	O	3-BrPh	3-BrPh	4-BrPh	⑭
115	0	0	13	PrO	-	O	2-BrPh	2-BrPh	4-BrPh	⑭
116	0	0	13	PrO	-	O	Ph	Ph	H	⑭
117	0	0	13	PrO	-	O	Ph	H	H	⑭
118	0	0	13	BuO	-	O	4-ClPh	Ph	H	⑭
119	0	0	13	BuO	-	O	3-ClPh	Ph	H	⑭
120	0	0	13	BuO	-	O	2-ClPh	Ph	H	⑭
121	0	0	13	BuO	-	O	4-BrPh	Ph	H	⑭
122	0	0	13	BuO	-	O	3-BrPh	Ph	H	⑭
123	0	0	13	BuO	-	O	4-IPh	4-IPh	Ph	⑭
124	0	0	13	BuO	-	O	2-IPh	2-IPh	Ph	⑭
125	0	0	13	BuO	-	O	4-ByOPh	4-ByOPh	4-ByOPh	⑭

126	0	0	13	BuO	-	O	3-ByOPh	3-ByOPh	3-ByOPh	⑭
127	0	0	13	BuO	-	O	2-ByOPh	2-ByOPh	2-ByOPh	⑭
128	0	0	13	EtNH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑭
129	0	0	13	EtNH	-	O	2-MeOPh	2-MeOPh	Ph	⑭
130	0	0	13	EtNH	-	O	4-MeOPh	Ph	Ph	⑭
131	0	0	13	EtNH	-	O	3-MeOPh	Ph	Ph	⑭
132	0	0	13	EtNH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑭
133	0	0	13	EtNH	-	O	4-PrOPh	4-PrOPh	Ph	⑭
134	0	0	13	EtNH	-	O	3-PrOPh	3-PrOPh	Ph	⑭
135	0	0	13	EtNH	-	O	4-tBuOPh	4-tBuOPh	Ph	⑭
136	0	0	13	EtNH	-	O	2-tBuOPh	2-tBuOPh	Ph	⑭
137	0	0	13	EtNH	-	O	MDOPh	MDOPh	Ph	⑭
138	0	0	13	EtNH	-	O	Ph	Ph	H	⑭
139	0	0	13	EtNH	-	O	Ph	H	H	⑭
140	0	0	13	PrNH	-	O	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
141	0	0	13	PrNH	-	O	3-NO <sub>2</sub> Ph	3-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	⑭
142	0	0	13	PrNH	-	O	4-IPh	4-IPh	Ph	⑭
143	0	0	13	PrNH	-	O	2-IPh	2-IPh	Ph	⑭
144	0	0	13	PrNH	-	O	4-tBuPh	tBu	CH <sub>3</sub>	⑭
145	0	0	13	PrNH	-	O	3-tBuPh	tBu	CH <sub>3</sub>	⑭
146	15	0	13	OH	-	S	H	H	H	⑭
147	12	0	13	OH	-	S	Ph	Ph	Ph	⑭
148	6	0	13	OH	-	S	Ph	Ph	H	⑭
149	6	0	13	OH	-	S	Ph	Ph	4-MeOPh	⑭
150	6	0	13	OH	-	S	Ph	Ph	2-MeOPh	⑭
151	15	0	13	SH	-	S	H	H	H	⑭
152	12	1	13	OH	O	S	Ph	Ph	Ph	⑭
153	12	1	13	OH	O	S	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑭

154	12	1	13	OH	O	S	3-MeOPh	3-MeOPh	Ph	⑭
155	10	1	13	OH	O	S	Ph	Ph	H	⑭
156	10	1	13	SH	O	S	Ph	Ph	Ph	⑭
157	6	1	13	SH	O	S	Ph	Ph	4-MeOPh	⑭
158	6	1	13	SH	O	S	Ph	Ph	3-MeOPh	⑭
159	6	1	13	SH	S	S	Ph	Ph	H	⑭
160	12	1	13	CH <sub>3</sub>	O	S	Ph	Ph	Ph	⑭
161	12	1	13	CH <sub>3</sub>	O	S	4-BuPh	4-BuPh	Ph	⑭
162	12	1	13	CH <sub>3</sub>	O	S	3-BuPh	3-BuPh	Ph	⑭
163	12	1	13	OBu	O	S	Ph	Ph	Ph	⑭
164	12	1	13	OMe	O	S	Ph	Ph	H	⑭
165	12	1	13	OMe	O	S	Ph	Ph	Ph	⑭
166	6	1	13	NHBu	O	S	Ph	Ph	Ph	⑭
167	6	1	13	NHBu	O	S	Ph	Ph	Ph	⑭
168	6	1	13	SH	O	S	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑭
169	6	1	13	SH	O	S	2-MeOPh	2-MeOPh	Ph	⑭
170	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	①
171	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	②
172	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	③
173	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	④
174	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑤
175	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑥
176	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑦
177	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑧
178	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑨
179	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑩
180	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑪
181	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑫

182	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑬
183	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	①
184	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	②
185	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	③
186	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	④
187	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑤
188	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑥
189	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑦
190	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑧
191	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑨
192	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑩
193	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑪
194	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑫
195	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑬
196	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	⑮
197	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	Ⓐ
198	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	Ⓑ
199	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	Ⓒ
200	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	Ⓓ
201	0	0	13	OH	-	O	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	Ⓔ
202	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	⑮
203	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	Ⓐ
204	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	Ⓑ
205	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	Ⓒ
206	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	Ⓓ
207	0	0	13	OH	-	O	Ph	Ph	Ph	Ⓔ

さらに好適な化合物としては、

1、3、6、20、32、33、35、43、45、46、47、48、54、62、69、70、75、81、82、87、88、91、128、132、147、153、157、159、160、165、166、168、170、171、172、173、175、180、181、182、183、196、197、198、199、200及び201があげられ、

最も好適な化合物としては、

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) -TGGGAGGTGGGTC  
TG (例示化合物1)、

5' -O- (4-メトキシトリチル) -TGGGAGGTGGGTCTG (例示化合物3)、

5' -O-トリチル-TGGGAGGTGGGTCTG (例示化合物6)、

5' -O-ジフェニルメチル-TGGGAGGTGGGTCTG (例示化合物32)、

5' -O-フェニルメチル-TGGGAGGTGGGTCTG (例示化合物33)、

5' -O- (2-ナフチルメチル) -TGGGAGGTGGGTCTG (例示化合物35)、

5' -O- [(3, 5-ジベンジルオキシ) ベンジル] -TGGGAGGTGGGTCTG (例示化合物43)、

5' -S-ジフェニルメチル-TGGGAGGTGGGTCTG (例示化合物62)、

5' -S- (4, 4' -ジメトキシトリチル) -TGGGAGGTGGGTC  
TG (例示化合物70)、

5' -S-トリチル-TGGGAGGTGGGTCTG (例示化合物75)、

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) -AGGTGGGTCTGAA  
AC (例示化合物170)、

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) -TCGGGGTTGGGAG  
GT (例示化合物171)、

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - TTGGGAGGTTGGGT  
CT (例示化合物172)、

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - ATACTCAGTCATT  
TTTAGCAG (例示化合物173)、

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - TGGGTCTGAAACG  
AT (例示化合物175)、

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - GGGAGGTTGGGTCT  
GA (例示化合物180)、

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - GTTGGGAGGTTGGG  
TC (例示化合物181)、

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - GGGTTGGGAGTTGG  
GG (例示化合物182) 及び

5' -O-トリチル-TGGGAGGTTGGGTCTG (例示化合物183)

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTTGGGTC  
T (例示化合物196)

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTTGGGTC  
(例示化合物197)

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTTGGGT (  
例示化合物198)

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTTGGG (例  
示化合物199)

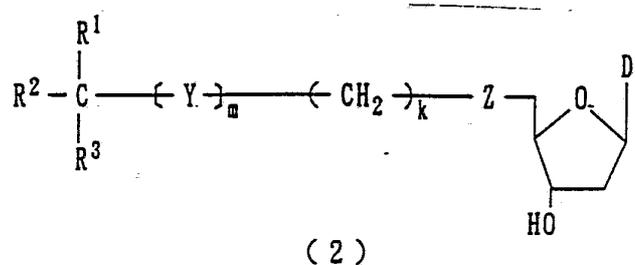
5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTTGG (例示  
化合物200)

5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTTG (例示化  
合物201)

があげられる。

本発明の前記一般式(1)を有する化合物は、塩の形で使用することができる。そのような塩としては、例えばナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属；カルシウムのようなアルカリ土類金属；アンモニア；リジン、アルギニンのような塩基性アミノ酸；トリエチルアミンのようなアルキルアミン類；などの無機塩又は有機塩を挙げることができ、好適にはナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属塩である。

本発明の一般式(1)の化合物は、A-1、A-2、A-3及びA-4法により製造される化合物(2)



を原料として用い、前述の一般式(1)のXが水酸基の場合にはB法、C法又はD法、前述の一般式(1)のXがメチル基の場合にはE法、前述の一般式(1)のXがスルフヒドリル基の場合にはF法、前述の一般式(1)のXが炭素数1乃至6個のアルコキシ基の場合にはG法、前述の一般式(1)のXが炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基の場合にはH法により製造することができる。

化合物(2)中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Y、Z、m、kは、一般式(1)の前述のものと同意義を示し、 $D'$ は下記のβ群から選択される塩基又は保護された相同の塩基を示す。

[β群]

アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)及びチミン(T)。

B法は、(イ)化合物(2)に、3価のリン酸化剤を反応させて調整した3'

亜リン酸誘導体と、(ロ) ①塩基部分およびりん酸部分を保護基で保護したヌクレオチドを用いてDNA合成機で合成し、5'末端のジメトキシトリチル基のみを除去した、コントロールド・ポア・グラス(以下、「CPG」という。)に結合したままのオリゴデオキシヌクレオチド(以下「ODN」という。)か、又は、②塩基部分およびりん酸部分を保護基で保護したヌクレオチドを用いて液相法で合成した、5'末端に遊離の水酸基を有するODNとを、(ハ)縮合剤を用いて縮合させ、亜リン酸トリエステル結合を形成させた後、(ニ)酸化剤を用いてリン酸トリエステルに酸化し、CPGに結合している場合は通常の方法により切り出した後に、保護基を除去して、(ホ)通常の方法により精製して、目的の化合物を得る方法である。

C法は、(イ)化合物(2)に、リン酸化剤を反応させて調整した3'リン酸誘導体と(ロ) ①塩基部分を保護基で保護したヌクレオチドを用いてDNA合成機で合成し、5'末端のジメトキシトリチル基のみを除去した、CPGに結合したままのODNか、又は、②塩基部分を保護基で保護したヌクレオチドを用いて液相法で合成した、5'末端に遊離の水酸基を有するODNを、(ハ)縮合剤を用いて縮合させ、ホスホジエステル又はホスホトリエステル結合を形成させて、(ニ)CPGに結合している場合は通常の方法により切り出した後に、5'末端の5'炭素に結合した置換分以外の保護基を除去して、(ホ)通常の方法により精製して、目的の化合物を得る方法である。

D法は、(イ)2'-デオキシヌクレオシドの塩基部分にアミノ基が存在する場合には保護基で保護し、5'位に、所望の置換基を導入し、3'位にホスホン酸基を導入した2'-デオキシホスホン酸誘導体と、(ロ) ①塩基部分をアシル基等の保護基で保護したヌクレオチドを用いてDNA合成機で合成し、5'末端のジメトキシトリチル基のみを除去した、CPGに結合したままのODNか、又は、②塩基部分を保護基で保護したヌクレオチドを用いて液相法で合成した、5'末端に遊離の水酸基を有するODNを、(ハ)塩基の存在下、酸ハライドを反応させ、酸化剤によりホスホジエステル又はホスホトリエステル結合を形成させて、(ニ)CPGに結合している場合は、通常の方法により切り出した後に、保護基を除

去して、(ホ) 通常の前製法により前製して、目的の化合物を得る方法である。

以下にA乃至H法について、詳しく説明する。

A乃至H法の工程表において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Y、Z、m、k、B、D、n、 $D'$  は前述のものと同意義を示し、Hal はハロゲン原子を示し、 $B'$  は下記の $\beta$ 群から選択される塩基又は保護された相同の塩基を示し、 $A^1$  は水酸基又はメルカプト基の保護基を、 $A^2$  は水酸基の保護基を示す。

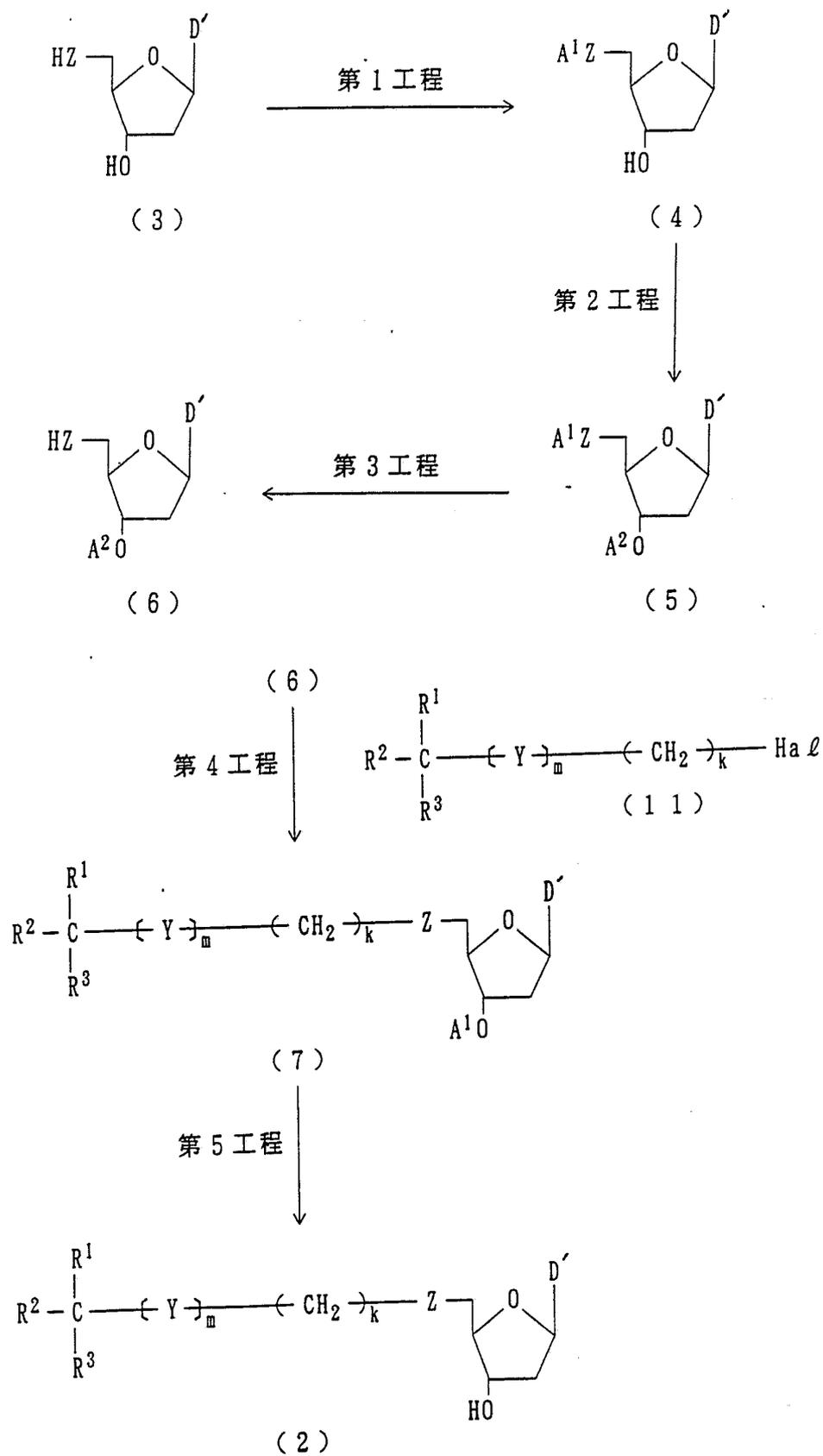
[ $\beta$ 群]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T)。

[A法]

本方法は、本発明の化合物の5' 末端となるヌクレオシド中間体 (2) を製造する方法である。

A-1法



A-1法は、第1工程乃至第5工程からなる。

(第1工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(3)(但し、塩基部分がA、G、Cの場合は、存在するアミノ基のアシル化保護工程を前段階に含む。保護工程は、公知の方法(J. Am. Chem. Soc., 104, 1316, (1982))により容易に実施することができる。アミノ基の保護基としては、一般に低級脂肪族アシル又は芳香族アシルが用いられる。使用される低級脂肪族アシルとしては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル基などがあげられ、使用される芳香族アシルとしては、例えば、ベンゾイル、4-アセトキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、4-メチルベンゾイル、1-ナフトイルなどがあげられ、好適には、塩基部分がA、Cの場合はベンゾイル基、Gの場合はイソブチリル基である。)に、水酸基の保護化試薬を反応させて、選択的に5'位の水酸基のみを保護した化合物(4)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の脂肪族三級アミン類；ピリジン、ピコリンのような芳香族アミンなどがあげられ、さらに好適には、ハロゲン化炭化水素類(特にメチレンクロリド)、ア

ミド類（特にDMF）である。

使用される保護化試薬としては、5'位のみを選択的に保護でき、酸性、中性の条件下、除去できるものであれば、特に制限はないが、好適には、トリチルクロリド、モノメトキシトリチルクロリド、ジメトキシトリチルクロリドのようなトリアリールメチルハライド類である。

保護化試薬として、トリアリールメチルハライド類を用いる場合には、通常、塩基を用いる。

使用される塩基としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピロリジノピリジン等の複素環アミン類、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の脂肪族三級アミン類があげられ、好適には、有機塩基類（特にピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピロリジノピリジン）である。

溶剤として有機アミン類を用いる場合には、有機アミン類自体が脱酸剤として働くので、改めて他の脱酸剤を加える必要はない。

反応温度は使用される原料、試薬、溶剤などにより通常0乃至150℃であり、好適には20乃至100℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至100時間であり、好適には、2乃至24時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### （第2工程）

本工程は、不活性溶剤中、化合物（4）に水酸基の保護化試薬を反応させて、化合物（5）を製造する工程である。

使用される溶剤としては、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸

エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類があげられ、さらに好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に塩化メチレン）、芳香族炭化水素類（特にトルエン）、アミド類（特にDMF）があげられる。

使用される保護化試薬としては、通常、5'位と区別して脱保護できるものであれば、特に制限はないが、好適には、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリドのようなシリルハライド類、トリクロロエトキシカルボニルクロリドのようなハロアルコキシカルボニルハライド類や、ベンジルオキシカルボニルクロリドのようなアラキルオキシカルボニルハライド類があげられる。

保護化試薬として、シリルハライド類、ハロアルコキシカルボニルハライド類やアラキルオキシカルボニルハライド類を用いる場合には、通常、塩基を用いる。

使用される塩基としては、好適には、有機塩基類（特にトリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、DBUなど）である。

反応温度は使用される試薬、原料、溶剤などにより通常-20乃至150℃であり、好適には-10乃至50℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至100時間であり、好適には、1乃至24時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

### (第3工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(5)に脱保護化試薬を反応させて、5'位の水酸基の保護基を選択的に除去して、化合物(6)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類があげられ、さらに好適には、アルコール類(特にメタノール、エタノール)があげられる。

使用される脱保護化試薬としては、通常用いられるものであれば、特に制限はないが、保護基がトリアリールメチル基の場合には、例えば酢酸、トリフロロ酢酸、塩酸メタノールがあげられ、好適には酢酸、トリフルオロ酢酸である。

反応温度は使用される試薬、原料、溶剤などにより異なるが、通常-10乃至

100℃であり、好適には0乃至50℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至50時間であり、好適には、1乃至24時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第4工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(6)に化合物(11)(式中、Halはハロゲン原子を示す。)を反応させて、化合物(7)を製造する工程である。

使用される化合物(11)のハライド部分としては、塩素、臭素、ヨウ素があげられ、好適には塩素および臭素である。

使用される塩基としては、好適には、有機塩基類(特にトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、DBUなど)である。

反応温度は、特に限定はないが、通常0℃から100℃であり、好適に、50℃で実施する。

反応時間は、通常5分から30時間であるが、反応を50℃で実施したときには、10時間で反応は終了する。

例えば、反応終了後、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第5工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(7)に脱保護剤を反応させて、化合物(2

)を製造する工程である。

1) 3'位の保護基として、シリル類を使用した場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

使用される溶剤としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類が好適である。

反応温度は、特に限定はないが、通常 $-30^{\circ}\text{C}$ から $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適に、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ で実施する。

反応時間は、通常5分から30時間であるが、反応を $20^{\circ}\text{C}$ で実施したときには、10時間で反応は終了する。

例えば、反応終了後、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

2) 3'位の保護基としてハロアルコキシカルボニル基を使用した場合には、通常、亜鉛末を用いる。

使用される溶剤としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、酢酸、アルコール又はこれらと水との混合溶剤が好適である。

反応温度は、特に限定はないが、通常 $0^{\circ}\text{C}$ から $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、室温で実施する。

反応時間は、通常5分から30時間であるが、反応を室温で実施したときには、10時間で反応は終了する。

例えば、反応終了後、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

3) 3'位の脱保護としてアラルキルオキシカルボニル基類を使用した場合には、接触還元又は酸化によって行なうことができる。

接触還元を行なう場合に使用される還元触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通常、0乃至100℃で、5分乃至24時間実施される。

酸化による除去において使用される溶剤としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶剤である。

このような有機溶剤として好適には、アセトンのようなケトン類、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類を挙げることができる。

使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート(CAN)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)が用いられる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通常、0乃至150℃で、10分乃至24時間実施される。

又、液体アンモニア中若しくはメタノール、エタノールのようなアルコール中において、-78乃至-20℃で、金属リチウム、金属ナトリウムのようなアルカリ金属類を作用させることによっても除去できる。

更に、溶媒中、塩化アルミニウム-沃化ナトリウム、又はトリメチルシリルイオダイドのようなアルキルシリルハライド類を用いても除去することができる。

使用される溶剤としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、アセトニトリルのようなニトリル類、メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶剤が使用される。

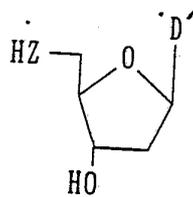
反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒等により異なるが、通常は0乃至50℃で、5分乃至3日間実施される。

尚、反応基質が硫黄原子を有する場合は、好適には、塩化アルミニウム-沃化ナトリウムが用いられる。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

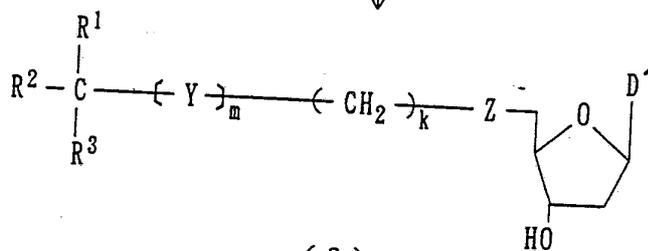
A-2法



(3)

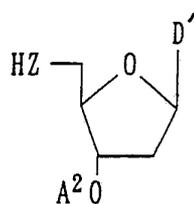
第6工程

(11)



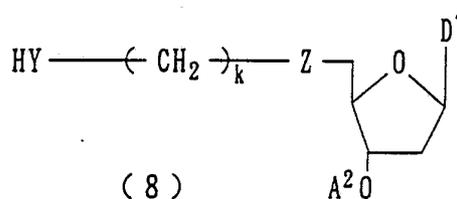
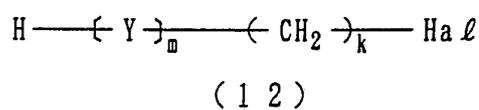
(2)

A-3法



(6)

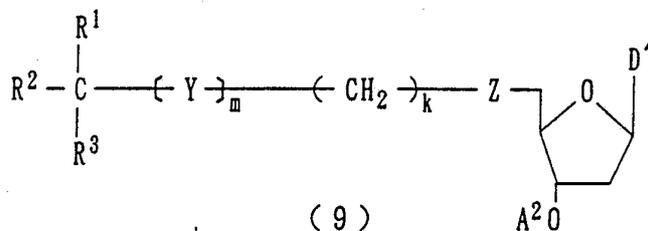
第7工程



(8)

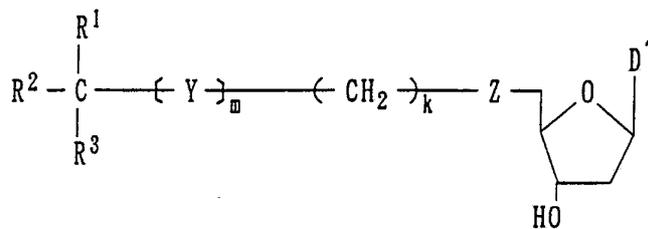
第8工程

(11)



(9)

第9工程



(2)

A-3法は、第7乃至9工程からなる。

(第7工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(6)に化合物(12)を反応させて、化合物(8)を製造する方法である。

化合物(11)のハライド部分としては、塩素、臭素、ヨウ素があげられ、好適には塩素及び臭素である。

使用される溶剤としては、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類があげられ、さらに好適には、ケトン類(特に、アセトン)、ハロゲン化炭化水素類(特にメチレンクロリド)、アミド類(特にDMF)である。

使用される塩基としては、好適には、有機塩基類(特にトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、DBUなど)及びアルカリ金属炭酸塩(特に、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム)である。

反応温度は、特に限定はないが、通常0℃から100℃であり、好適に、50℃で実施する。

反応時間は、通常5分から30時間であるが、反応を50℃で実施したときには、10時間で反応は終了する。

例えば、反応終了後、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合に

は濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(第8工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(8)に化合物(11)を反応させて、化合物(9)を製造する方法である。使用される塩基としては、好適には、有機塩基類(特にトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、DBUなど)又はアルカリ金属炭酸塩(特に、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム)である。

反応温度は、特に限定はないが、通常0℃から100℃であり、好適に、50℃で実施する。

反応時間は、通常5分から30時間であるが、反応を50℃で実施したときには、10時間で反応は終了する。

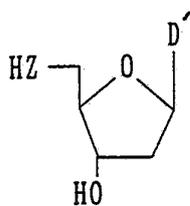
例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(第9工程)

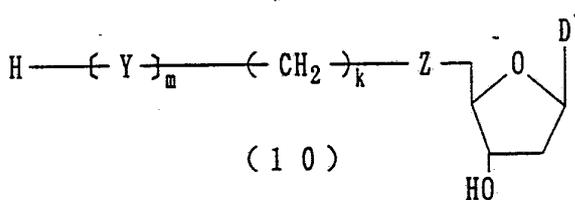
本工程は、不活性溶剤中、化合物(9)に脱保護剤を反応させて、化合物(2)を製造する工程であり、A-1法の第5工程と同様にして、行なうことができる。

A-4法



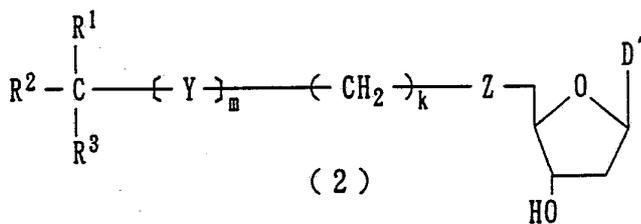
(3)

第10工程 (12)



(10)

第11工程



(2)

A-4法は、第10工程乃至第11工程からなる。

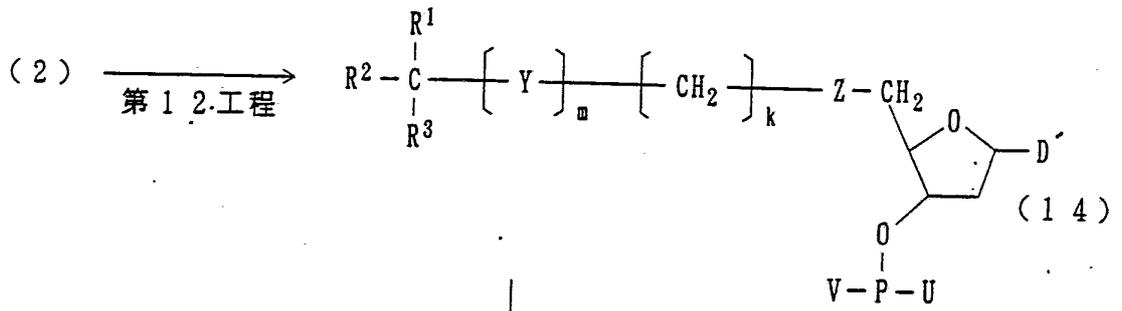
(第10工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(3)に化合物(12) (式中、Hal はハロゲン原子を示す。)を反応させて、化合物(10)を製造する方法であり、A-3法の第7工程と同様にして行なうことができる。

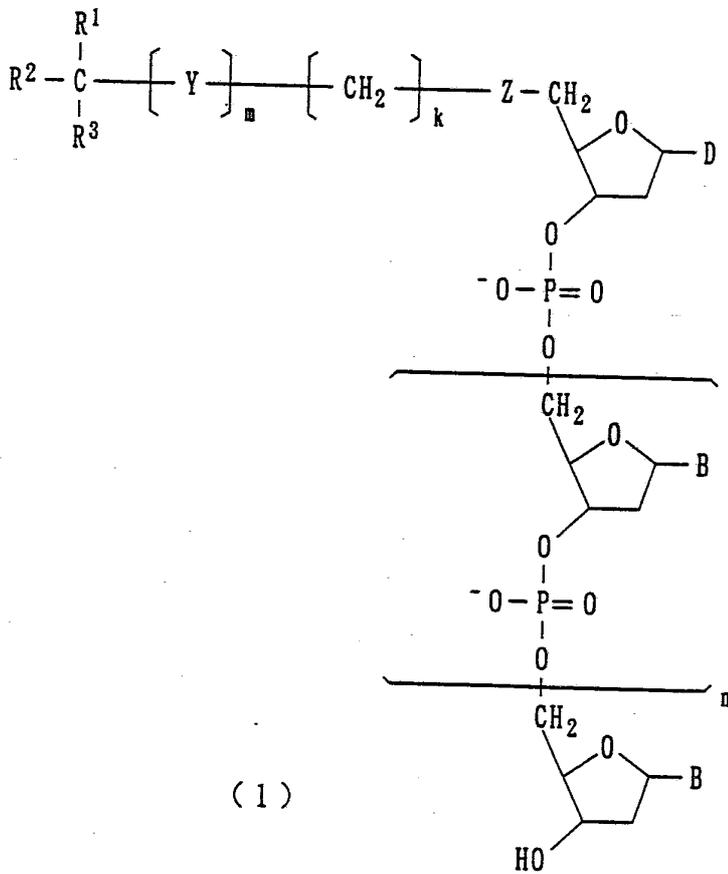
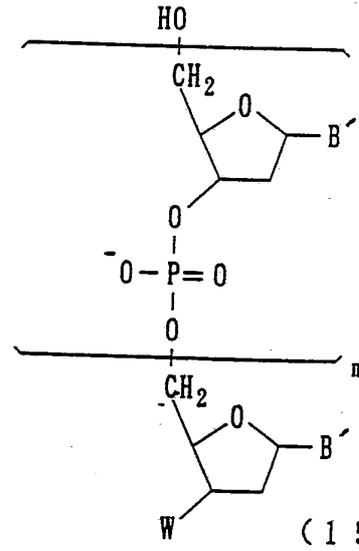
(第11工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(10)に化合物(12) (式中、Hal はハロゲン原子を示す。好適には、臭素、塩素である。)を反応させて、化合物(2)を製造する方法であり、A-3法の第8工程と同様にして行なうことができる。

D法



第13工程



B法は、以下に示される第12工程および第13工程によって行なうことができる。以下、各工程を説明する。

(第12工程)

本工程は、不活性溶剤中、脱酸剤の存在下、化合物(2)に、3価のリン酸化剤であるクロロホスホアミダイト(化合物(13))を反応させて、3' 亜リン酸誘導体(化合物(14))を製造する工程である。化合物(13)のUとしては、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等のジアルキルアミノ基、モルホリノ基等の1又は2個の酸素原子及び/又は窒素原子を環内に有する複素環基などが用いられる。化合物(13)のVとしては、第13工程においてホスホジエステル基を形成した後に除去できる基であればいずれでもよいが、メチル基等の低級アルキル基、シアノエチル基等のシアノアルキル基が好適に用いられる。化合物(13)としては、クロロモルホリノメトキシホスフィン、クロロモルホリノシアノエトキシホスフィン、クロロジメチルアミノメトキシホスフィン、クロロジメチルアミノエトキシホスフィン、クロロジイソプロピルアミノメトキシホスフィン、クロロジイソプロピルアミノエトキシホスフィンのようなホスフィン類があげられ、好適には、クロロモルホリノメトキシホスフィン、クロロモルホリノシアノエトキシホスフィン、クロロジイソプロピルアミノメトキシホスフィン、クロロジイソプロピルアミノエトキシホスフィンである。

使用される溶剤としては、反応に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類である。

使用される脱酸剤としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのような複素環アミン類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような脂肪族アミン類があげられるが、好適には脂肪族アミン類(特にジイソプロピルエチルアミン)である。

反応温度は、特に限定はないが、通常-50乃至50℃であり、好適には室温である。

反応時間は、使用する原料、試薬、温度等により異なるが、通常、5分から3

0時間であり、好適には、室温で反応した場合、30分である。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(第13工程)

(i) 第12工程で得られる化合物(14)と、(ii)①DNA合成機で合成し、5'末端のジメトキシトリチル基のみを除去し塩基部分がアシル基等の保護基で保護された、CPGに結合したままのODNか、又は、②液相法で合成し、5'末端に遊離の水酸基を有し塩基部分がアシル基等の保護基で保護されたODNを、(iii)①適当な縮合剤を用いて縮合させ、亜リン酸トリエステル結合を形成させて、②適当な酸化剤を用いてリン酸トリエステルに酸化し、ODNがCPGに結合している場合にはCPGより切り出し、次に、保護基を除去して、(iv)精製操作を経て、最終産物を得る工程である。

5'末端に遊離の水酸基を持つ保護された、所望のヌクレオチド配列のODNは、DNA合成機、たとえば、アプライト・バイオシステムズ社(Applied Biosystem Inc.)のホスホロアミダイト法によるモデル380-Bを用いて、J. Am. Chem. Soc., 106, 6077-6089, (1984)におけるステックの方法の変法のいずれかにより合成する。

また、ODNの合成の材料に用いる塩基としては、アシル基で保護されたものを用いる。アシル基としては、塩基部がA、Cの場合はベンゾイル基がGの場合はイソブチリル基が好適に用いられる。

なお、CPGに結合していない遊離のODNの場合は、以下の反応に供するために、精製することが好ましく、逆相およびイオン交換クロマトグラフィー(高速液体クロマトグラフィーを含む。)等の各種クロマトグラフィーなど通常の核酸の精製に用いられる精製操作で精製することが可能である。

本工程の縮合反応において触媒として使用される酸性物質としては、メシチレンスルホニルニトロトリアゾリドやテトラゾール等の酸性物質があげられるが、好適には、テトラゾールである。

使用される溶剤としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はしないが、アセトニトリルのようなニトリル類が好適である。

反応温度は、 $-30\sim 50^{\circ}\text{C}$ までのいずれでもよいが、通常は、室温で実施する。

反応時間は、1分から20時間まで反応温度によって異なるが、室温で反応を実施した場合は、10分間で反応は終了する。

本工程の酸化反応において使用される酸化剤としては、通常、酸化反応に使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガンのような酸化マンガン類；四酸化ルテニウムのような酸化ルテニウム類；二酸化ゼレンのようなゼレン化合物；塩化鉄のような鉄化合物；四酸化オスミウムのようなオスミウム化合物；酸化銀のような銀化合物；酢酸水銀のような水銀化合物、酸化鉛、四酸化鉛のような酸化鉛化合物；クロム酸カリウム、クロム酸-硫酸錯体、クロム酸-ピリジン錯体のようなクロム酸化合物、セリウムアンモニウムナイトレート (CAN) のようなセリウム化合物等の無機金属酸化剤；塩素分子、臭素分子、沃素分子のようなハロゲン分子；過沃素酸ナトリウムのような過沃素酸類；オゾン；過酸化水素水；亜硝酸のような亜硝酸化合物；亜塩素酸カリウム、亜塩素酸ナトリウムのような亜塩素酸化合物；過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウムのような亜塩素酸化合物；過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウムのような過硫酸化合物等の無機酸化剤；DMSO酸化に使用される試薬類（ジメチルスルホキシドとジシクロヘキシルカルボジイミド、オキザリルクロリド、無水酢酸若しくは五酸化燐との錯体又はピリジン-無水硫酸の錯体）；*t*-ブチルヒドロパーオキシドのようなパーオキシド類；トリフェニルメチルカチオンのような安定なカチオン類；*N*-ブロモコハク酸イミドのようなコハク酸イミド類、次亜塩素酸*t*-ブチルのような次亜塩素酸化合物；アゾジカルボン酸エステルのようなアゾジカルボン酸化合物；ジメチルジスルフィド、ジフェニルジスルフィド、ジピリジル

ジスルフィドのようなジスルフィド類とトリフェニルホスフィン；亜硝酸メチルのような亜硝酸エステル類；四臭化メタンのようなテトラハロゲン化炭素、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)のようなキノン化合物等の有機酸化剤を挙げることができ、好適にはヨードである。

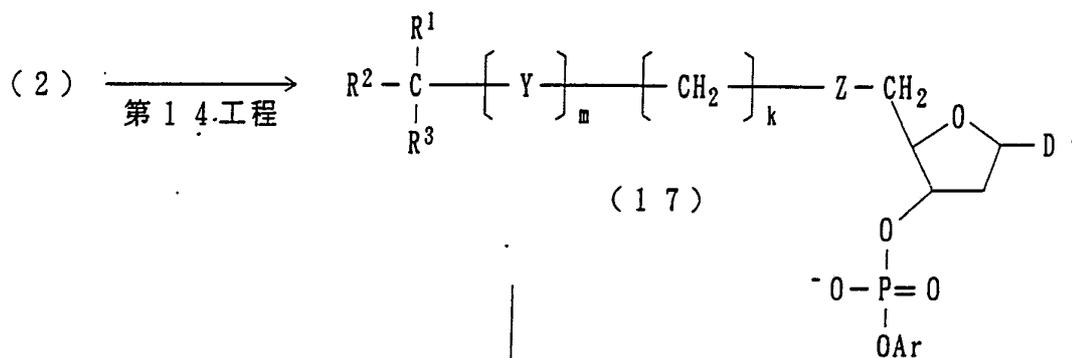
使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、イソアミルアルコールのようなアルコール類；硫酸水のような希釈酸；水酸化ナトリウム水のような希釈塩基；水；アセトン；メチルエチルケトンのようなケトン類；ピリジンのような複素環アミン類又はアセトニトリルのようなニトリル類をあげることができ、好適には、ニトリル類（特にアセトニトリル）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）である。

反応温度は-50乃至100℃で行なわれ、反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常30分乃至15時間である。尚、上記酸化反応においては、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド、トリブチルベンジルアンモニウムブロミドのような層間移動触媒を加えることによって反応が加速される。

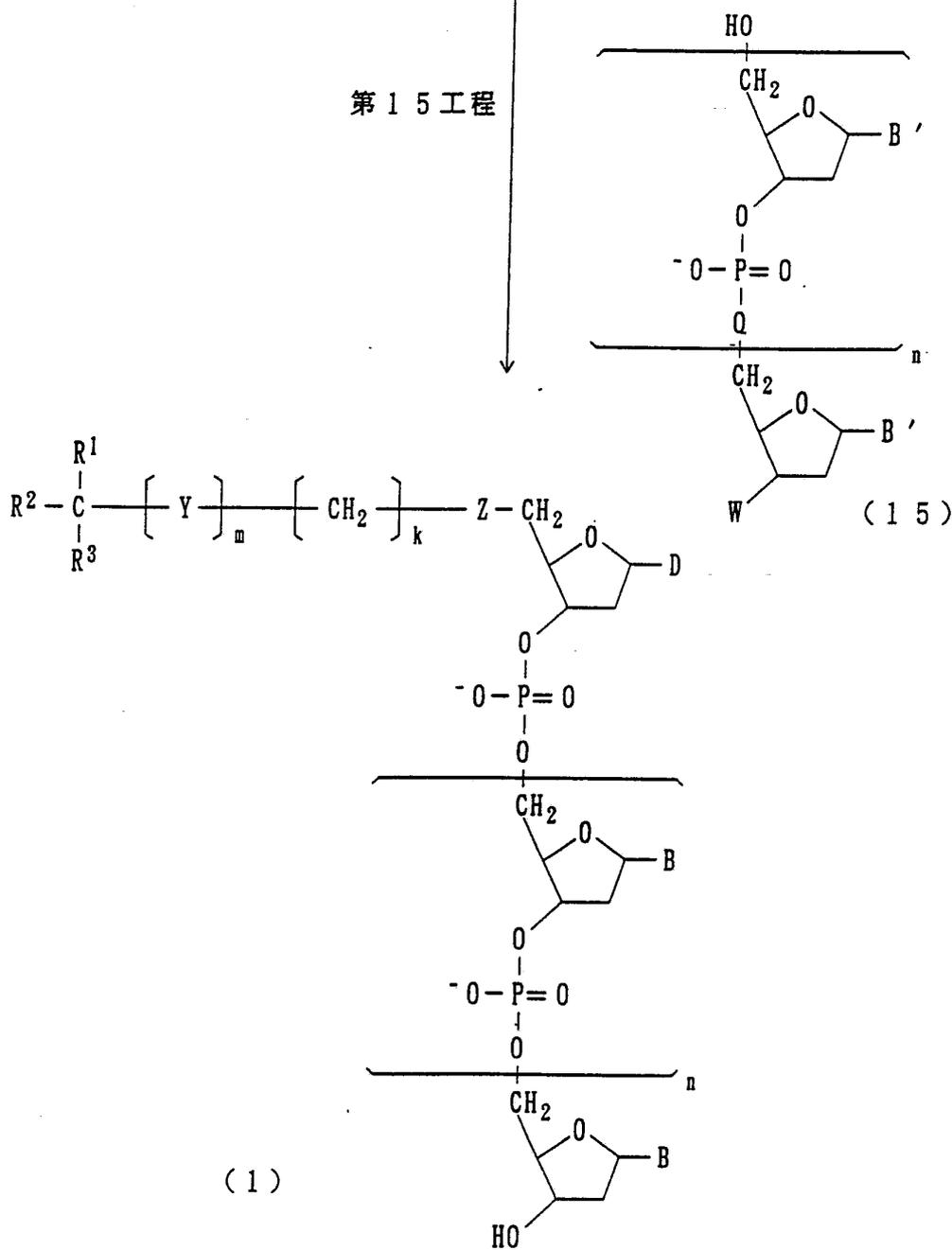
ODNがCPGに結合している場合のCPGよりの切り出し、および、次の5'末端の置換分以外の保護基の除去は、公知の方法(J. Am. Chem. Soc., 103, 3185, (1981))によって行なうことができる。

このようにして得られる、一般式(1)の化合物を、逆相およびイオン交換クロマトグラフィー（高速液体クロマトグラフィーを含む。）等の各種クロマトグラフィーなど、通常の核酸の精製に用いられる精製操作で精製することにより、

〔注〕



第 1 5 工程



前記一般式(1)を有する化合物を得ることができる。

C法は、以下に示される第14工程および15工程によって行うことができる。以下に各工程を説明する。

(第14工程)

本工程は不活性溶剤中で化合物(2)にリン酸化試薬例えばジトリアゾリド(16)を反応させた後、水を加えて後処理を行ない、中間体となるモノヌクレオチド(17)を得る工程である。

用いられる溶媒としては反応を阻害しないものであれば特に限定はないが通常はピリジンのような芳香族アミンが用いられる。リン酸化試薬のAr基としては、第15工程の縮合反応を終了した後塩基部の保護基を除去する条件で除去出来るものであれば特に限定はないが通常はオルトクロロフェニル基を用いる。

反応温度は-20~100℃まで特に限定はないが通常は室温で実施する。反応時間は用いる溶媒、反応温度によって異なるが反応溶媒としてピリジンをを用い、室温で実施した場合は一時間である。

(第15工程)

本工程は第14工程で得られたモノヌクレオチド(17)と①DNA合成機で合成し、5'末端のジメトキシトリチル基のみを除去し、塩基部及びリン酸部分が保護基で保護されたCPGに結合したままのODNか、又は②液相法で合成し、5'末端に遊離の水酸基を有し、塩基部分及びリン酸部分が保護基で保護されたODNを縮合剤を用いて縮合させ、リン酸トリエステル結合を形成させて、ODNがCPGに結合している場合にはCPGより切離し、次に保護基を除去して、精製操作を経て最終産物(1)を得る工程である。本工程に用いられる溶媒は反応を阻害しないものであれば特に限定はないが好適にはピリジンのような芳香族アミンが用いられる。

縮合に用いられる縮合剤としてはジシクロカルボジイミド(DCC)、メシチレンスルホン酸クロリド(Ms-C1)、トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド、メシチレンスルホン酸トリアゾリド(MST)、メシチレンスルホン酸-3-ニトロトリアゾリド(MSNT)、トリイソプロピルベンゼンスルホン酸テトラゾリド(TPS-Te)、トリイソプロピルベンゼンスルホン酸ニトロ

イミダゾリド (TPS-NI)、及びトリイソプロピルベンゼンスルホン酸ピリジルテトラゾリドなどをあげる事が出来るが、好適にはMSNTやTPS-Te及びTPS-NIが用いられる。

反応温度は-10~100℃まで特に限定はないが通常は室温で実施する。反応時間は使用する溶媒、反応温度によって異なるが、反応溶媒としてピリジンを使用し、室温で実施した場合は30分である。

反応終了後例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。



D法は以下に示される。第16工程と第17工程によって行う事が出来る。次に各工程を説明する。

(第16工程)

本工程は不活性溶剤中で化合物(2)に例えばあらかじめ文献(B. C. Froehler, P. G. Ng and M. D. Matteucci, *Nucleic Acid Res.*, 14 5399 (1986))に従って三塩化リンと1, 2, 4-トリアゾールから調製したトリス-(1, 2, 4-トリアゾイル)ホスファイト(18)を反応させた後、水を加えて反応を止め、後処理をする事によって3'-H-ホスホネートヌクレオシド(19)を得る工程である。用いられる溶媒としては反応を阻害しないものであれば特に限定はないが好適には塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素である。反応温度は $-20^{\circ} \sim 100^{\circ}\text{C}$ まで特に限定はないが通常は室温で実施する。

反応時間は用いる溶媒、反応時間によって異なるが塩化メチレン中で室温で反応させた場合は30分である。

(第17工程)

本工程は16工程で得られた3'-H-ホスホネートヌクレオシド(19)とDNA合成機で合成し、5'末端のジメトキシトリチル基のみを除去し、塩基部が保護基で保護されたCPGに結合したままのODN(B. C. Froehler, P. G. Ng and M. D. Matteucci *Nucleic Acid Res.*, 14 5399 (1986))を例えばピバロイルクロリドのような縮合剤と脱酸剤の存在下に縮合させてH-ホスホン酸ジエステル結合を形成させた後に酸化剤を用いてH-ホスホン酸結合をリン酸ジエステル結合に変換し、塩基性条件下でCPGからODNを切り離すと同時に塩基部分の保護基を除去して、精製操作を経て最終産物(1)を得る工程である。本工程に用いられる溶媒としては反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には無水のアセトニトリルが使用される。縮合剤として用いられる試薬としては、カルボン酸やリン酸の酸塩化物が用いられるが好適にはピバロイルクロリドが用いられる。

H-ホスホン酸ODNをリン酸ジエステル型のODNに酸化する酸化剤としては、通常、酸化反応に使用されるものであれば特に限定はなく、過マンガン酸カ

リウム、二酸化マンガンのような酸化マンガン類；四酸化ルテニウムのような酸化ルテニウム類；二酸化ゼレンのようなゼレン化合物；塩化鉄のような鉄化合物；四酸化オスミウムのようなオスミウム化合物；酸化銀のような銀化合物；酢酸水銀のような水銀化合物、酸化鉛、四酸化鉛のような酸化鉛化合物；クロム酸カリウム、クロム酸-硫酸錯体、クロム酸-ピリジン錯体のようなクロム酸化合物、セリウムアンモニウムナイトレイト（CAN）のようなセリウム化合物等の無機金属酸化剤；塩素分子、臭素分子、沃素分子のようなハロゲン分子；過沃素酸ナトリウムのような過沃素酸類；オゾン；過酸化水素水；亜硝酸のような亜硝酸化合物；亜塩素酸カリウム、亜塩素酸ナトリウムのような亜塩素酸化合物；過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウムのような過硫酸化合物等の無機酸化剤；DMSO酸化に使用される試薬類（ジメチルスルホキシドとジシクロヘキシルカルボジイミド、オキザリルクロリド、無水酢酸若しくは五酸化磷との錯体又はピリジン-無水酢酸の錯体）； $\epsilon$ -ブチルヒドロパーオキシドのようなパーオキシド類；トリフェニルメチルカチオンのような安定なカチオン類；N-ブロモコハク酸イミドのようなコハク酸イミド類、次亜塩素酸 $\epsilon$ -ブチルのような次亜塩素酸化合物；アゾジカルボン酸メチルのようなアゾジカルボン酸化合物；ジメチルジスルフィド、ジフェニルジスルフィド、ジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド類とトリフェニルホスフィン；亜硝酸メチルのような亜硝酸エステル類；四臭化メタンのようなテトラハロゲン化炭素、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）のようなキノン化合物等の有機酸化剤を挙げることができ、好適にはよう素分子である。

使用される脱酸剤としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのような複素環アミン類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような脂肪族アミン類があげられるが好適には脂肪族アミン類（特にジイソプロピルエチルアミン）である。

反応温度は、特に限定はないが、通常-50乃至50℃であり、好適には室温である。

反応時間は、使用する原料、試薬、温度等により異なるが、通常、5分から3

0時間であり、好適には、室温で反応した場合、30分である。反応終了後例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。



E法は以下に示される第18工程と19工程によって行う事が出来る。

(第18工程)

本工程は不活性溶剤中で化合物(2)に例えばイミダゾールの存在下にメチルホスホン酸ジクロリドとイミダゾールを反応させてあらかじめ合成したメチルホスホン酸ビスイミダゾリド(22)を化合物(2)と反応させて3'-メチルホスホン酸イミダゾリド(22)を得る工程である。(参考文献:P.S.Miller, M.P.Reddy, A.Murakami K.R.Blake, S.B.Lin and C.H.Agris, *Biochem.*, 25 5092 (1986))

用いられる溶媒としては反応を阻害しないものであれば特に限定はないが好適にはテトラヒドロフランが用いられる。反応温度は-20~100℃で特に限定はないが好適には室温で実施される。反応時間は用いる溶媒や、反応温度によって異なるが、テトラヒドロフラン中で室温で実施した場合は6時間である。

本工程はイミダゾールのかわりにジイソプロピルアミンのような二級アミンを用いて、参考文献(S.Agrawal and J.Goodchild, *Tetrahedron Lett.*, 28 3539 (1987))に従って化合物(2)の3'-メチルホスホン酸ジイソプロピルアミダイト(22')を合成して次の第19工程に使用することも出来る。参考文献[P.Bhan and P.S.Miller, *Bioconjugate chem.*, 1 82 (1990)]

(第19工程)

本工程は第18工程で得られた化合物(22)を前記参考文献に従って合成した、5'末端のジメトキシトリチル基のみを除去し、塩基部分が保護基で保護されたCPGに結合したままのメチルホスホネート型ODN(23)をテトラゾールの存在下に縮合反応を行ないメチルホスホン酸ジエステル結合を形成させ、塩基性条件下でCPGからODNを切離すと同時に塩基部分の保護基を除去して、精製操作を経て最終目的物(24)を得る工程である。本工程に用いられる溶媒としては反応を阻害しないものであれば、特に限定はないが好適にはアセトニトリルが使用される。縮合剤として用いられる試薬としては化合物(22)あるいは(22')のイミダゾール基やジイソプロピルアミノ基にプロトネーションを起させて化合物(23)のような水酸基を有する化合物が存在する際にその水酸

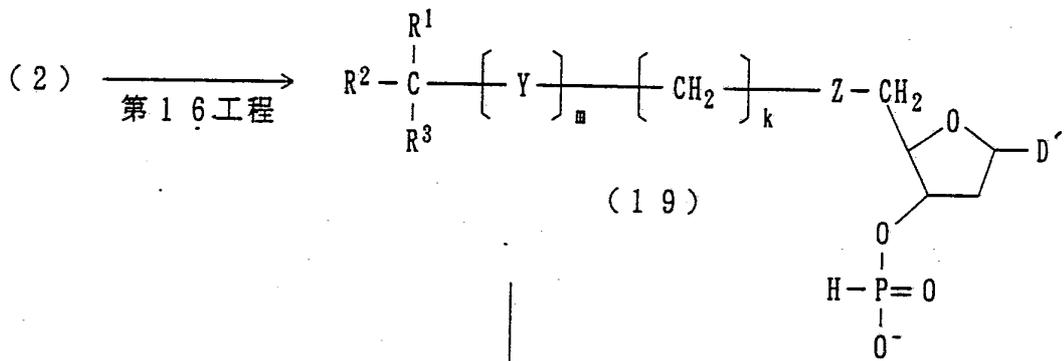
基との間にメチルホスホン酸ジエステル結合を形成させ得るものであれば特に限定はないが好適にはテトラゾールが使用される。

反応温度は、特に限定はないが、通常 $-50$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ であり、好適には室温である。

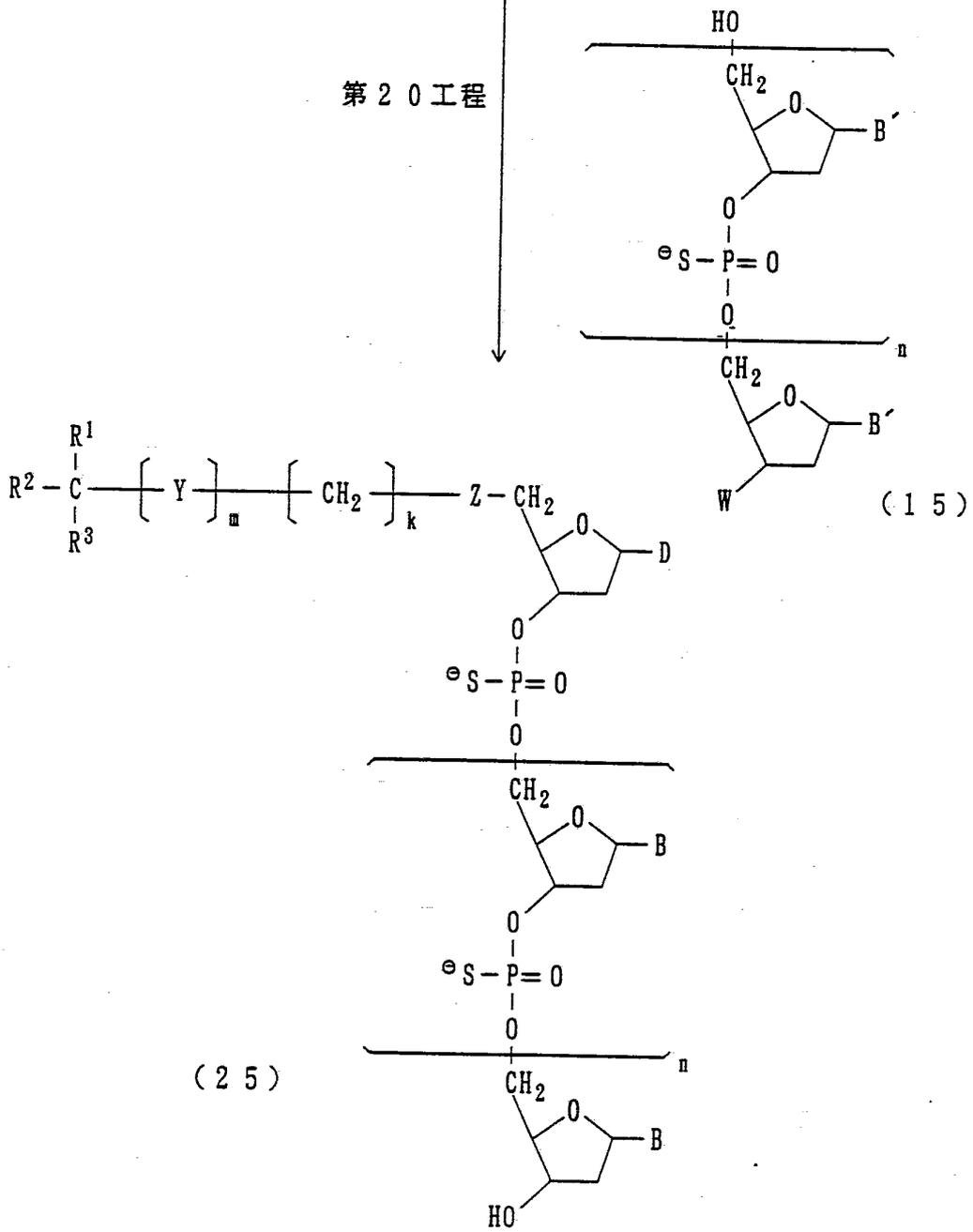
反応時間は、使用する原料、試薬、温度等により異なるが、通常、5分から30時間であり、好適には、室温で反応した場合、30分である。反応終了後例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

F法



第20工程



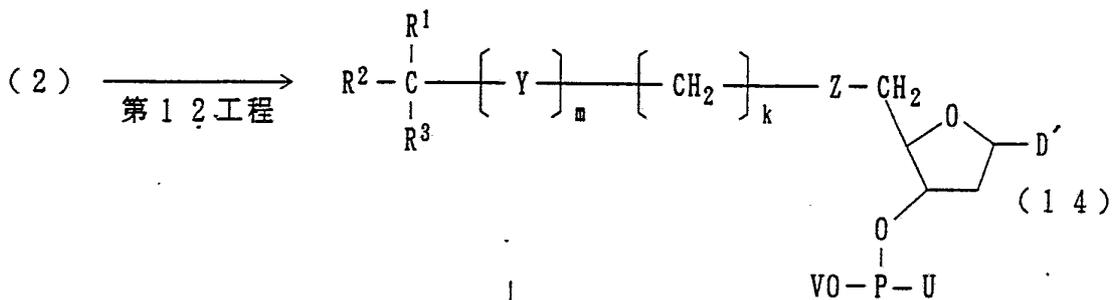
F法は、D法において示された第16工程で得られた化合物(19)とCPGに結合して5'末端のみに遊離の水酸基を有するチオエートODN(15)を反応させる第20工程からなる。

(第20工程)

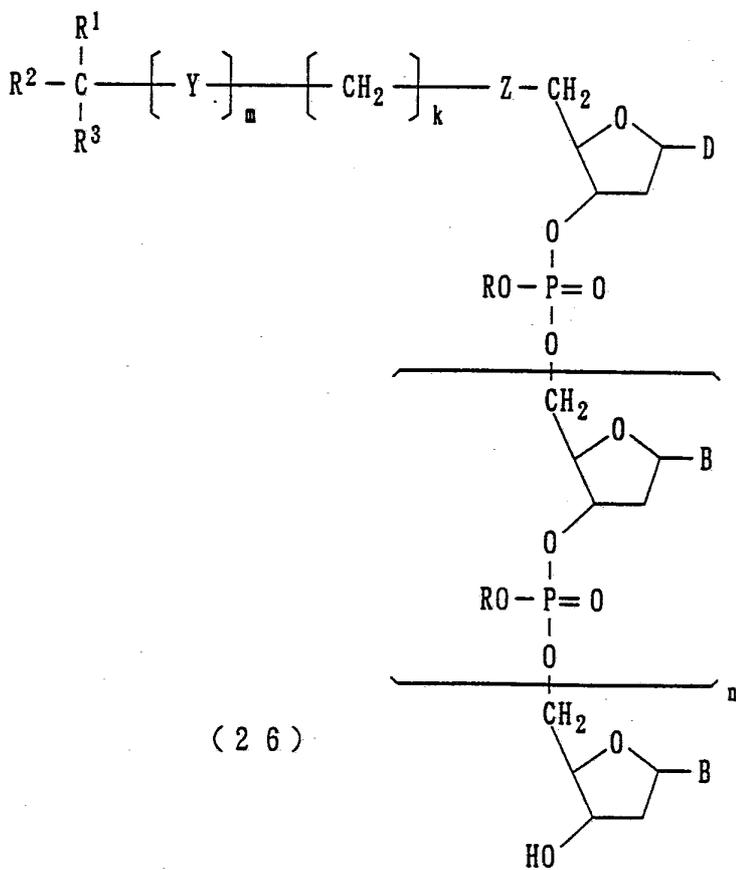
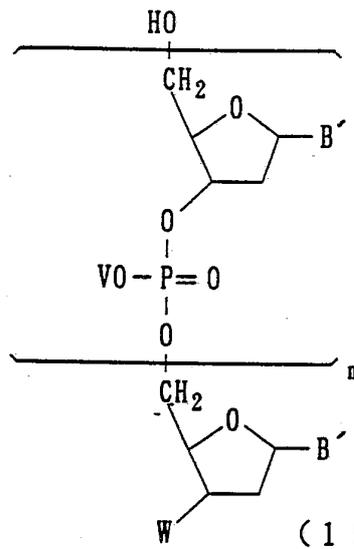
本工程は、例えば参考文献[M. Matsukura, G. Zon, K. Shinozuka, C. A. Stein, H. Mitsuya, J. S. Cohen and S. Broder, *Gene*, 72 343(1988)]に従って第16工程で得られた化合物(19)とDNA合成機上で合成され、5'末端のジメトキシトリチル基を除去し、CPGについたままのチオエートODN(15)をピバロイルクロリドあるいは1-アダマンタンカルボニルクロリドを縮合剤として用いて、D法における第17工程と同様にしてホスホン酸ジエステル結合を形成させた後に反応溶媒としてピリジンを用い、トリエチルアミンの存在下に二硫化炭素に溶かした硫黄を反応させてホスホン酸ジエステル結合をリン酸チオエート結合に変換させた後に塩基性条件下でCPGからODNを切り離すと同時に塩基部分の保護基を除去して、精製操作を経て最終目的物を得る工程である。本工程のチオエート化に用いられる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はしないが、好適にはピリジンが使用され、硫黄の溶剤としては二硫化炭素が使用される。また使用されるアミンとしては特に限定はないがトリエチルアミンのような第三級アミンが好適である。

CPGからのチオエートODNの切離し、及び塩基部分の脱保護はアプライドバイオシステムズ社のModel 381Aのユーザブレチン(1987)に従って実施する事が出来る。

G法

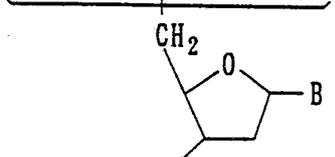
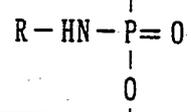
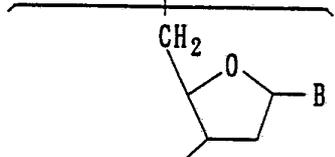
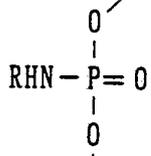
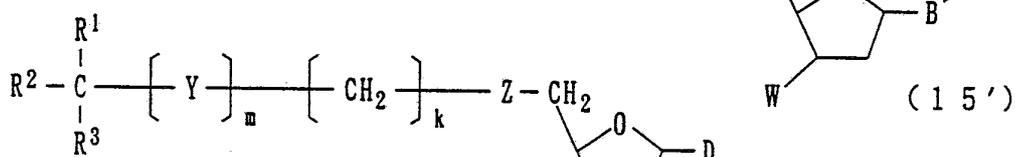
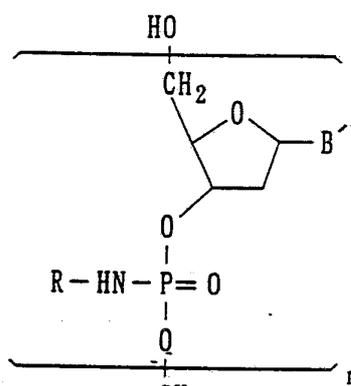
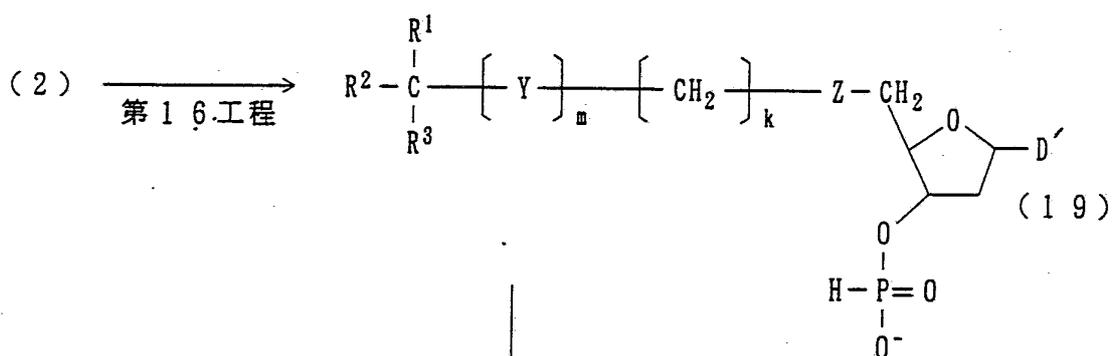


第15工程



G法はB法の第12工程において、用いた亜リン酸化剤である。(13)のうちで、Vがメチル基あるいはシアノエチル基のようなDNA合成機で合成したODNをCPGから切り離す時及び、塩基部分の保護基を除去するための塩基性条件で脱離しないようなアルキル基、例えばエチルプロピル、ブチルのような低級アルキル基である試薬(13)を用いて、第12工程及び第13工程を実施してトリエステルODN誘導体(26)を得る方法である。

H法



(27)

HO

H法はD法の第16工程で合成されたホスホン酸エステル(19)をDNA合成機で参考文献[S. Agrawal, J. Good-child, M. P. Civeira, A. H. Thornton, P. S. Sarin and P. C. Zamecnik, Proc. Natl. Acad. Sci 85 7079 (1988)]に従って合成したCPGに結合したアルキルリン酸アミデートODNの5'位ジメトキシトリチル基を除去して、ピバリン酸クロリドの存在下に、第17工程の縮合反応と同様にし得られた5'末端がホスホン酸ジエステルであるODNを四塩化炭素中で所望のアミンと室温で1.5時間以上反応させた後、ODNをCPGからはずし、塩基部分の保護基を除去するために濃アンモニア水中で55℃5時間半反応させるか又は室温で2日以上処理して化合物(27)を得る方法である。

本発明の前記一般式(1)で示される化合物を有効成分とする抗ウィルス剤又は抗腫瘍剤は、該化合物を薬理上許容される無毒性塩の形で使用することにより調製することができる。

本発明においてウィルス感染症又は腫瘍とは、細胞内在性または外来性のウィルス遺伝子又は腫瘍遺伝子の作用による細胞の変化によって誘引されるあらゆるタイプの疾患を総称するものであり、抗ウィルス剤又は抗腫瘍剤とは、これらの疾患を予防・治療するすべての薬剤をいう。

この薬剤の薬学的調剤は、当該分野で十分に公知な方法で製造される。その投与形態としては、たとえば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等に経口投与、または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下）、点滴剤、座剤等による非経口投与をあげることができる。注射薬、点滴剤の製剤には、生理的食塩水、滅菌水、リンゲル液等の水溶性溶剤、非水溶性溶剤、等張化剤、安定剤、防腐剤、懸濁化剤、緩衝剤、乳化剤等を任意に用いる。これらの各種製剤は、常法にしたがって、主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤などの医薬の製剤技術分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。その使用量は、症状、年齢、体重等によって異なるが、通常、経口投与では、成人に対して一日約10mgないし1000mgであり、一回又は数回にわたって投与することができ、また非経口投与では、1回10mgないし500mgを皮下注射、筋肉注射、または静脈注射によって与えることができる。

以下に、実施例、比較例、試験例、製剤例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

(実施例1) Tr-AGGTGGGTCTGAAAC

(1a) 5'-O-トリチル-N<sup>6</sup>-ベンゾイルアデノシン

N<sup>6</sup>-ベンゾイルアデノシン2.60g(7.31mmol)を50mlの乾燥ピリジンにとかし、これを減圧下留去することによって共沸乾燥した。残渣をあらためて70mlの乾燥ピリジンにとかし、トリチルクロリド2.24g(8.05mmol)を加えて、アルゴンふんい気下、50℃で攪拌した。3.5時間後にさらに2.24gのトリチルクロリドを加え、50℃で6.5時間攪拌した。室温で一夜放置したのちに、500mlの塩化メチレンで希釈し、200mlの飽和NaHCO<sub>3</sub>水で3回洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。乾燥剤をろ過して除き、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を120gのシリカゲ

ルカラム (70-230mesh) に付し、1~3%メタノールを含む塩化メチレンで溶出して2.27gの目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.72 (1H, bs, NH); 8.70 (1H, s, H-8); 8.16 (1H, s, H-2); 8.12-7.84 (2H, m, ortho-H of Bz); 7.62-6.92 (18H, m, Tr and m, p-H of Bz); 6.46 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ , H-1'); 4.84 (1H, bs, OH); 4.73 (1H, bs, H-3'); 4.22 (1H, bs, H-4'), 3.33 (2H, bs, H-5'); 2.84-2.30 (2H, m, H-2')

(2a) 5'-0-トリチル-N<sup>6</sup>-ベンゾイルアデノシン3'-0-(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

5'-0-トリチル-6-N-ベンゾイルアデノシン1.195g (2mmol) を10mlの乾燥ピリジンにとかし、これを減圧下留去することによって共沸乾燥した。残渣をあらためて10mlの乾燥テトラヒドロフランにとかし、ジイソプロピルエチルアミン1.39ml (8mmol) を加えて、アルゴンふんいき下室温で攪拌した。ここに2-シアノエチルN,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト0.892ml (4 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応後、析出物をろ過して除き、溶媒を減圧下留去した。残渣を100mlの酢酸エチルにとかし、50mlの氷冷した10%の $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水で2回洗浄した。有機層を無水 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ で乾燥したのちに乾燥剤をろ過して除き、溶媒を減圧下留去した。残渣を40gのシリカゲルカラム (70-230mesh) に付し、酢酸エチル-塩化メチレン-トリエチルアミン (45:45:10) で目的物を溶出した。溶媒を留去したのちに4mlのトルエンにとかし、200mlのはげしく攪拌したヘキサン中に滴下して得られた沈殿物をろ過して集めた。これを塩化メチレンにとかし、溶媒を留去してアモルファス状の目的物1.04gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.82 (1H, bs, NH); 8.66 (1H, s, H-8); 8.18 (1H, s, H-2); 8.12-7.84 (2H, m, ortho-H of Bz); 7.62-7.05 (18H, m, Tr and m, p-H of Bz); 6.48 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ , 1'-H); 7.80 (1H, bs, 3'-H); 4.35 (1H, bs, 4'-H); 3.90-3.20 (6H, m), 3.05-2.23 (4H, m); 1.40-0.95 (12H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ )。

(3) Tr-AGGTGGGTCTGAAAC

5'-0-トリチル-6-N-ベンゾイルアデノシン25mg (30  $\mu\text{mol}$ ) を1mlの乾燥ピリジンにとかし溶媒を減圧下留去することにより共沸乾燥し、残渣を150  $\mu$

1 の乾燥アセトニトリルにとかした。別途に35mgの1H- テトラゾールを1mlの乾燥ピリジンにとかし溶媒を減圧下留去することにより共沸乾燥し、残渣を1mlの乾燥アセトニトリルにとかした。このうち180  $\mu$ l を前述の5'-O-トリチル-6-N-ベンゾイルアデノシンのアセトニトリル溶液に加え、この混合液を、あらかじめ自動DNA合成機を用いて調整した5'側からGGTGGGTCTGAAACの配列をもち、5'末端に遊離の水酸基をもつDNA誘導体を担持した固相担体(1  $\mu$ molスケール)に加えた。不均一系の混合物を10分間攪拌したのちに、ろ過によって固体を集め、これをアセトニトリルとピリジンで洗浄した。ここに、あらかじめ調整した0.1Mのジメチルアミノピリジンを含む、無水酢酸-ピリジン(1:9, v/v)溶液1mlをくわえ1分間攪拌した。ろ過によって固体を集め、これをピリジンと塩化メチレンで洗浄したのちに、あらかじめ調整した0.1Mのよう素をふくむテトラヒドロフラン-ルチジン-水(2:2:1, v/v/v)溶液1mlを加え、1分間攪拌した。ろ過によって固体を集め、これをピリジンと塩化メチレンで洗浄し、減圧下乾燥させたのちに20mlの濃アンモニア水を加えて室温で1日、さらに50°Cで5時間攪拌した。ろ過により固体を除き、ろ液を減圧下濃縮して、アンモニアを除き、10mlのジエチルエーテルで3回洗浄したのちに、得られる水溶液を凍結乾燥した。残渣をあらためて5mlの水にとかし、これを分取用の逆相HPLC(Inertsil PR EP-ODS 20 x 250 mm, 0.1M NH<sub>4</sub>OAc(pH 7.0), 0-50 %CH<sub>3</sub>CN/50min :linear gradient)に数回に分けて付し、28.5分に溶出される主ピークを分取した。これをSep pakに付し、20mlの水で洗浄したのちに10mlのメタノール-水(1:1, v/v)で溶出することにより脱塩し、28 OD(260 nm) (約1mg)の目的物Tr-AGGTGGGTCTGAAACを得た。

得られた目的物(Tr-AGGTGGGTCTGAAAC)を高速液体クロマトグラフィーに供し、単一のピークであることを確認した。

以下に条件を記す。

流速：1 ml/分

カラム：Inertsil ODS 2 4.6 x 150mm

溶媒：0.1M NH<sub>4</sub>OAc (pH 7)

グラジェンド : 0 → 40% CH<sub>3</sub>CN/40min (直線) 保持時間 : 29.1min

UV: max. 256nm, min. 229nm (solv: H<sub>2</sub>O)

(実施例 2)

ジメトキシ-Tr-TCGGGGTTGGGAGGT

ジメトキシ (以下「Dm」という) -Tr- TCGGGGTTGGGAGGT は、アプライドバイオシステムズ (Applied Biosystems Inc.) 社のホスホロアミダイト法によるモデル 394 型を用いて、同社の使用マニュアルに従い合成した。化合物の精製は、分取用 C18 逆相 HPLC にて行った。

本化合物の分析条件での挙動は以下のとおりであった。

使用カラム ASAHI PAC ODP-50

流速 1ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸 (pH 7.0) アセトニトリル 15~30% / 1

8分

保持時間 14.9分

(実施例 3)

Dm-Tr-TGGGAGGTGGGTCTG は実施例 2 の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム ASAHI PAC ODP-50

流速 1ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸 (pH 7.0) アセトニトリル 15~30% / 1

8分

保持時間 15.4分

(実施例 4)

Dm-Tr-TTGGGAGGTGGGTCT は実施例 2 の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム ASAHI PAC ODP-50

流速 1ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸 (pH 7.0) アセトニトリル 15~30% / 1

8分

保持時間 15.4分

(実施例5)

Dm-Tr-AGGTGGGTCTGAAAC は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム ASAHI PAC ODP-50

流速 1ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸 (pH 7.0) アセトニトリル15~30%/1

8分

保持時間 13.2分

(実施例6)

Dm-Tr-ATACTCAGTCATTTTTAGCAG は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム ASAHI PAC ODP-50

流速 1ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸 (pH 7.0) アセトニトリル20~40%/2

0分

保持時間 14.3分

(実施例7)

Dm-Tr-GTGCCGGGGTCTTCGGGC は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム Senshu pak VP-304-4251

流速 5ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸 (pH 7.0) アセトニトリル18~30%/1

5分

保持時間 10.8分

(実施例8)

Dm-Tr-TGGGTCTGAAACGAT は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相

液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム Senshu pak VP-304-4251

流速 5ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸(pH 7.0) アセトニトリル18~30%/1

5分

保持時間 11.2分

(実施例9)

Dm-Tr-TAGGTGGGTCTGAAA は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム Senshu pak VP-304-4251

流速 5ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸(pH 7.0) アセトニトリル18~30%/1

5分

保持時間 12.5分

(実施例10)

Dm-Tr-GGTGGGTCTGAAACG は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム COSMOSIL 5C18-AR (20 mm × 250 mm)

流速 5ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸(pH 7.0) アセトニトリル20~45%/1

5分

保持時間 11.2分

(実施例11)

Dm-Tr-GGTGGGTTCCTTGA は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム COSMOSIL 5C18-AR (20 mm × 250 mm)

流速 5ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸(pH 7.0) アセトニトリル20~45%/1

5分

保持時間 10.8分

(実施例12)

Dm-Tr-GGAGGTGGGTCTGAA は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム COSMOSIL 5C18-AR (20 mm × 250 mm)

流速 9ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸(pH 7.0) アセトニトリル20~45%/1

5分

保持時間 11.2分

(実施例13)

Dm-Tr-GGGAGGTGGGTCTGA は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム Senshu pak VP-304-4251

流速 5ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸(pH 7.0) アセトニトリル18~30%/1

5分

保持時間 10.9分

(実施例14)

Dm-Tr-GTTGGGAGGTGGGTC は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム Senshu pak VP-304-4251

流速 5ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸(pH 7.0) アセトニトリル18~30%/1

5分

保持時間 11.5分

(実施例15)

Dm-Tr-GGGTGGGAGGTGGG は実施例2の方法に従って得られた。本化合物の逆相

液体クマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった。

使用カラム Senshu pak VP-304-4251

流速 5ml/分

溶媒 0.1M トリエチルアミン-酢酸(pH 7.0) アセトニトリル18~30%/1

5分

保持時間 12.7分

(実施例 16) 5'-O-ベンジルODN-14(16c)

ただし、ODN-14は5'末端からTGGGAGGTGGGTCTGの配列を持つDNAのEt<sub>3</sub>N塩を表わす。

5'-O-ベンジルチミジン(16a)

3'-O-[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]チミジンをCan. J. Chem., 56, 2768 (1978) に記載と同様にして合成した。3'-O-[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]チミジン 713mg (2mmol) を4mLのテトラヒドロフランにとかし、アルゴン雰囲気下で175mg (4mmol) の55%NaHを加えて、60°Cで2時間攪拌した。室温にもどしたのちに、0.238mL (2mmol) の臭化ベンジルを1mLのテトラヒドロフランにとかしたものを滴下し、NaI 149.9mg (1mmol) を加え、室温で攪拌した。21時間後に減圧下溶媒を留去し、残渣を50mLの酢酸エチルにとかし、50mLの0.1N HClで2回洗浄したのちに無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去したのちに、残渣を30g (70-230mesh) のシリカゲルカラムにアプライし、1%メタノール-塩化メチレンで溶出することにより、592mgの3'-O-[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]-5'-O-(ベンジル)チミジンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 9.99 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.38-7.26 (5H, m), 6.35 (1H, t, J=5.94Hz), 4.58 (2H, s), 4.47 (1H, m), 3.98 (1H, bs), 3.85-3.60 (2H, m), 2.32-2.08 (2H, m, H2'), 1.60 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.88 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 0.07 (6H, s, CH<sub>3</sub>-Si)

つぎに、上記の化合物全量を2.64mLのテトラヒドロフランにとかし、テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(1M)を2.64mL加えて室温で攪拌した。30分後に溶媒を減圧下留去し、50mLの酢酸エチルにとかして、50mLの飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥したのちに、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を30g (230-400mesh) のシリカゲルカラムにアプライして2-3%メタノール-塩化メチレンで溶出することにより、392mgの16aを結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm : 7.59 (1H, s, H6), 7.35-7.22 (5H, m, Ph

), 6.42 (1H, t, H1', J=6.59Hz), 4.56 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>), 4.51 (1H, bs, H3'), 4.13 (1H, bs, H4'), 3.80-3.65 (2H, m, H5'), 2.42-2.12 (2H, m, H2'), 1.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>)

5'-O-ベンジルチミジン-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 (16b)

166 mg (0.5 mmol) の16a をピリジンで3回共沸して乾燥したのちに2.5 mLのテトラヒドロフランにとかし、0.348 mL (2 mmol) のジイソプロピルエチルアミンと0.223 mL (1 mmol) の2-シアノエチル N, N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイトを加え、アルゴン雰囲気下室温で攪拌した。30分後に沈澱をろ過して除き、溶媒を減圧下留去した。残渣を50 mLの酢酸エチルにとかし、氷冷した50 mLの10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水で2回洗浄してから無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去したのちに、残渣を30 g (70-230 mesh) のシリカゲルカラムにアプライし、塩化メチレン：酢酸エチル：トリエチルアミン (45 : 45 : 10, v/v/v) で溶出することにより、271 mgの16b を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm : 7.59, 7.56 (1H, 2s, H6), 7.38-7.26 (5 H, m, Ph), 6.40 (1H, t, H1', J=7.32Hz), 4.68-4.55 (1H, m, H3'), 4.60, 4.59 (2H, 2s, PhCH<sub>2</sub>), 4.24, 4.18 (1H, 2m, H4'), 3.90-3.55 (6H, m, H5', POCH<sub>2</sub>, PNCH), 2.65, 2.58 (2 H, 2t, CH<sub>2</sub>CN), 2.52-2.15 (2H, m, H2'), 1.63 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.18 (12H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)

5'-O-ベンジル ODN- 12 (16c)

5' 末端よりGGGAGGTGGGTCTGの配列をもち、均一孔径のガラス (CPG) 上に構築された完全に保護されたオリゴデオキシヌクレオチド誘導体は、自動合成機 (Cyclone™Plus) により合成されたものを日本ミリポアリミテッド・ミリジェン/バイオサーチより購入した。

上述の化合物135 mg (約5 μmol) を2 mLの3%ジクロロ酢酸-塩化メチレン溶液に1分間浸したのちに、ガラスフィルターでろ過してCPG ビーズを集め、塩化メチレンで洗浄した。このCPG ビーズをピリジンで共沸することにより乾燥した。

別途に、80 mg (0.15 mmol) の16b をピリジンで共沸して乾燥し、0.75 mLのアセトニトリルにとかした溶液に、あらかじめ42 mgの1H-テトラゾー

ルをピリジンで共沸して乾燥し、1.2 mLのアセトニトリルにとかした溶液の中から0.9 mLを加え、得られた溶液を上述の乾燥したCPG ビーズに加えてアルゴン雰囲気下室温で攪拌した。30分後にガラスフィルターでろ過してCPG ビーズを集め、ピリジンで洗浄した。得られたCPG ビーズに5%無水酢酸、5%2,6-ルチジン、3%N-メチルイミダゾールを含むテトラヒドロフラン溶液2 mLを加え、室温で攪拌した。1分後にガラスフィルターでろ過してCPG ビーズを集め、ピリジンで洗浄した。得られたCPG ビーズに0.1 Mヨウ素を含むテトラヒドロフラン-ピリジン-水(40:20:1)溶液2 mLを加え、室温で攪拌した。1分後にガラスフィルターでろ過してCPG ビーズを集め、ピリジンと塩化メチレンで洗浄してから減圧下に乾燥した。得られたCPG ビーズに約10 mLの濃アンモニア水を加えて室温で一夜、50°Cで3時間攪拌した。反応後にCPG ビーズをろ過により除き、10 mLの水で2回洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて30 mLのジエチルエーテルで3回洗浄したのちに、減圧下にアンモニアとジエチルエーテルを除き、得られた水溶液を凍結乾燥した。残渣を約5 mLの0.1 M酢酸トリエチルアミン水溶液(TEAA) (pH 7.3)にとかし、不溶物を0.45ミクロンのミリポアフィルターで除いた。得られた溶液を逆相HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0×250mm; 0.1M TEAA, pH 7.3; 10-40% CH<sub>3</sub>CN/30min, linear gradient; 9 mL/min; 254 nm) に3回に分けてアプライし、14.1 min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50 mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の16c を1260D(260 nm) 得た。

UV max : 256 nm

(実施例17) 5'-O-ベンツヒドリル ODN-12 (17c)

5'-O-ベンツヒドリルチミジン (17a)

3'-O-[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]チミジン 1.426 g (4 mmol) を8 mLのテトラヒドロフランにとかし、アルゴン雰囲気下で350 mgの55% NaHを加えて、60°Cで2時間攪拌した。室温にもどしたのちに、Ph<sub>2</sub>CHBr 988 mg (4 mmol) を2 mLのテトラヒドロフランにとかしたものを滴下し、NaI 300 mg (2 mmol) を加えて室温で攪拌した。17時間後に減圧下溶媒を留去

し、残渣を50mLの酢酸エチルにとかし、50mLの飽和食塩水で2回洗浄したのちに無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去したのちに、残渣を4mLのテトラヒドロフランにとかし、テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(1M)を4mL加えて室温で攪拌した。2時間後に減圧下溶媒を留去し、残渣を50mLの酢酸エチルにとかして、50mLの飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのちに、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を60g(230-400mesh)のシリカゲルカラムにアプライして1~2.5%メタノール-塩化メチレンで溶出することにより、377.7mg(23%)の17aを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm : 9.85 (1H, bs, NH), 7.56 (1H, s, H6), 7.38-7.20 (10H, m, Ph), 6.45 (1H, t, H1', J=6.92Hz), 5.40 (1H, s,  $\text{Ph}_2\text{CH}$ ), 4.62-4.58 (1H, m, H3'), 4.17-4.15 (1H, m, H4'), 3.75-3.58 (2H, m, H5'), 2.47-2.22 (2H, m, H2'), 1.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )

5'-O-ベンツヒドリルチミジン-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 (17b)

化合物17a 204.2mg(0.5mmol)を用いて実施例16と同様の方法により213.4mg(70%)の17bを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm : 7.55, 7.51 (1H, 2s, H6), 7.43-7.22 (10H, m, Ph), 6.48-6.42 (1H, m, H1'), 5.44, 5.42 (1H, 2s,  $\text{Ph}_2\text{CH}$ ), 4.73-4.64 (1H, m, H3'), 4.25, 4.19 (1H, 2bs, H4'), 3.90-3.55 (6H, m, H5',  $\text{POCH}_2$ ,  $\text{PNCH}$ ), 2.68-2.24 (4H, m, H2',  $\text{NCCH}_2$ ), 1.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.30-1.10 (12H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ )

5'-O-ベンツヒドリル ODN-12 (17c)

化合物17b 91mg(0.15mmol)を用いて実施例16と同様の方法により合成した。精製においては、逆相 HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0 x 250mm ; 0.1 M TEAA, pH 7.3 ; 0-40%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /40min, linear gradient ; 9mL/min ; 254nm) に3回にわけてアプライし、29.2minに溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の17cを1300D(260nm)得た。

UV max : 256 nm

(実施例 18) 5'-O-トリチル ODN-12 (18c)

5'-O-トリチルチミジン-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 (18b)

5'-O-トリチルチミジン (18a) を J. Am. Chem. Soc., 80, 6212 (1958) に記載と同様にして合成した。化合物 18a 969 mg (2 mmol) を用いて実施例 16 と同様の方法により 1.35 g (98%) の 18b を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm : 7.62, 7.57 (1H, 2s, H6), 7.46-7.20 (1.5H, m, Ph), 6.46-6.37 (1H, m, H1'), 4.68 (1H, bs, H3'), 4.19 and 4.15 (1H, 2bs, H4'), 3.90-3.30 (6H, m, H5', POCH<sub>2</sub>, PNCH), 2.63-2.28 (4H, m, H2', NCCH<sub>2</sub>), 1.47 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.23-1.00 (12H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)

5'-O-トリチル ODN-12 (18c)

化合物 18b 308 mg (0.45 mmol) を用いて 15 μmol のスケールで実施例 16 と同様の方法により合成した。精製においては、逆相 HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0 × 250 mm; 0.1 M TEAA, pH 7.3; 20-50% CH<sub>3</sub>CN/20 min, linear gradient; 9 mL/min; 254 nm) に 10 回に分けてアプライし、12.6 min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50 mL の水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の 18c を 4640 D (260 nm) 得た。

UV max : 256 nm

(実施例 19) 5'-O-(4-メトキシトリチル) ODN-12 (19c)

5'-O-(4-メトキシトリチル) チミジン-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 (19b)

5'-O-(4-メトキシトリチル) チミジン (19a) を J. Am. Chem. Soc., 85 3821 (1963) に記載と同様にして合成した。化合物 19a 257.3 mg (0.5 mmol) を用いて実施例 16 と同様の方法により 261.9 mg (73%) の 19b を得た。<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm : 7.64, 7.59 (1H, 2s, H6), 7.46-7.20, 6.88-6.82 (14H, m, Ph), 6.46-6.39 (1H, m, H1'), 4.73-4.62 (1H, m, H3'), 4.19, 4.15

(1H, 2bs, H4'), 3.90- 3.30 (6H, m, H5', POCH<sub>2</sub>, PNCH), 3.78 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 2.66-2.29 (4H, m, H2', NCCH<sub>2</sub>), 1.46 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.17 (12H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=7.26Hz).

5' - O - (4-メトキシトリチル) ODN-12 (19c)

化合物19b 107mg (0.15mmol) を用いて実施例16と同様の方法により合成した。精製においては、逆相 HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0×250mm ; 0.1 MTEAA, pH 7.3 ; 20-50 % CH<sub>3</sub>CN/30min, linear gradient ; 9mL/min ; 254nm) に3回に分けてアプライし、14.4min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の19c を910D (260nm) 得た。

UV max : 256nm

(実施例20) 5' - O - (3, 5-ジベンジルオキシ) ベンジルODN - 12 (20c)

5' - O - (3, 5-ジベンジルオキシ) ベンジルチミジン (20a)

3, 5- (ジベンジルオキシ) ベンジルブロミドをChem. Ber., 102 2887 (1969) に記載と同様の方法で合成した。3' - O - [(1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル] チミジン 713mg (2mmol) と3, 5- (ジベンジルオキシ) ベンジルブロミド 767mg (2mmol) を用いて実施例17と同様にして、258.5mg (23%) の20a を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm : 7.87 (1H, s, NH), 7.52 (1H, s, H6), 7.43-7.27, 6.59-6.52 (13H, m, Ph), 6.37 (1H, t, H1', J=6.75Hz), 5.03 (4H, s, PhCH<sub>2</sub>), 4.51 (2H, d, PhCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, J=3.30Hz), 4.50-4.44 (1H, m, H3'), 4.06-4.03 (1H, m, H4'), 3.77-3.63 (2H, m, H5'), 2.32-2.12 (2H, m, H2'), 1.67 (3H, s, CH<sub>3</sub>)

5' - O - (3, 5-ジベンジルオキシ) ベンジルチミジン-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 (20b)

化合物20a 258.5mg (0.475mmol) を用いて実施例17と同様の方法により307.7mg (87%) の20b を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm : 7.56, 7.53 (1H, 2s, H6), 7.42-7.28, 6.56 (13H, m, Ph), 6.40 (1H, t, H1', J=6.60Hz), 5.02 (4H, s, PhCH<sub>2</sub>), 4.67-4.58 (1H, m, H

3'), 4.53, 4.51 (2H, 2s, PhCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4.23, 4.17 (1H, 2bs, H4'), 3.90-3.52 (6H, m, H5', POCH<sub>2</sub>, PNCH), 2.68-2.53 (2H, m, NCCH<sub>2</sub>), 2.49-2.12 (2H, m, H2'), 1.65 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.18 (12H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=5.94Hz)

5'-O-(3, 5-ジベンジルオキシ) ベンジル ODN - 12 (20c)

化合物20b 112mg (0.15mmol) を用いて実施例17と同様の方法により合成した。精製においては、逆相 HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0×250mm ; 0.1MTEAA, pH7.3 ; 20-50 % CH<sub>3</sub>CN/30min, linear gradient ; 9mL/min ; 254nm) に3回に分けてアプライし、15.7min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の20c を850D (260nm) 得た。

UV max : 256nm

(実施例19) 5'-O-[3, 5-ビス {3, 5-(ジベンジルオキシ) ベンジルオキシ} ベンジル] ODN - 12 (21c)

5'-O-[3, 5-ビス {3, 5-(ジベンジルオキシ) ベンジルオキシ} ベンジル] チミジン (21a)

3, 5-ビス {3, 5-(ジベンジルオキシ) ベンジルオキシ} ベンジルプロミドをChem. Ber., 102, 2887 (1969) に記載と同様の方法で合成した。3'-O-[(1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル] チミジン 713mg (2mmol) と3, 5-ビス {3, 5-(ジベンジルオキシ) ベンジルオキシ} ベンジルプロミド 1.61g (2mmol) を用いて実施例17と同様にして、381mg (20%) の21a を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm : 7.86 (1H, s, NH), 7.52 (1H, s, H6), 7.45-7.28, 6.68-6.50 (29H, m, Ph), 6.35 (1H, t, H1', J=8.10Hz), 5.03 (8H, s, PhCH<sub>2</sub>), 4.98 (4H, s, PhCH<sub>2</sub>), 4.50 (2H, dd, PhCH<sub>2</sub>), 4.42-4.38 (1H, m, H3'), 4.03-3.98 (1H, m, H4'), 3.73-3.59 (2H, m, H5'), 2.30-2.09 (2H, m, H2'), 1.70 (3H, s, CH<sub>3</sub>)

5'-O-[3, 5-ビス {3, 5-(ジベンジルオキシ) ベンジルオキシ} ベンジル] チミジン-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 (21b)

化合物21a 242 mg (0.25 mmol) を用いて実施例18と同様の方法により146 mg (50%) の21bを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm : 7.56, 7.53 (1H, 2s, H6), 7.45-7.28, 6.66, 6.58-6.52 (29H, m, Ph), 5.01 (8H, s,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.95 (4H, s,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.66-4.57 (1H, m, H3'), 4.52, 4.51 (2H, 2s,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.22, 4.16 (1H, 2bs, H4'), 3.83-3.34 (6H, m, H5',  $\text{POCH}_2$ ,  $\text{PNCH}$ ), 2.69-1.77 (4H, m, H2',  $\text{NCCCH}_2$ ), 1.66 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.30-1.08 (12H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ )

5'-O-[3,5-ビス{3,5-(ジベンジルオキシ)ベンジルオキシ}ベンジル] ODN - 12 (21c)

化合物21b 146 mg (0.125 mmol) を用いて実施例18と同様の方法により合成した。精製においては、逆相HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0×250mm; 0.1M TEAA, pH7.3; 20-70%  $\text{CH}_3\text{CN}/50\text{min}$ , linear gradient; 9 mL/min; 254 nm) に2回に分けてアプライし、36.6 min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50 mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の21c を590D (260 nm) 得た。

UVmax : 256 nm

(実施例22) 5'-O-(2-ナフチルメチル) ODN - 12 (22c)

5'-O-(2-ナフチルメチル) チミジン (22a)

3'-O-[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル] チミジン 480.5 mg (1.35 mmol) と2-ブロモメチルナフタレン 298 mg (1.35 mmol) を用いて実施例17と同様にして、179.5 mg (35%) の22a を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS)  $\delta$  ppm : 7.88-7.77, 7.53-7.43 (7H, m, naphthyl), 7.61 (1H, s, H6), 6.35 (1H, t, H1', J=6.60 Hz), 4.76 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.52-4.47 (1H, m, H3'), 4.11-4.09 (1H, m, H4'), 3.89-3.71 (2H, m, H5'), 2.38-2.14 (2H, m, H2'), 1.54 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )

5'-O-(2-ナフチルメチル) チミジン-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 (22b)

化合物22b 179.5 mg (0.47 mmol) を用いて実施例16と同様の方法により

165 mg (60%) の22b を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm : 7.88-7.77 and 7.52-7.42 (7H, m, naphthyl), 7.60, 7.57 (1H, 2s, H6), 6.40 (1H, t, H1', J=5.94 Hz), 4.81-4.71 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.67-4.58 (1H, m, H3'), 4.24, 4.18 (1H, 2bs, H4'), 3.90-3.50 (6H, m, H5',  $\text{POCH}_2$ ,  $\text{PNCH}$ ), 2.68-2.15 (4H, m, H2',  $\text{NCCH}_2$ ), 1.58, 1.56 (3H, 2s,  $\text{CH}_3$ ), 1.17 (12H, d,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ , J=6.60 Hz)

5'-O-(2-ナフチルメチル) ODN - 12 (22c)

化合物22b 87 mg (0.15 mmol) を用いて実施例16と同様の方法により合成した。精製においては、逆相HPLC (Inersil PREP-ODS, 20.0×250 mm ; 0.1 M TEAA, pH7.3; 10-40%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /30min, linear gradient; 9 mL/min ; 254 nm) に2回に分けてアプライし、17.6 min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50 mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の22c を141.60D (260 nm) 得た。

UV max : 256 nm

(実施例23) 5'-ベンジルチオ-5'-デオキシODN - 12 (23c)

5'-ベンジルチオ-5'-デオキシチミジン (23a)

5'-デオキシ-5'-メルカプトチミジン (775 mg, 3.0 mmol) をアセトン (20 ml) に溶かし、ベンジルブロミド (564 mg, 3.3 mmol) および炭酸ナトリウム (660 mg, 6.6 mmol) を加えて湿気を断って室温で17時間攪拌した。不溶性の塩を濾去後、減圧下に溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン (40 ml) に溶かし、水20 mlで2回洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去してカラメル状残渣を得た。これをエタノール10 mlに溶かし、冷蔵庫に一夜放置し、白色プリズム状結晶として451 mgの目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 11.28 (1H, s, NH), 7.46 (1H, s, H6), 7.46-7.21 (5H, m, Ph), 6.16 (1H, t, J=6.8, 7.3 Hz, H1'), 5.32 (1H, d, 4.4 Hz, OH), 4.15 (1H, m, H3'), 3.83 (1H, m, H4'), 3.78 (2H, s,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.78-2.59 (2H, m, H5'), 2.25-2.00 (2H, m, H2'), 1.77 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )

5'-ベンジルチオ-5'-デオキシチミジン-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(23b)

化合物23a 174mg (0.5mmol) を用いて実施例16と同様の方法により262mg (95%) の23b を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm : 7.37(1H, s, H6), 7.34-7.20(5H, m, Ph), 6.32-6.25(1H, m, H1'), 4.49-4.38(1H, m, H3'), 4.18-4.08(1H, m, H4'), 3.90-3.50(6H, m,  $\text{PhCH}_2$ ,  $\text{POCH}_2$ ,  $\text{PNCH}$ ), 2.87-2.68(2H, m, H5'), 2.67-2.56(2H, m,  $\text{NCC H}_2$ ), 2.55-2.12(2H, m, H2'), 1.91(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.20-1.15(12H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ )

5'-ベンジルチオ-5'-デオキシODN-12(23c)

化合物23b 82mg (0.15mmol) を用いて実施例16と同様の方法により合成した。精製においては、逆相HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0 × 250mm; 0.1M TEAA, pH 7.3; 0-40%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /40min, linear gradient; 9mL/min; 254nm) に3回に分けてアプライし、25.8min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の23c を460D (260nm) 得た。

UV max : 256nm

(実施例24) 5'-ジフェニルメチルチオ-5'-デオキシODN-12(24c)

5'-ジフェニルメチルチオ-5'-デオキシチミジン(24a)

5'-デオキシ-5'-メルカプトチミジン (516mg, 2.0mmol) をアセトン (30ml) に溶かし、ジフェニルメチルブロミド (741mg, 3.0mmol) 及び炭酸ナトリウム (1.0g) を加えて湿気を断って5時間還流した。TLC (10%のメタノールを含む塩化メチレンを展開剤として使用) で出発物質がなくなった事を確かめてから不溶物を濾去した。減圧下に溶媒を留去し、残渣を少量の塩化メチレンに溶かし、シリカゲルカラムにアプライし、5%のメタノールを含む塩化メチレンで流出させて精製し、主ピークを集めて濃縮乾固して得られた残渣をエタノールから結晶化し、無色粉末状結晶として、目的物334mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 11.28(1H, s, NH), 7.47-7.20(11H, m, H

6, Bzh-ph), 6.15 (1H, t, J=6.8Hz, H1'), 5.37-5.32 (2H, m, OH, Ph<sub>2</sub>CH), 4.16-4.12 (1H, m, H3'), 3.85-3.79 (1H, m, H4'), 2.71-2.50 (2H, m, H5'), 2.21-2.00 (2H, m, H2'), 1.79 (3H, s, CH<sub>3</sub>)

5'-ジフェニルメチルチオ-5'-デオキシチミジン-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 (24b)

化合物 24a 212mg (0.5mmol) を用いて実施例 16 と同様の方法により 253.7mg (81%) の 24b を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm : 7.47-7.17 (11H, m, Ph, H6), 6.35-6.27 (1H, m, H1'), 5.29, 5.27 (1H, 2s, Ph<sub>2</sub>CH), 4.50-4.40 (1H, m, H3'), 4.19-4.10 (1H, m, H4'), 3.92-3.50 (4H, m, POCH<sub>2</sub>, PNCH), 2.80-2.10 (6H, m, H2', H5', NCCH<sub>2</sub>), 1.77 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.20-1.15 (12H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)

5'-ジフェニルメチルチオ-5'-デオキシODN - 1.2 (24c)

化合物 24b 94mg (0.15mmol) を用いて実施例 16 と同様の方法により合成した。精製においては、逆相HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0 × 250mm; 0.1 MTEAA, pH7.3; 0-50% CH<sub>3</sub>CN/50min, linear gradient; 9mL/min, 254nm) に3回に分けてアプライし、30.3min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の24c を730D (260nm) 得た。

UV max : 256nm

(実施例 25) 5'-トリフェニルメチルチオ-5'-デオキシODN-12 (25c)

5'-トリフェニルメチルチオ-5'-デオキシチミジン (25a)

5'-デオキシ-5'-メルカプトチミジン (775mg, 3.0mmol) を乾燥ピリジン (20ml) に溶かし、トリチルクロリド (920mg, 3.3mmol) に溶かし、50℃で2時間攪拌した。水 (1ml) を加えて室温で15分間攪拌後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を塩化メチレン (50ml) に溶かし、飽和食塩水、0.2N HCl、飽和食塩水各40mlで洗い、各水層を塩化メチレン20mlで順次洗い、有機層を合せて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮乾固して黄白色の残渣を得た。この残渣を少量の塩化メチレンに溶かし、塩化メチレンでつめ

たシリカゲルカラムクロマトにアプライし、シクロヘキサンと酢酸エチル 2 : 1 の混合溶媒で流出させ、主ピークを集めて濃縮乾固し、TLC (5%のメタノールを含む塩化メチレンを展開剤として使用) で単一スポットを与えるカラメル状物質として目的物 437mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 11.28 (1H, s, NH), 7.40-7.20 (16H, m, H6, Ph $_3$ C), 6.07 (1H, dd, J=6.84, 7.32Hz, H1'), 5.26 (1H, d, J=4.40Hz, OH), 3.99-3.94 (1H, m, H3'), 3.60-3.55 (1H, m, H4'), 2.50-2.30 (2H, m, H5'), 2.18-1.94 (2H, m, H2'), 1.75 (3H, s, CH $_3$ )

5'-トリフェニルメチルチオ-5'-デオキシチミジン-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(25b)

化合物25a 250mg (0.5mmol) を用いて実施例16と同様の方法により231mg (66%) の25b を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, CDCl $_3$ , TMS)  $\delta$  ppm : 7.48-7.15 (16H, m, H6, Ph $_3$ C), 6.27-6.17 (1H, m, H1'), 4.22-4.19 (1H, m, H3'), 4.06, 4.00 (1H, 2bs, H4'), 3.85-3.40 (4H, m, POCH $_2$ , PNCH), 2.67-1.95 (6H, m, H2', H5', NCCH $_2$ ), 1.83 (3H, s, CH $_3$ ), 1.20-1.10 (12H, m, (CH $_3$ ) $_2$ CH)

5'-トリフェニルメチルチオ-5'-デオキシODN-12(25c)

化合物25b 42mg (0.06mmol) を用いて2 $\mu$ mol のスケールで実施例1と同様の方法により合成した。精製においては、逆相HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0 $\times$ 250mm; 0.1M TEAA, pH 7.3; 20-50% CH $_3$ CN/20min, linear gradient; 9mL/min; 254nm) に2回に分けてアプライし、13.1min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の25c を380D (260nm) 得た。

UV max : 256nm

(実施例26) 5'-ヘキサデシルチオ-5'-デオキシODN-12(26c)

5'-ヘキサデシルチオ-5'-デオキシチミジン(26a)

5'-デオキシ-5'-メルカプトチミジン (258mg, 1mmol) をアセトン (20ml) に溶かし、ヘキサデシルブロミド (457mg, 1.5mmol) と炭酸ナ

トリウム (500mg) を加えて3時間湿気を断って還流した。

不溶物をろ去し、減圧下に溶媒を留去した。残渣を少量の塩化メチレンに溶かし、塩化メチレンでつめたシリカゲルカラムにアプライして、5%のメタノールを含む塩化メチレンで溶出し、主ピークを集めて、溶媒を留去し、無色カラメル状物質として303mgの目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 11.28 (1H, s, NH), 6.16 (1H, dd, J=6.35, 7.82Hz, H1'), 5.31 (1H, d, J=4.40Hz, OH), 4.19-4.12 (1H, m, H3'), 3.84-3.79 (1H, m, H4'), 2.83-2.68 (2H, m, H5'), 2.58-2.47 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.25-2.00 (2H, m, H2'), 1.79 (3H, s, 5CH<sub>3</sub>), 1.57-1.45 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.30-1.23 (26H, s, CH<sub>2</sub>), 0.85 (3H, t, J=6.83Hz, CH<sub>3</sub>)

5'-ヘキサデシルチオ-5'-デオキシチミジン-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 (26b)

化合物26a 241mg (0.5mmol) を用いて実施例16と同様の方法により193mg (56%) の26b を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  ppm : 7.46, 7.41 (1H, 2s, H6), 6.29 (1H, t, H1', J=7.26Hz), 4.55-4.45 (1H, m, H3'), 4.22-4.12 (1H, m, H4'), 3.92-3.54 (4H, m, POCH<sub>2</sub>, PNCH), 2.93-2.17 (6H, m, H2', H5', NCCH<sub>2</sub>), 1.93 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.60 (2H, bs, CH<sub>2</sub>S), 1.26 (30H, s, CH<sub>2</sub>), 1.20 (12H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6.60Hz), 0.88 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7.00Hz)

5'-ヘキサデシルチオ-5'-デオキシODN -12 (26c)

化合物26b 102mg (0.15mmol) を用いて実施例16と同様の方法により合成した。精製においては、逆相HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0 × 250mm; 0.1 MTEAA, pH 7.3; 10-70% CH<sub>3</sub>CN/60min, linear gradient, 9mL/min; 254nm) に3回に分けてアプライし、42.3min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の26c を810D (260nm) 得た。

UV max : 256nm

(実施例27) 5'-(12-トリフェニルメチルオキシドデシルチオ)-5'

-デオキシODN - 12 (27a)

5' - (12-トリフェニルメチルオキシドデシルチオ) - 5' - デオキシチ  
ミジン (31a)

5' - デオキシ - 5' - メルカプトチミジン (516 mg, 2.0 mmol) をアセトン (30 ml) に溶かし、12-ヒドロキシドデシルブロミド (1.06 g, 4 mmol) と炭酸ナトリウム (2 g) を加えて湿気を断って3時間還流した。TLC (5%のメタノールを含む塩化メチレンを展開溶剤として使用) で出発物質が消失した事を確認し、不溶物を濾去後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を塩化メチレンでつめたシリカゲルカラムにアプライして、3%のメタノールを含む塩化メチレンで溶出させ、主ピークを集めて溶媒を留去し、712 mgの無色のカラメル状物質として5' - デオキシ - 5' - (12-ヒドロキシドデシルチオ) チミジンを得た。このカラメル状物質 (598 mg, 1.30 mmol) を無水ピリジン (30 ml) に溶かし、トリチルクロリド (541 mg, 1.95 mmol) を加えて、湿気を断って70°Cで4時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン (30 ml) に溶かし、飽和食塩水、0.2 N HCl、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、各30 mlで洗い、水層を20 mlの塩化メチレンで順次洗い、有機層を合せて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に濃縮乾固した。残渣を少量の塩化メチレンに溶かし、塩化メチレンでつめたシリカゲルカラムにアプライし、5%のメタノールを含む塩化メチレンで溶出させ、主ピークを集めて溶媒を留去した。残渣をシクロヘキサンより凍結乾燥し、757 mgの黄白色粉末状物質として目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 11.28 (1H, s, NH), 7.50 (1H, s, 6H), 7.38-7.21 (15H, m, Ph), 6.16 (1H, t, J=6.34 Hz, H1'), 5.31 (1H, d, J=4.4 Hz, OH), 4.17-4.14 (1H, m, H3'), 3.83-3.80 (1H, m, H4'), 2.95 (2H, t, J=6.35, CH<sub>2</sub>), 2.77-2.73 (2H, m, H5'), 2.20-2.05 (2H, m, H2'), 1.78 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.10-1.60 (20H, m, CH<sub>2</sub>)

5' - (12-トリフェニルメチルオキシドデシルチオ) - 5' - デオキシチ  
ミジン - 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 (27b)

化合物27a 342mg (0.5mmol) を用いて実施例16と同様の方法により423.8mg (96%) の31b を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm : 7.55-7.22 (16H, m, H6,  $\text{Ph}_3\text{C}$ ), 6.36 (1H, t, H1', J=6.60Hz), 4.61-4.51 (1H, m, H3'), 4.30-4.12 (1H, m, H4'), 3.97-3.55 (4H, m,  $\text{POCH}_2$ ,  $\text{PNCH}$ ), 3.10 (2H, t,  $\text{CH}_2$ , J=6.40Hz), 2.99-2.20 (8H, m, H2', H5',  $\text{NCCCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.97 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.72-1.25 (10H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (12H, d,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ , J=7.26Hz), 1.09 (3H, t,  $\text{CH}_3$ , J=7.26Hz)

5' - (12-トリフェニルメチルオキシドデシルチオ) - 5' -デオキシODN - 12 (27c)

化合物27b 133mg (0.15mmol) を用いて実施例16と同様の方法により合成した。精製においては、逆相HPLC (Inertsil PREP-ODS, 20.0 × 250mm; 0.1 MTEAA, pH 7.3; 20-70 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ /50min, linear gradient; 9mL/min; 254nm) に3回に分けてアプライし、36.0min に溶出する分画を集めた。減圧下にアセトニトリルを留去したのちに凍結乾燥し、50mLの水にとかしてから再度凍結乾燥して、アモルファス状の27c を480D (260nm) 得た。

UV max : 256nm

(実施例28) 実施例3の化合物のホスホオロチオエート型DmTrODN-12

ホスホオロチオエート型DmTr-ODN 12 は、アプライドバイオシステムズ (Applied Biosystems Inc.) 社のホスホロアミダイト法によるモデル394型を用いて、同社の使用マニュアルに従い合成した。化合物の精製は、分取用C18 逆相HPLCにて行った。以下に条件を記す。

流速 9ml/min

カラム COSMOSIL 5C18-AR (20 X 250mm)

溶媒 0.1M トリエチルアミン 酢酸 (pH 7.0)

アセトニトリル15~30%

保持時間 14.04 min, 14.63 min

(比較例1)

Dm-Tr-CAAAGTCTGGGTGGA (比較化合物番号1) は実施例2の方法に従って得ら

れた。本化合物の逆相液体クロマトグラフィーでの挙動は以下のとおりであった

。

使用カラム Waters マイクロボンドパック C18

流速 1ml/分

溶媒 0.1 M トリエチルアミン酢酸 (pH 7.0) アセトニトリル 15 ~30% /

20分

保持時間 16.6 分

(比較例 2)

比較例 1 と同様にして、Dm-Tr-GTCTGGGTGGAGGGT を合成した。

(比較例 3)

比較例 1 と同様にして、Dm-Tr-ACCCTCCACCCAGAC を合成した。

(比較例 4)

比較例 1 と同様にして、Dm-Tr-TTTTTTTTTTTTTT を合成した。

## (試験例1)

## HIV 増殖に対する抑制効果

HIV のtat 及びrev のプレmRNAのスプライシング・アクセプター部位付近に対する、本発明の化合物と相同の塩基配列を有する未修飾天然型のアンチセンスオリゴヌクレオチド及び対応するナンセンスオリゴヌクレオチドの抗HIV 活性を測定した。

抗ヒトHIV 活性測定は常法に従って測定した(R. Pauwel et al., J. Virological Methods 20, 309-321 (1988))。

すなわち、対数増殖期にあるMT-4細胞を $150 \times g$  で5分間遠心し、得られたセルペレットにHIV-1 型を10 CCID<sub>50</sub> の濃度で37°Cで1時間感染させた。その後、牛胎児血清10%添加PRMI-1640 培地(以下、「血清培地」と称する)で遠心し、洗浄することによりHIV 感染MT-4細胞を得た。

HIV 感染MT-4細胞およびHIV 非感染MT-4細胞をそれぞれ $4 \times 10^5$  細胞/mlになるように血清培地に懸濁した。96穴プラスチックマイクロタイタープレート中に、あらかじめ段階希釈した検体化合物溶液(血清培地に懸濁したもの)を各穴に100  $\mu$ l づつ入れ、次いでこの各穴に上記細胞懸濁液を各々100  $\mu$ l づつ添加し、5%の炭酸ガスの存在下で37°Cで6日間静置培養した。

同様に、検体化合物添加のHIV 感染MT-4細胞および検体化合物無添加のHIV 非感染MT-4細胞を培養した。

培養終了後、MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)法に基づき細胞を測定し(L.M. Green et al., J. Immunol. Methods, 70, 257-268 (1984))、HIV による細胞障害活性を求めた。検体化合物添加のHIV 感染MT-4細胞の細胞障害活性を100%とし、検体化合物無添加のHIV 非感染MT-4細胞の細胞障害活性を0%として、HIV 感染MT-4細胞の細胞障害活性を50%抑制する検体の濃度(ED<sub>50</sub>)を求めた。

また、検体化合物の細胞毒性活性としてHIV 感染MT-4細胞の増殖を50%に抑制する濃度(CD<sub>50</sub>)を求め、CD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>値を抗HIV 活性の選択係数(S.I)とした。

結果を表1に示す。

表1 試験化合物及びそのHIV活性

実施例 番号	塩基配列	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ ml)	CD <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ ml)	選択係数
1	AGGTGGGTCTGAAAC	6.5	>100	>15
2	TCGGGGTTGGGAGGT	7.0	>100	>14.3
3	TGGGAGGTGGGTCTG	4.0	>100	>25
4	TTGGGAGGTGGGTCT	2.2	>100	>45
5	AGGTGGGTCTGAAAC	7.2	>100	>13
8	TGGGTCTGAAACGAT	4.0	>100	>25
9	TAGGTGGGTCTGAAAC	12.5	>100	>8
10	GGTGGGTCTGAAACG	11.0	>100	>9.1
12	GGAGGTGGGTCTGAA	18.0	>100	>5.6
13	GGGAGGTGGGTCTGA	9.0	>100	>11.1
14	GTTGGGAGGTGGGTC	10.0	>100	>10
15	GGGTTGGGAGGTGGG	8.5	>100	>11.8
17	TGGGAGGTGGGTCTG	6.2	>100	>16.6
18	TGGGAGGTGGGTCTG	5.2	>400	>76.5
19	TGGGAGGTGGGTCTG	8.0	>100	>12.5
20	TGGGAGGTGGGTCTG	4.3	90	>20.9
22	TGGGAGGTGGGTCTG	7.4	>100	>13.5
24	TGGGAGGTGGGTCTG	2.5	>100	>40
25	TGGGAGGTGGGTCTG	7.2	>100	>13.8
26	TGGGAGGTGGGTCTG	12.5	>100	>8
27	TGGGAGGTGGGTCTG	34	>100	>2.9
28	TGGGAGGTGGGTCT	5.5	>100	>18.2

29	TGGGAGGTGGGTC	4.6	>100	>21.7
30	TGGGAGGTGGGT	4.5	>100	>22.2
31	TGGGAGGTGGG	4.6	>100	>21.7
32	TGGGAGGTGG	5.0	>100	>20
33	TGGGAGGTG	5.5	>100	>18.2

本発明の化合物は、いずれも100  $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度でHIV増殖の抑制効果が認められた。一方、対応する5'末端未修飾の化合物には調べた濃度範囲 (<600  $\mu\text{g/ml}$ ) で抗HIV活性は認められなかった。また、修飾されていても、HIV遺伝子に相補的ではない配列 (比較例1乃至比較例4の化合物) は抑制効果 (<100  $\mu\text{g/ml}$ ) を示さなかった。これらの結果は、オリゴヌクレオチド分子の5'末端を修飾することによりアンチセンス配列の作用が増強されることを示している。

#### (試験例2)

##### 腫瘍遺伝子rasに対する作用

本発明に係る方法において、発癌遺伝子rasに対する修飾アンチセンスオリゴヌクレオチドは未修飾のアンチセンスオリゴヌクレオチドが効力を示さない濃度でDT細胞の増殖を阻害しうることも確認した。

DT細胞は、NIH3T3細胞にカーステンマウス肉腫ウイルスを2回感染させたのちに、寒天コロニー法によりクローン化されたウイルス非生産性のトランスホーム細胞株であり染色体状に2コピーの活性化ras遺伝子(v-Ki-ras)が組み込まれている(Noda et al, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 80 5602 (1988))。そのためDT細胞は、親株のNIH3T3細胞とは異なり著しく接着性が低く、また接着阻害による増殖抑制が効かず、単層で増殖が止まらず網目状となって増殖する。

このv-Ki-ras遺伝子の発現を抑制することを目的として、同遺伝子の翻訳開始部位の9塩基上流から開始コドン以下12塩基までの21塩基に対応したアンチセンス配列 (実施例6の化合物) の作用を調べた。結果を表2に示した。

名称 オリゴヌクレオチドの構造 (5'-3')

DmTr-ODN-4 (実施例6の 化合物)	DmTr-ATACTCAGTCATTTTTAGCAG
ODN-4	-ATACTCAGTCATTTTTAGCAG

上記検体の、DT細胞に対する増殖抑制作用は以下のようにして測定した。DT細胞を  $5 \times 10^3$  細胞/ml になるように 10% 血清を含む DMEM 培地に懸濁し、その 500  $\mu$ l ずつを検体 20  $\mu$ g とともに 48 穴のプラスチックマイクロタイタープレートに添加し、5% CO<sub>2</sub> 存在下に静置培養した。なお培地は 3 日おきに取り替えるとともに、検体もそのつど添加した。10 日後に細胞数を測定し、検体非添加群のそれと比較し増殖阻害活性を求めた。その結果、図 1 に示すように、実施例 6 の化合物にのみ強い細胞増殖抑制活性が認められたのに対し、相同する天然型のアンチセンスオリゴヌクレオチドには増殖抑制活性は認められなかった。また実施例 6 の化合物を添加した細胞では形態にも変化が認められ、親株 (NIH 3T3) と同様の flat な形態の細胞の割合が増加していた (第 1 図)。

### (試験例 3)

#### 腫瘍遺伝子 c-myb に対する作用

前骨髄性白血病細胞である HL60 では腫瘍遺伝子 c-myb の発現が昂進しており、アンチセンスオリゴヌクレオチドにてその発現を抑えることにより、細胞増殖が停止することが報告されている (Anfossi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86 3379-3383, (1989))。実施例 7 の化合物は、相同する未修飾のアンチセンスオリゴヌクレオチドに較べてより強い増殖抑制効果があることも確認した。

Anfossi らの報告で抑制活性が認められている、c-myb の mRNA に相補的な 18 mer の配列 5'-GTGCCGGGGTCTTCGGGC-3' の 5' 末端に、DmTr 基を結合した化合物 (DmTr-ODN-4: 実施例 7 の化合物) および未修飾の対応するオリゴヌクレオチドの HL

60細胞に対する増殖抑制効果を以下の様にして測定した。HL60細胞を $2 \times 10^4$ 細胞/mlになるように血清培地に懸濁し検体をそれぞれ $20 \mu\text{g/ml}$ となるように添加したのち、その $500 \mu\text{l}$ ずつを48穴プラスチックマイクロタイタープレートに分注し、 $5\% \text{CO}_2$ 存在下に5日間静置培養した。培養4日目および5日目に細胞数を測定した。その結果、実施例7の化合物は相同する未修飾の化合物に較べて、約2倍の増殖抑制活性を示した(第2図)。

#### (試験例4) HIV 感染細胞におけるウイルス抗原の産生抑制

HIV-1 感染細胞をアンチセンスオリゴヌクレオチドによって処理することにより、ウイルス蛋白の合成が抑制されていることを、以下の2種の実験によって確認した。

##### (1) 培地中に放出されるウイルスの逆転写酵素量の抑制

HIV-1 を試験例1と同様にして、MT-4細胞に感染させ、そこに種々の濃度の実施例3の化合物を添加して、炭酸ガスインキュベータ中にて $37^\circ \text{C}$ で6日間培養した。その後、培養上清中に放出されたウイルス粒子中に含まれている、逆転写酵素活性をSomogyi らの方法(Somogyi et al., J. virol. Methods 27, 269 (1990))にて測定し、その結果を図3に示した。HIV-1 感染細胞より放出される逆転写酵素活性は、培地中に添加した実施例3の化合物の用量依存的に減少していた。その50%抑制を与える濃度は、 $4.7 \mu\text{g/ml}$ であり、同時に測定したウイルスによる細胞障害を50%抑制するオリゴヌクレオチド濃度( $7 \mu\text{g/ml}$ )にほぼ等しかった。以上の結果より、実施例3の化合物は、HIV-1 感染細胞におけるウイルスの逆転写酵素の産生を抑制していることが明かとなった。

##### (2) HIV-1 感染細胞内におけるウイルス抗原の産生抑制

次に、逆転写酵素以外のウイルス抗原の産生に対する実施例3の化合物の作用を知るために、種々の濃度で処理したHIV-1 感染細胞におけるウイルス抗原の産生量を調べた。試験例1に示した方法により得られたウイルス感染細胞および対照とする非感染細胞に、SDS および還元剤メルカプトエタノールを含むLaemmli らの試料調製溶液(Laemmli, Nature 227, 680 (1970))を添加し、 $100^\circ \text{C}$ で5分間処理したのち、12.5%のポリアクリルアミドゲルを用いてSDS-PAGE

E電気泳動を行なった。泳動後、蛋白をニトロセルロースフィルターに転写し、HIV-1感染者より調製した抗HIV ヒト血清およびペルオキシダーゼで標識した抗ヒトヤギ抗体を用いて、ウイルス抗原を特異的に標識した。標識された蛋白はコニカ社製のimmunostaining kitを用いて発色させた。図4A、4Bの1に示したように、ウイルス感染細胞では種々のウイルス抗原env(p160, p120), gag(p55, p29, p24)が生産されている(Petteway, et al., TiPS, 12, 28 (1991))。しかし、実施例3の化合物を添加しておく、その濃度依存的にウイルス抗原の生産が阻害され、12  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上ではほぼウイルス抗原の産生は認められなかった。一方、同一の塩基配列でも、5'末端が未修飾の実施例3に対応する化合物では、100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで添加してもウイルス抗原の産生を全く阻害されなかった(図4B)。以上の結果より、5'末端が修飾された化合物は、HIV-1感染細胞におけるウイルス抗原全般の生合成を強力に阻害していることが確認された。

#### (試験例5) HIV-1感染細胞におけるウイルスRNAの合成阻害

先に述べたように、表1において抗HIV-1活性が認められた実施例3の化合物は、HIV-1遺伝子のTAT蛋白およびREV蛋白の生産に必須なmRNAのスプライシングを阻害することを意図している。従って、もし本化合物がウイルス感染細胞内でこれらのウイルス蛋白の生合成を阻害したならば、その結果としてウイルスのRNA合成に必須なTAT蛋白が不足することより、ウイルスRNAの合成もまた阻害されることが予想される。これを確かめることを目的として、実施例3の化合物によって処理したHIV-1感染細胞におけるウイルスRNAの合成をNorthern blottingにより解析した。

試験例1に記した方法にてMT-4細胞にHIV-1を感染させると同時に、実施例3の化合物、および未修飾の実施例3に対応する化合物を20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように添加したのち、炭酸ガスインキュベーターにて37°Cで5日間培養した。培養上清を除いたのち、細胞を生理食塩水にて洗浄し、グアニジンチオシアネート法(Chirgwin et al, Biochemistry 18, 5294 (1979))にて細胞内の全RNAを分離した。その20  $\mu\text{g}$ をホルムアルデヒド/アガロースゲルにて電気泳動したのち、ニトロセルロースフィルターに転写し、放射性的 $^{32}\text{P}$ で標識したHIV-1 RNAに相

補的な合成オリゴヌクレオチドプローブ(5'-GAGGTGGGTCTGAAACGAT-3' および5'-GAGGTGGGTCATTTGTACA-3')と42°Cで24時間ハイブリダイズさせた。フィルターを、0.1% SDSを含む1×SSC中で室温で15分、2回洗浄ののち、さらに0.1% SDSを含む0.2×SSC中にて15分、2回洗浄して、オートラジオグラフィにて、HIV-1 ウイルスRNA に特異的なシグナルを検出した。

図5に示すように、HIV-1が感染したMT-4細胞では、gag, pol蛋白をコードする9.2kbのgenomic RNAの明瞭なシグナルの他に、そのスプライシング産物であるenv蛋白をコードする4.3kb、およびtatおよびrev蛋白をコードする2.0kbのウイルスRNAの弱いシグナルが検出された(図5, レーン1)。一方、HIV-1未感染細胞では、これらのシグナルは検出されなかった(図5, レーン2)。

実施例3の化合物20 μg/mlにて処理したHIV-1感染細胞では、いずれのウイルスRNAも検出されなかった(図5, レーン4)。一方、同一の塩基配列を有していても、5'末端が修飾されていない実施例3に相同の化合物を添加した細胞では、ウイルスRNAの合成阻害は全く認められなかった(図5, レーン1と3の比較)。

以上の結果より、5'末端が修飾された化合物は、HIV-1感染細胞におけるウイルスRNAの合成も強力に阻害することが示唆される。

#### (試験例6) オリゴヌクレオチドの5'末端の修飾による安定化

以上の試験例はすべて、オリゴヌクレオチドの5'末端が置換基で修飾されていることが抗HIV-1活性発現のために必須の条件であることを示している。このような抗HIV-1活性発現の理由の一つに、修飾オリゴヌクレオチドの血清中での安定性の上昇が考えられる。すなわち、血清中には多種の核酸分解酵素が含まれているため、未修飾のオリゴヌクレオチドは速やかに分解されてしまうが、置換基で修飾されたオリゴヌクレオチドは安定性が高くなっていることが推測される。この可能性を明らかにする目的で、実施例3の化合物及び未修飾の実施例3に対応する化合物の3'末端を、Amersham社の3'-endlabeling kitにて<sup>32</sup>Pにて放射標識したのち、その一定量を10%の非働化していないウシ胎児血清を含むRPMI-1640培地もしくは、血清を含まない同培地と37°Cで30時間保温した。その後分解

されずに残存しているオリゴヌクレオチドを20% ポリアクリルアミドゲル電気泳動にて検出した。図6に示すように、血清未添加の場合には、5'末端の置換基による修飾の有無にかかわらず、両者ともほとんど分解を受けずに残存していたが、血清を添加した場合には、未修飾の実施例3に対応する化合物の90%以上が分解されていたのに対し、実施例3の化合物はほとんどが分解を受けずに残存していた(図6のレーン2と4の比較)。この結果は、未修飾の実施例3に対応する化合物は、血清中では不安定であり速やかに分解されてしまうのに対し、Dm Tr化のような置換基で修飾された実施例3の化合物のようなオリゴヌクレオチドは、安定性が向上しており、分解を受けにくくなっていることを示しており、これが抗HIV-1活性の上昇の一因となっていることが強く示唆された。

(試験例7) 新鮮臨床分離株に対する抗HIV作用の検定

1) HIV-1分離方法 (HIV-1感染末梢血単核球(PBMC)からのHIV-1分離方法)

HIV-1感染者より採血したヘパリン添加血液10mlを、Leucoprep (Becton Dikson) tubeへ重層した。2000g×30分の遠心を行い、末梢血単核球(PBMC)を含む白い層を集めた。得られたPBMC懸濁液にPBS(-) (日本製薬)を加え、遠心洗浄を2回繰り返す、遠心管内のPBMC沈さを0.5mlのPBSに懸濁した。PBMCの懸濁液中の生細胞数を計測し、PBMC数に対して20~40倍の抗ヒトCD8抗体結合磁石球(Dynabeads; Dynal Inc., NY, USA)をPBMC懸濁液へ加えた。攪拌を2~3回繰り返しながら水中に1時間、静置した。5mlの10%非動化牛胎児血清添加RPMI-1640培地を上記の遠心管へ添加し、その遠心管をMPC (Magnetic Particle Concentrator; Dynal Inc.)に固定した。磁力により、1分以内に遠心管の内側にDynabeads (赤色を呈している)が付着させ、Dynabeadsを吸い取らないように遠心管より、PBMC血清培地懸濁液を集めた。

適性健康人のヘパリン添加血液から分離したPBMCを予めPHA (10μg/ml)で3日間刺激した。このようにして得られた幼若化PBMCと、上記のCD8陽性細胞を除去したHIV-1感染者から分離したPBMCを分離用血清

培地 (IL-2を20 IU/ml, PHAを10  $\mu$ g/ml, polybreneを2  $\mu$ g/mlの添加剤を含む血清培地である。)へ、 $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  細胞/mlになるように等量混合し、37°C、5%炭酸ガス培養器で混合培養を行った。3日ないし4日毎に適性健常人の新鮮幼若化PBMCと半量交換し、混合培養を14日程度継続した。明瞭なB10on様の形態を示すシンシチュウムが顕微鏡で観察されたとき、その培養上清液のp24抗原量とウイルス力価 (Focal immune assay) を測定した。

2) フォーカス形成阻止試験法を用いた臨床分離株に対する薬剤感受性試験 (B. Chesbro 等の方法をやや変法した。)

(感染方法) HeLa細胞株にCD-4の遺伝子を導入して人工的にCD-4を発現させた組換え細胞 (1022細胞) を、血清培地で、 $5 \times 10^4$  /mlの密度に調整した。

48穴プレート (コースター社) の各穴に、調整された1022細胞懸濁液を0.5mlずつエッペンドルフ分注器で (各穴の培養面に細胞が均一に付着するように) 播種した。細胞増殖用48穴プレートを用いて、1夜、37°C5%炭酸ガスインキュベーター内で1022細胞を培養した。翌日、1022細胞増殖用48穴プレート内の血清培地をアスピレーターで吸引除去する。続いて250  $\mu$ lのRPMI-1640培地で希釈されたDEAEデキストラン溶液 (8  $\mu$ g/ml) を加え、正確に20分間、37°C5%炭酸ガスインキュベーター内に静置する。DEAEデキストラン溶液をアスピレーターで吸引除去し、ただちに100  $\mu$ lの50から80ほどのフォーカスを形成する力価 (フォーカス形成単位) のウイルス希釈液 (血清培地で希釈) を加えた。37°C5%炭酸ガスインキュベーター内に90分間静置し、1022細胞にウイルスを感染させた。感染終了後、各穴に0.5mlずつ半対数倍段階希釈された抗HIV剤添加血清培地を加え、37°C5%炭酸ガスインキュベーター内で3日間以上培養した。

(酵素抗体染色方法) 培養終了後、1022細胞増殖用48穴プレート内の血清培地をアスピレーターで完全に吸引除去し、250  $\mu$ lのメタノールを加え、正確に5分間、室温で固定した。ただちにメタノールを完全に吸引除去し、1%

FBS添加PBS(-)で2回洗浄した。次に1次抗体として1%FBS添加PBS(-)で800倍希釈されたAIDS患者血清を100 $\mu$ l加え、室温で約30分反応させた。添加したAIDS患者血清を吸引除去し、1%FBS添加PBS(-)で2回洗浄した。PBS(-)で200倍希釈された西洋ワサビ過酸化酵素標識抗ヒトF(ab)<sup>2</sup>を100 $\mu$ l加え、室温で約45分間以上反応させた。PBS(-)で3回洗浄後、酵素基質液(3-アミノ-9-エチル-カルバゾール0.2mg/ml、0.015%過酸化水素/0.05M酢酸ナトリウム緩衝液(pH5.0))を250 $\mu$ l加え、室温で20分間、酵素活性染色した。

染色終了後、PBS(-)で余剰の基質液を洗浄し、顕微鏡(10 $\times$ 4)で赤染したフォーカスをカウントした。

#### (結果)

エイズの病原体であるHIV-1は、同一宿主内においてさえも高い変異率を示す変異性ウイルスである。従って、現実にAIDS、様々な感染ステージ(AC、ARC、AIDS)のHIVに感染した患者由来のウイルス感染細胞に対する本発明の化合物の効果を調べる必要がある。様々な感染ステージ(AC、ARC、AIDS)のHIV感染者から分離したHIV臨床分離株の本発明の化合物に対する感受性について検討した。すなわち、実施例3の化合物に対する12種のウイルス株の薬剤感受性を調べるため、フォーカス形成阻害試験(Focus reduction assay)実施例3の化合物は、実験室標準株及び分離された10株の臨床分離株について、実施例3の化合物に対し、感受性が確認された。さらに、この化合物は様々なHIV感染者の感染ステージ(AC、ARC、AIDS)から分離された臨床分離株に対しても一様に効果を示した。

表3 種々のHIV-I感染臨床分離株  
実施例3の化合物の感受性

HIV 分離株	臨床症候	IC <sub>50</sub> (μg/ml)
HTLVIIIIB*	-	1.4
HTLVIIIIRF*	-	2.3
GOT9156	AC	2.8
SAS91817	AC	7.2
SAT91817	ARC	6.8
FUJ91725	ARC	8.6
FUJ91811	ARC	8.2
YU6a	AIDS	13.1
ICH91513	AIDS	7.8
SAI9166	AIDS	5.6
IKE	AIDS	3.3
SUE	AIDS	16.0

\* 実験標準株

AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome)

後天的免疫不全症候群

ARC (AIDS-related complex)

関連症候群

AC (Asymptomatic)

無症候群キャリア

## (試験例8)

急性毒性は常法に従って測定した。即ち、ddyマウス(雄)5匹を用い、これらに実施例3の化合物を150mg/kg経口投与して5日間観察したが、いずれも生存した。

## (製剤例1) 注射剤

水もしくはそれ以外の薬学的に許容しうる液との無菌性溶液または懸濁液のアンブルとして使用に供され、また無菌粉末製剤(アンチセンス化合物を凍結乾燥するのが好ましい)をアンブルに充填しておき、同時に製薬学的に許容しうる液で希釈してもよい。

## (製剤例2) 錠剤

1) 実施例3の化合物	200
2) ピロ酸ナトリウム	5
3) アエロジル 200	5
4) ステアリン酸マグネシ	5
5) 乳糖	495
6) トウモロコシデンプン	154
7) アビセル	123
8) HPL(L)	10

---

997g

上記のうち5)~8)を混合し造粒した予製顆粒に、1)~4)を混合し粉碎したものを添加し、次いで打錠機により打錠して1錠100mgの錠剤とした。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

## (製剤例3) カプセル剤

1) 実施例3の化合物	200
2) リン酸水素カルシウム	200
3) ケイ酸アルミニウム	345
4) 結晶セルロース	250

## 5) ステアリン酸マグネシウム 2

997g

上記の1)～5)を混合粉碎し、さらにふるいを通し良く混合した後、常法に従いカプセル200mgのカプセル剤とした。

## [産業上の利用性]

本発明の化合物は、ウィルス感染細胞や腫瘍細胞に対して、特異的な傷害活性を有し、ウィルス病の発病又は癌化に特有な形態変化を抑制し、さらに、特異的に増殖を抑制する等の効果を有している。従って、本発明の化合物はウィルス疾患及び癌の治療および予防薬として有用である。

## [図面の簡単な説明]

図1は、DT細胞に対する作用を表わす顕微鏡写真を示す。

図2は、HL細胞の増殖に対する効果を示す。

図3は、逆転写酵素の生産抑制を示す。

図4は、HIV-1感染細胞内におけるウイルス抗原の産生抑制を示す。

図5は、HIV-1感染細胞内におけるウイルスRNAの合成阻害を示す。

図6は、5'末端の修飾によるオリゴヌクレオチドの安定化を示す。

## [配列表]

配列番号：1

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

ハイポセティカル配列：No

アンチセンス：Yes

配列

AGGTGGGTCT GAAAC

配列番号：2

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

ハイポセティカル配列：No

アンチセンス：Yes

配列

TCGGGGTTGG GAGGT

配列番号：3

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

ハイボセティカル配列：No

アンチセンス：Yes

配列

TTGGGAGGTG GGTCT

配列番号：4

配列の長さ：21

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

ATACTCAGTC ATTTTAGCA G

配列番号：5

配列の長さ：18

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

GTGCCGGGT CTCGGGC

配列番号：6

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

TGGGTCTGAA ACGAT

配列番号：7

配列の長さ：16

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

TAGGTGGGTC TGAAAC

配列番号：8

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

GGTGGGTCTG AAACG

配列番号：9

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

GGTGGGTTGC TTTGA

配列番号：10

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

GGAGGTGGGT CTGAA

配列番号：11

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

GGGAGGTGGG TCTGA

配列番号：12

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

GTTGGGAGGT GGGTC

配列番号：13

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

GGGTTGGGAG GTGGG

配列番号：14

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

TGGGAGGTGG GTCTG

配列番号：15

配列の長さ：14

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

TGGGAGGTGG GTCT

配列番号：16

配列の長さ：13

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

TGGGAGGTGG GTC

配列番号：17

配列の長さ：12

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

TGGGAGGTGG GT

配列番号：18

配列の長さ：15

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列

TGGGAGGTGG G

配列番号：19

配列の長さ：10

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状  
配列

TGGGAGGTGG

配列番号：20

配列の長さ：9

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状  
配列

TGGGAGGTG

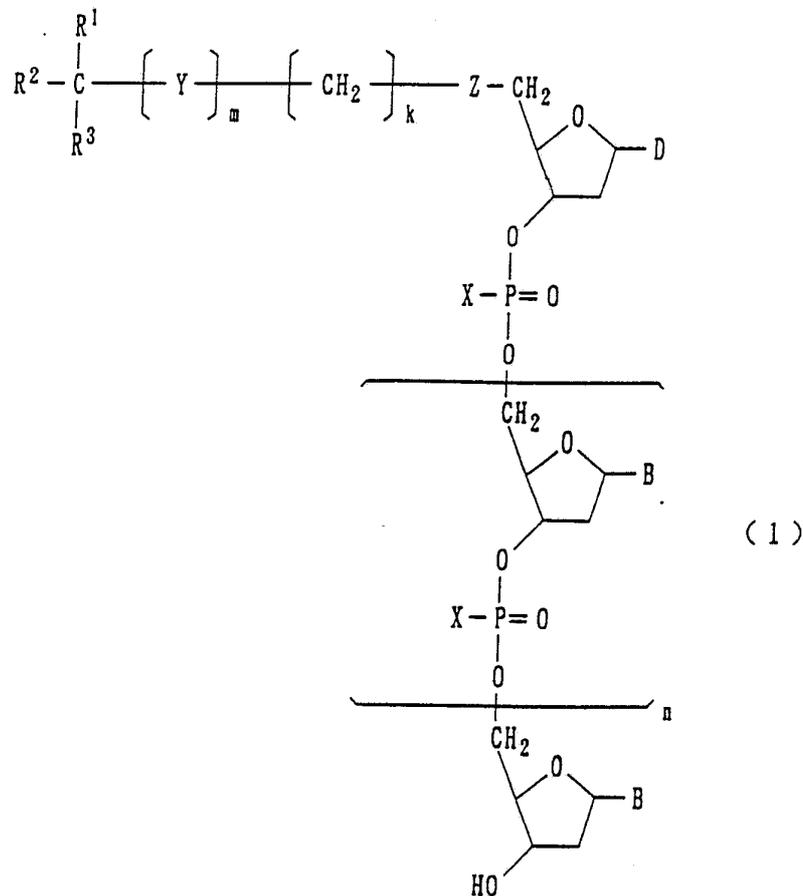






(式中、kは0乃至20の整数を示し、mは0又は1を示し、nは4乃至29の整数を示し、Xはメチル基を示し、Y及びZはそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、D及びBはそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基を示す。但し、k=0のときはm=0であり、また、式中のBを含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である)で示される化合物又はその塩。 [α群] 水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。 [β群] アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)及びチミン(T)。

## 4. 一般式(1)



(式中、kは0乃至20の整数を示し、mは0又は1を示し、nは4乃至29の整数を示し、Xはメルカプト基を示し、Y及びZはそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、D及びBはそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基を示す。但し、k=0のときはm=0であり、また、式中のBを含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である)で示される化合物又はその塩。

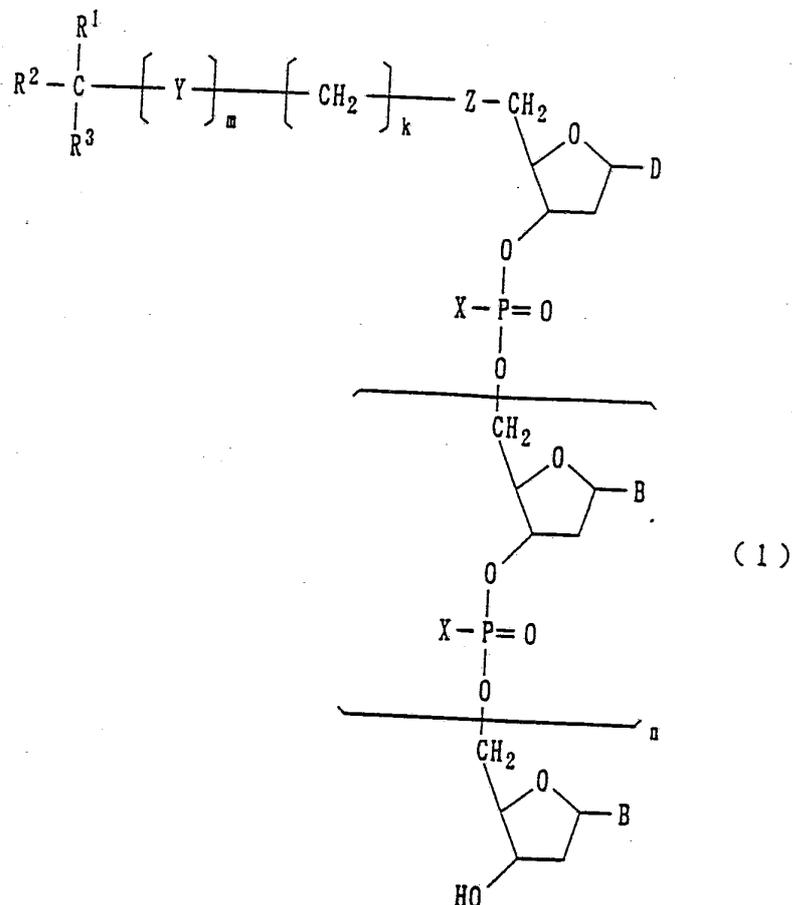
[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[β群]

アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)及びチミン(T)。

5. 一般式(1)



(式中、kは0乃至20の整数を示し、mは0又は1を示し、nは4乃至29の整数を示し、Xは炭素数1乃至4個のアルコキシ基を示し、Y及びZはそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、D及びBはそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基を示す。但し、k=0のときはm=0であり、また、式中のBを含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である)で示される化合物又はその塩。

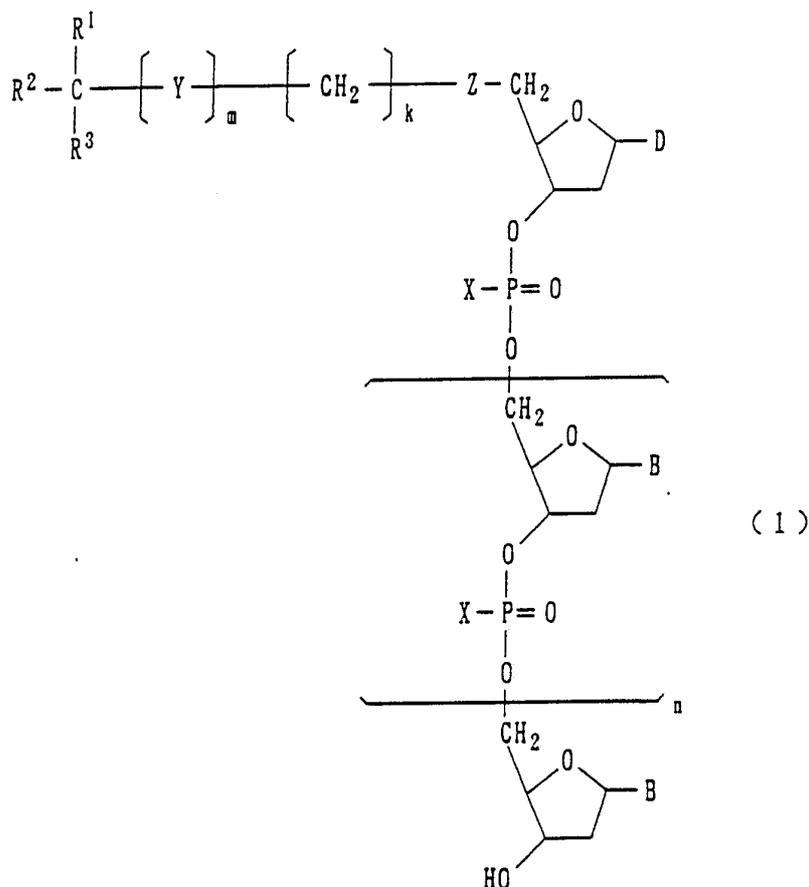
[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[β群]

アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)及びチミン(T)。

6. 一般式(1)



(式中、 $k$ は0乃至20の整数を示し、 $m$ は0又は1を示し、 $n$ は4乃至29の整数を示し、 $X$ は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基を示し、 $Y$ 及び $Z$ はそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、 $D$ 及び $B$ はそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記 $\beta$ 群から選択される残基を示す。但し、 $k=0$ のときは $m=0$ であり、また、式中の $B$ を含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である)で示される化合物又はその塩。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[ $\beta$ 群]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T)。

7. 請求項1において、

kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基であり

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のア  
ルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6  
乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列で  
ある化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、  
メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個  
のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10  
個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

8. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又  
は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のア  
ルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6  
乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

9. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

10. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

11. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、

メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

12. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$  群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

13. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェ

ニル基であり、  
Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メチル基、エチル基、プロピル基、 $\gamma$ -ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、  
プロポキシ基、 $\gamma$ -ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

14. 請求項1において、

kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

15. 請求項1において、

kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のア

ルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

16. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至1

0個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

17. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

18. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

19. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

20. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$ 群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

16) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基又は下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

B を含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第 7947 塩基乃至第 7975 塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数 9 乃至 30 個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$  群]

メチル基、エチル基、プロピル基、 $t$ -ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

21. 請求項 1 において、

$k$  が 0 乃至 20 であり、

$m$  が 0 又は 1 であり、

$n$  が 4 乃至 29 であり、

X が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数 1 乃至 4 個のアルコキシ基又は炭素数 1 乃至 6 個のモノアルキルアミノ基であり、

Y が酸素又は硫黄原子であり、

Z が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は下記  $\alpha$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数 6 乃至 10 個のアリール基であり、

B を含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第 7947 塩基乃至第 7975 塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数 14 乃至 19 個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$  群]

水酸基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、炭素数 6 乃至 10 個のアリールオキシ基、及び炭素数 6 乃至 10 個のアリール部と炭素数 1 乃至 2 個のアルキル部からなるアラルキルオ

キシ基。

22. 請求項1において、

kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のア  
ルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6  
乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌ  
クレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列で  
ある化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基  
、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至1  
0個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃  
至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオ  
キシ基。

23. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ  
基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記  $\alpha$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

24. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記  $\alpha$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至1

0個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

25. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

26. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

27. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$ 群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

28. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

Bを含む塩基配列が、HIV 遺伝子において、第7947塩基乃至第7975塩基のヌクレオチドの一部又は全部に相補的な塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メチル基、エチル基、プロピル基、 $\tau$ -ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $\tau$ -ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

29. 請求項1において、

kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のア

ルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

30. 請求項1において、

kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至

至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

31. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

32. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

33. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

34. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

35. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後30個以内のヌクレオチドを基準として、その前後5ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$  群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

36. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記  $\alpha''$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha''$  群]

メチル基、エチル基、プロピル基、 $\gamma$ -ブチル基、メトキシ基、エトキシ基

、プロポキシ基、セーブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

37. 請求項1において、

kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

38. 請求項1において、

kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のア

ルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

39. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至1

0個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

40. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

41. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

42. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

43. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列

[ $\alpha'$ 群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

40) kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基又は下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

B を含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、翻訳開始部位の前後 5 個以内のヌクレオチドを基準として、その前後 30 ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数 14 乃至 19 個の塩基配列

[ $\alpha'$  群]

メチル基、エチル基、プロピル基、*t*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

44. 請求項 1 において、

k が 0 乃至 20 であり、

m が 0 又は 1 であり、

n が 4 乃至 29 であり、

X が水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数 1 乃至 4 個のアルコキシ基又は炭素数 1 乃至 6 個のモノアルキルアミノ基であり、

Y が酸素又は硫黄原子であり、

Z が酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は下記  $\alpha$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数 6 乃至 10 個のアリール基であり、

B を含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後 5 個以内のヌクレオチドを基準として、その前後 30 ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数 9 乃至 30 個の塩基配列である化合物

[ $\alpha$  群]

水酸基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、炭素数 6 乃至 10 個のアリールオキシ基、及び炭素数 6 乃

至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

45. 請求項1において、

kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

46. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

47. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

48. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

49. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

50. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のア

ルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$ 群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

51. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記 $\alpha''$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

Bを含む塩基配列が、腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準として、その前後30ヌクレオチドの領域の全部又は一部に相補的である塩基数9乃至30個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha''$ 群]

メチル基、エチル基、プロピル基、 $t$ -ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

52. 請求項1において、

kが0乃至20であり、  
mが0又は1であり、  
nが4乃至29であり、  
Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、  
Yが酸素又は硫黄原子であり、  
Zが酸素又は硫黄原子であり、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、  
Bを含む塩基配列が、ras及びc-myb腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

## [α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

53. 請求項1において、

kが0乃至20であり、

mが0又は1であり、

nが4乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のア

ルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、*ras*及び*c-myb*腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

54. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、*ras*及び*c-myb*腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

55. 請求項1において、

kが0乃至15であり、

mが0又は1であり、

nが8乃至29であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、ras及びc-myb腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

56. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0であり、

nが13乃至18であり、  
Xが水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基であり、  
Yが酸素又は硫黄原子であり、  
Zが酸素又は硫黄原子であり、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、  
Bを含む塩基配列が、ras及びc-myc腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

57. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素又は硫黄原子であり、

Zが酸素又は硫黄原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、*ras*及び*c-myb*腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

58. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基であり、

Bを含む塩基配列が、*ras*及び*c-myb*腫瘍遺伝子において、シングル・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌクレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列である化合物。

[ $\alpha'$ 群]

水酸基、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、フェニル、ナフチル、フェニルオキシ、フェニルメチルオキシ及びナフチルメチルオキシ基。

59. 請求項1において、

kが0乃至12であり、

mが0又は1であり、

nが13乃至18であり、

Xが水酸基であり、

Yが酸素原子であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至4個のア  
ルキル基又は下記α' '群から選択される置換基を有していてもよいフェ  
ニル基であり、

Bを含む塩基配列が、ras及びc-myb腫瘍遺伝子において、シングル  
・ベース部位の前後5個以内のヌクレオチドを基準としてその前後30ヌ  
クレオチドの領域の一部に相補的である塩基数14乃至19個の塩基配列  
である化合物。

[α' '群]

メチル基、エチル基、プロピル基、*tert*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基  
、プロポキシ基、*tert*-ブトキシ基、フェニルメチルオキシ基、

60. 請求項において、

kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、AGGTGGGTCTGAAACである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

61. 請求項において、

kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TCGGGGTTGGGAGGTである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

62. 請求項において、

kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TTGGGAGGTGGGTCTである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

63. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置

換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、ATACTCAGTCATTTT TAGCAGである 化

合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

64. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置

換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GTGCCGGGGTCTTCGGGCである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基

65. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGTCTGAAACGATである化合物。

[ $\alpha'$  群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

66. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TAGGTGGGTCTGAAACである化合物。

[ $\alpha'$  群]

メトキシ基

67. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記  $\alpha'$  群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GGTGGGTCTGAAACGである化合物。

[ $\alpha'$  群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

68. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GGTGGGTTGCTTTGAである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

69. 請求項において、

kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GGAGGTGGGTCTGAAである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

70. 請求項において、

kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GGGAGGTGGGTCTGAである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

71. 請求項において、

kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GTTGGGAGGTGGGTCである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基

72. 請求項において、

kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、GGGTTGGGAGGTGGGである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tert-ブトキシ基

73. 請求項において、

kが0であり、

mが0であり、

Xが水酸基であり、

Zが酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、下記α' ' '群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGGGTCCTGである化合物。

[α' ' '群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

74. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置

換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGGGTCTである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

75. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置

換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGGGTCである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基

76. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置

換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGGGTである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

77. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGGGである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

78. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

$Z$ が酸素原子であり、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、下記 $\alpha'$ 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、

塩基配列が、TGGGAGGTGGである化合物。

[ $\alpha'$ 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 $t$ -ブトキシ基

79. 請求項において、

$k$ が0であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水酸基であり、

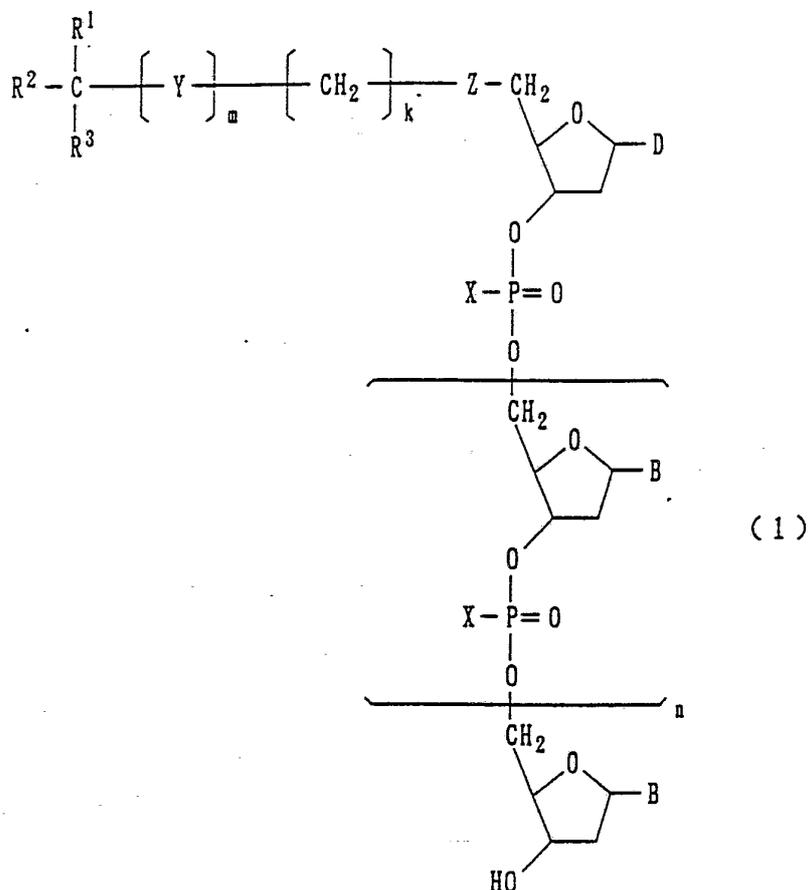
$Z$ が酸素原子であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は同一又は異なって、下記 α' ' ' 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基であり、  
塩基配列が、TGGGAGGTGである化合物。

[α' ' ' 群]

メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tert-ブトキシ基  
をあげることができる。

## 80. 一般式 (1)



(式中、kは0乃至20の整数を示し、mは0又は1を示し、nは4乃至29の整数を示し、Xは水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基を示し、Y及びZはそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、D及びBはそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基を示す。但し、k=0のときはm=0であり、また、式中のBを含む塩基配列は、ウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である)で示される化合物又はその塩より選択された化合物

を、薬学的に許容しうる担体又は賦型剤とともに含有する、抗ウイルス剤。

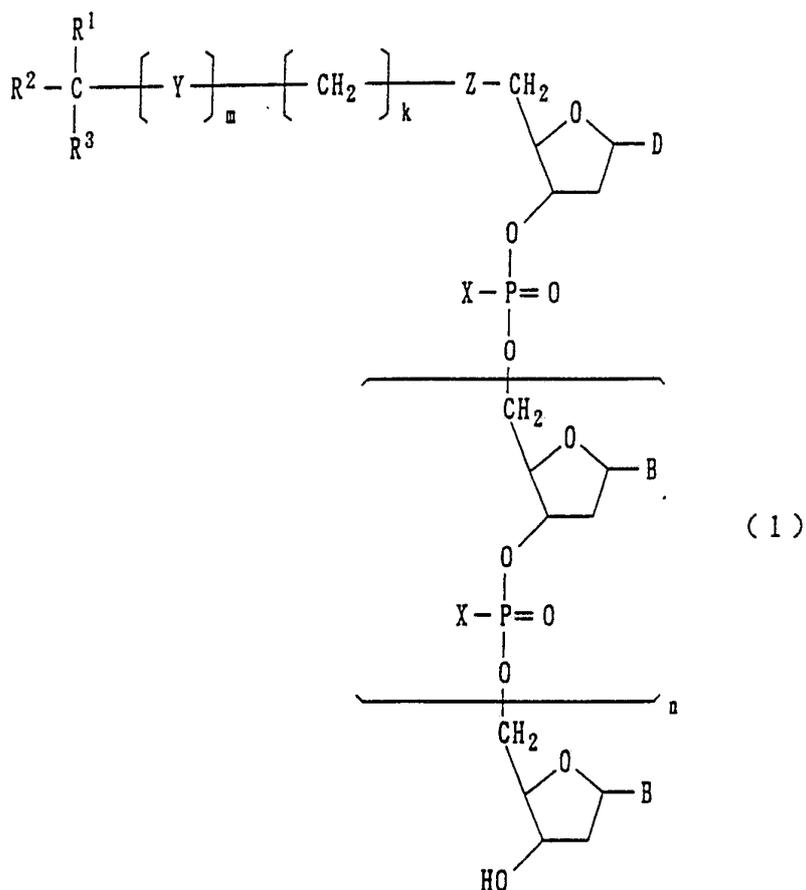
[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[ $\beta$ 群]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T)。

81. 一般式 (1)



(式中、kは0乃至20の整数を示し、mは0又は1を示し、nは4乃至

29の整数を示し、Xは水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基を示し、Y及びZはそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、D及びBはそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基を示す。但し、k=0のときはm=0であり、また、式中のBを含む塩基配列は、ウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である)で示される化合物又はその塩より選択された化合物を、薬学的に許容しうる担体又は賦型剤とともに含有する、抗AIDS剤。

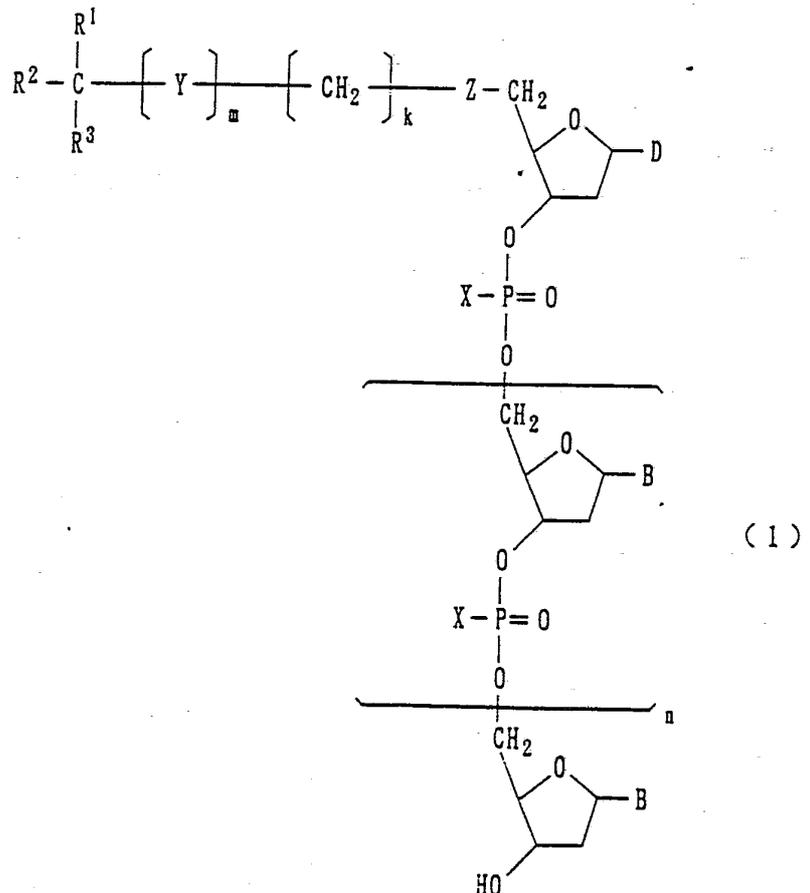
[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[β群]

アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)及びチミン(T)。

82. 一般式(1)



(式中、 $k$ は0乃至20の整数を示し、 $m$ は0又は1を示し、 $n$ は4乃至29の整数を示し、 $X$ は水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基を示し、 $Y$ 及び $Z$ はそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記 $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、 $D$ 及び $B$ はそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記 $\beta$ 群から選択される残基を示す。但し、 $k=0$ のときは $m=0$ であり、また、式中の $B$ を含む塩基配列は、腫瘍遺伝子に相補的な塩基配列である)で示される化合物又はその塩より選択された化合物を、薬学的に許容しうる担体又は賦型剤とともに含有する、抗腫瘍剤。

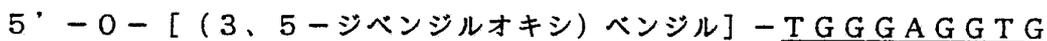
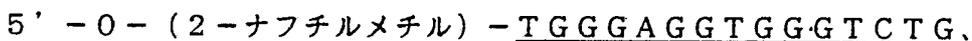
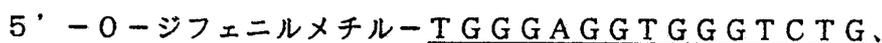
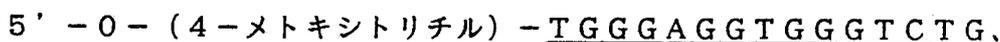
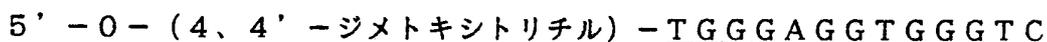
[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[ $\beta$ 群]

アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)及びチミン(T)。

83. 下記の化合物より選択された化合物の、又は薬理上の許容しうる塩の有効量を、薬学的に許容しうる担体又は賦型剤とともに含有する、抗AIDS剤。



5' - S - ジフェニルメチル - TGGGAGGTGGGTCTG,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - AGGTGGGTCTGAA  
AC,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TCGGGGTTGGGAG  
GT,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TTGGGAGGTGGGT  
CT,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGTCTGAAACG  
AT,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - GGGAGGTGGGTCT  
GA,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - GTTGGGAGGTGGG  
TC,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - GGGTTGGGAGTGG  
GG,

5' - O - トリチル - TGGGAGGTGGGTCTG,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTGGGTC  
T,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTGGGTC

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTGGGT,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTGGG,

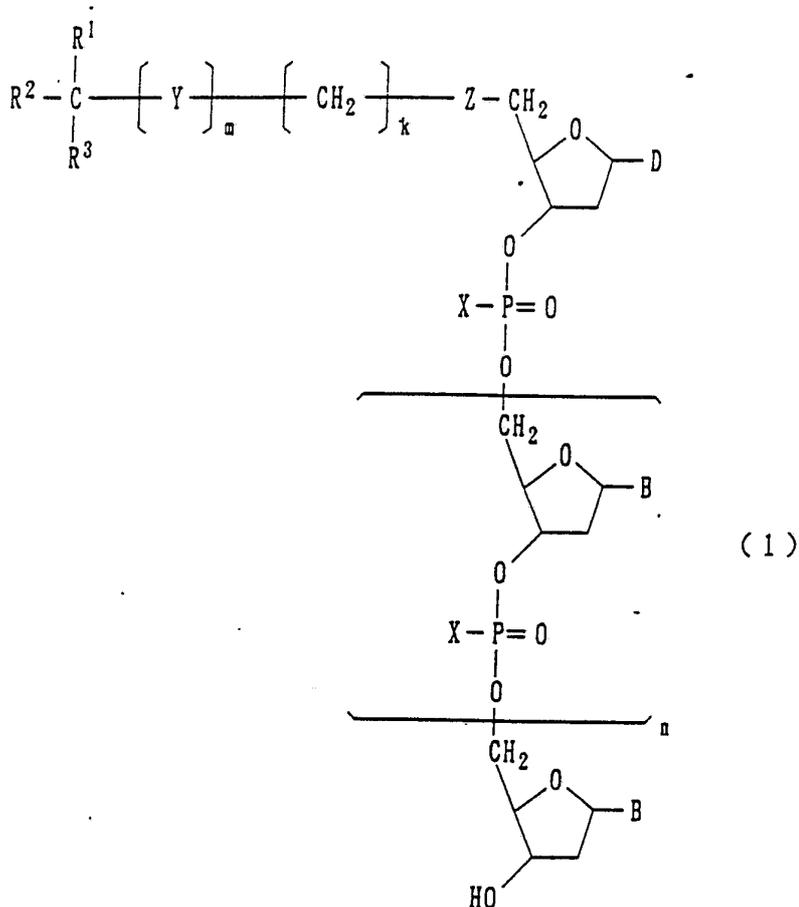
5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTGG,

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTG.

84. 下記の化合物より選択された化合物の、又は薬理上の許容しうる塩の有効量を、薬学的に許容しうる担体又は賦型剤とともに含有する、抗腫瘍剤。

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - ATACTCAGTCATT  
TTTAGCAG,

## 85. 一般式 (1)



(式中、 $k$  は 0 乃至 20 の整数を示し、 $m$  は 0 又は 1 を示し、 $n$  は 4 乃至 29 の整数を示し、 $X$  は水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数 1 乃至 4 個のアルコキシ基又は炭素数 1 乃至 6 個のモノアルキルアミノ基を示し、 $Y$  及び  $Z$  はそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は下記  $\alpha$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数 6 乃至 10 個のアリール基を示し、 $D$  及び  $B$  はそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記  $\beta$  群から選択される残基を示す。但し、 $k = 0$  のときは  $m = 0$  であり、また、式中の  $B$  を含む塩基配列は、ウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である) で示される化合物又はその塩を、ウィルス疾患の哺

乳動物に投与する治療又は予防方法。

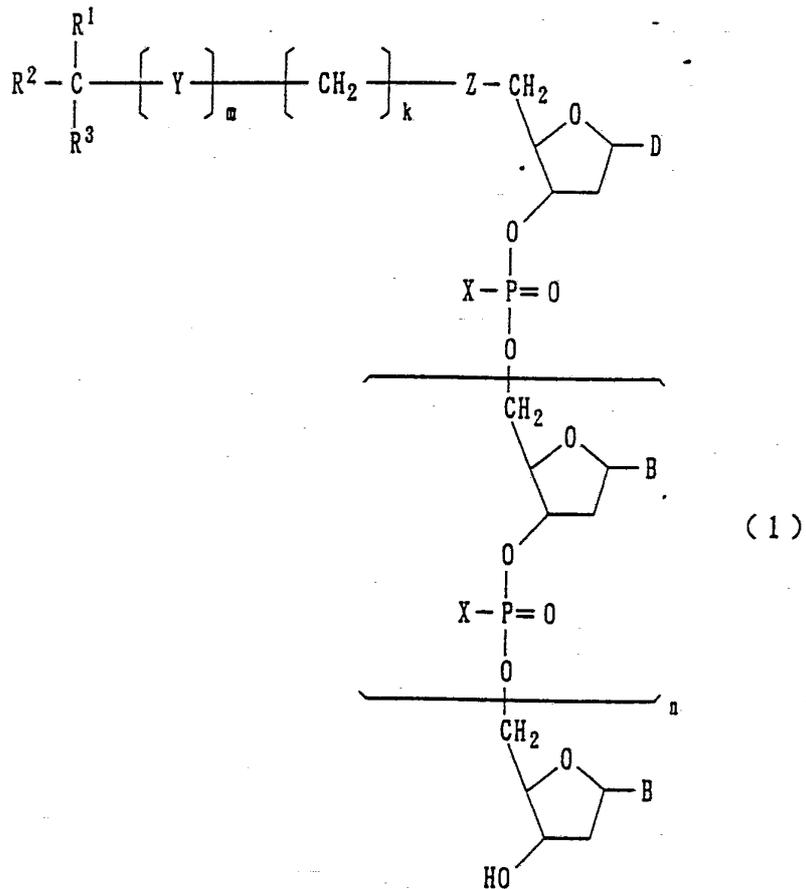
[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[β群]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T)。

86. 一般式 (1)



(式中、kは0乃至20の整数を示し、mは0又は1を示し、nは4乃至29の整数を示し、Xは水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基を示し、Y及びZはそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、D及びBはそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基を示す。但し、k=0のときはm=0であり、また、式中のBを含む塩基配列は、ウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である)で示される化合物又はその塩を、抗AIDSウィルス疾患の哺乳動物に投与する治療又は予防方法。

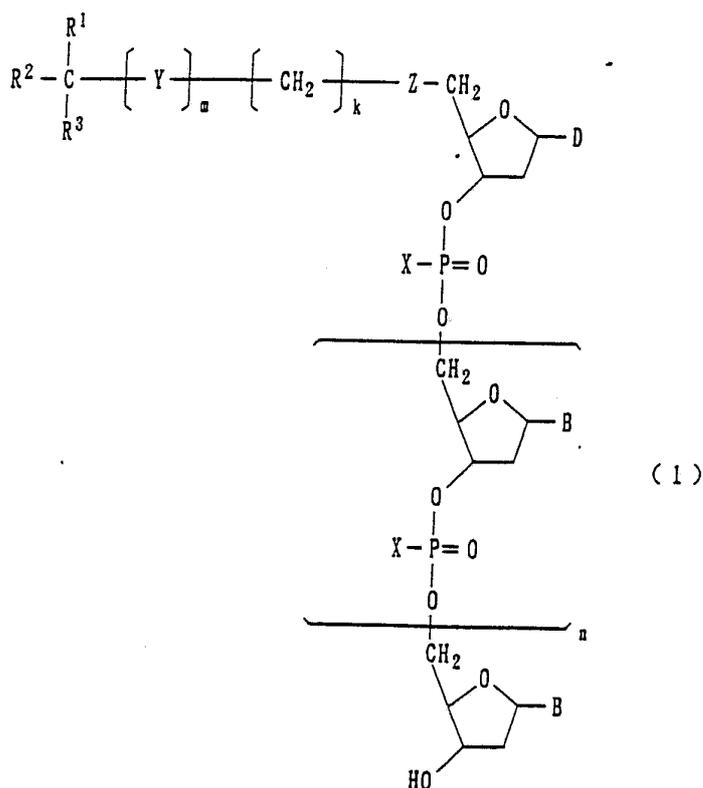
[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[β群]

アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)及びチミン(T)。

87. 一般式(1)



(式中、kは0乃至20の整数を示し、mは0又は1を示し、nは4乃至29の整数を示し、Xは水酸基、メチル基、メルカプト基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基又は炭素数1乃至6個のモノアルキルアミノ基を示し、Y及びZはそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は下記α群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、D及びBはそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基を示す。但し、k=0のときはm=0であり、また、式中のBを含む塩基配列は、腫瘍遺伝子に相補的な塩基配列である)で示される化合物又はその塩を、がん疾患の哺乳動物に投与する治療又は予防方法。

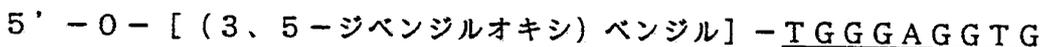
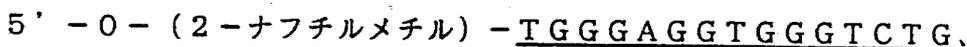
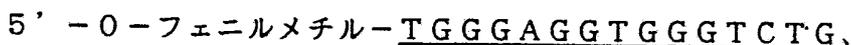
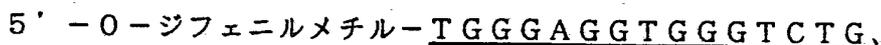
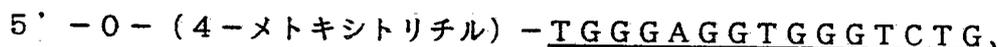
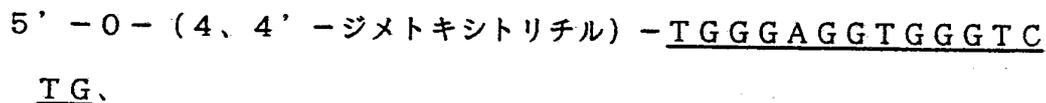
[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[β群]

アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)及びチミン(T)。

88. 下記の化合物より選択された化合物の、又は薬理上の許容しうる塩の有効量を、AIDSウィルス疾患の哺乳動物に投与する治療又は予防方法。



GGTCTG、

5' - S - ジフェニルメチル - TGGGAGGTGGGTCTG、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - AGGTGGGTCTGAA  
AC、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TCGGGGTTGGGAG  
GT、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TTGGGAGGTGGGT  
CT、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGTCTGAAACG  
AT、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - GGGAGGTGGGTCT  
GA、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - GTTGGGAGGTGGG  
TC、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - GGGTTGGGAGTGG  
GG、

5' - O - トリチル - TGGGAGGTGGGTCTG、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTGGGTC  
I、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTGGGTC

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTGGGT、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTGGG、

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTGG、

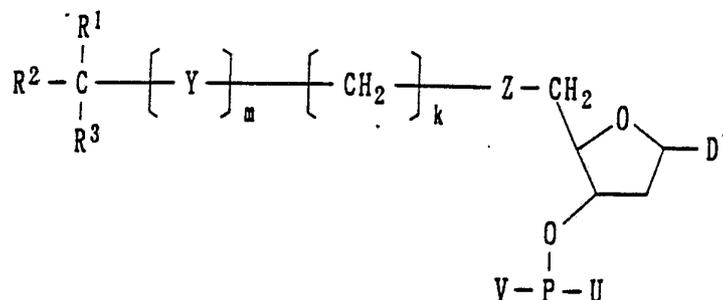
5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - TGGGAGGTG。

89. 下記の化合物より選択された化合物の、又は薬理上許容しうる塩の有効量を、がん疾患の哺乳動物に投与する治療又は予防方法。

5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - ATACTCAGTCATT

TTTAGCAG.

## 90. 一般式



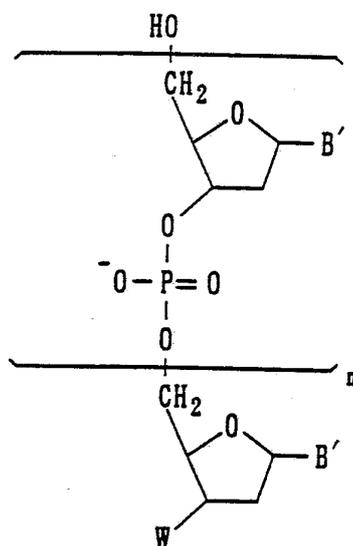
で示される化合物（式中、 $k$ は0乃至20の整数を示し、 $m$ は0又は1を示し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、 $\text{Y}$ 及び $\text{Z}$ はそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、 $\text{V}$ はジアルキルアミノ基を示し、 $\text{U}$ はジアルキルアミノ基または1又は2個の酸素原子及び／又は窒素原子を環内に有する複素環基を示し、 $\text{D}'$ は $\beta$ 群から選択される残基又は保護された相同の残基を示す。但し、 $k=0$ のときは $m=0$ である。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[ $\beta$ 群]

アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)及びチミン(T。)と、  
(ii)①DNA合成機で合成し、5'末端のジメトキシトリチル基のみを除去し塩基部分がアシル基等の保護基で保護された、コントロールド・ポアグラスに結合したままの、又は、②液相法で合成し、5'末端に遊離の水酸基を有し塩基部分がアシル基等の保護基で保護された、一般式

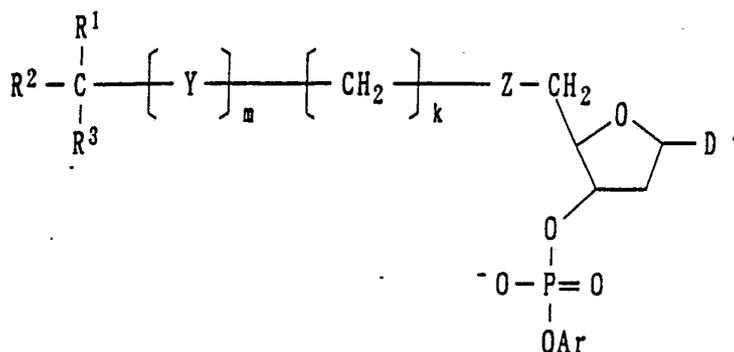


で示されるオリゴヌクレオチド（ $B'$  はそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記  $\beta$  群から選択される残基又は保護された相同の残基を示し、 $W$  は低級アシルオキシ、アリアルアシルオキシ基又はコントロールド・ポアグラスを示し、 $n$  は 4 乃至 29 の整数を示す。但し、 $B'$  を含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウイルス遺伝子に相補的な塩基配列である。

[  $\beta$  群 ]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T) を、  
 (iii) ①縮合剤を用いて縮合させ、亜リン酸トリエステル結合を形成させて、②酸化剤を用いてリン酸トリエステルに酸化し、オリゴヌクレオチドがコントロールド・ポアグラスに結合している場合には、コントロールド・ポアグラスより切り出した後、保護基を除去することにより、得られる請求項 2 に記載の化合物の製造方法。

91. 一般式



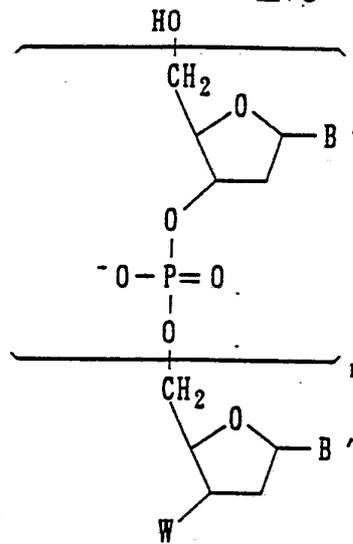
で示される化合物（式中、 $k$ は0乃至20の整数を示し、 $m$ は0又は1を示し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、 $\text{Ar}$ はアリール基を示し、 $\text{D}'$ は $\beta$ 群から選択される残基又は保護された相同の残基を示す。但し、 $k=0$ のときは $m=0$ である。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[ $\beta$ 群]

アデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）及びチミン（T。）と、  
 ①DNA合成機で合成し、5'末端のジメトキシトリチル基のみを除去し、塩基部及びリン酸部分が保護基で保護されたコントロールド・ポアグラスに結合したままの、又は②液相法で合成し、5'末端に遊離の水酸基を有し、塩基部分及びリン酸部分が保護基で保護された一般式

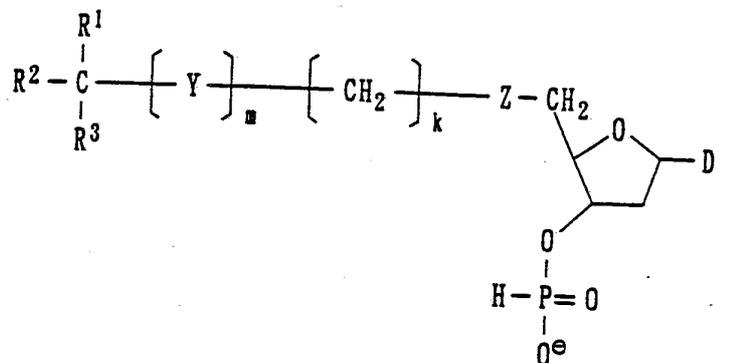


で示されるオリゴヌクレオチド (B' はそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基又は保護された相同の残基を示し、Wは低級アシルオキシ、アリアルアシルオキシ基又はコントロールド・ポアグラスを示し、nは4乃至29の整数を示す。但し、B'を含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウイルス遺伝子に相補的な塩基配列である。

[β群]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T) を、縮合剤を用いて縮合させ、リン酸トリエステル結合を形成させて、オリゴヌクレオチドがコントロールド・ポアグラスに結合している場合にはコントロールド・ポアグラスより切離した後、保護基を除去することにより得られる請求項2に記載の化合物の製造方法。

92. 一般式



で示される化合物 (式中、kは0乃至20の整数を示し、mは0又は1を示し、

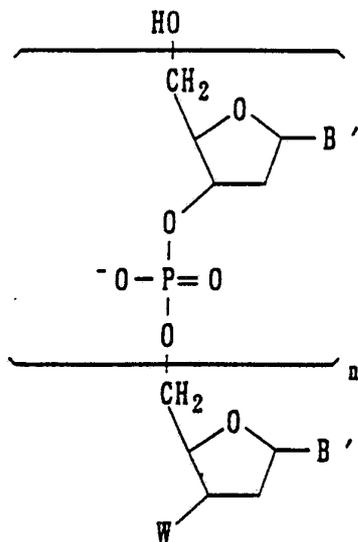
$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基又は  $\alpha$  群から選択される置換基を有していてもよい炭素数 6 乃至 10 個のアリール基を示し、 $D'$  は  $\beta$  群から選択される残基を示す。但し、 $k=0$  のときは  $m=0$  である。

[ $\alpha$ 群]

水酸基、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数 6 乃至 10 個のアリール基、炭素数 6 乃至 10 個のアリールオキシ基、及び炭素数 6 乃至 10 個のアリール部と炭素数 1 乃至 2 個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[ $\beta$ 群]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T)。( ) と DNA 合成機で合成し、5' 末端のジメトキシトリチル基のみを除去し、塩基部が保護基で保護されたコントロールド・ポアグラスに結合したままの一般式



で示されるオリゴヌクレオチド ( $B'$  はそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記  $\beta$  群から選択される残基又は保護された相同の残基を示し、低級アシルオキシ、アリールアシルオキシ基又はコントロールド・ポアグラスを示し、 $n$  は 4 乃至 29 の整数を示す。但し、 $B'$  を含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウィル

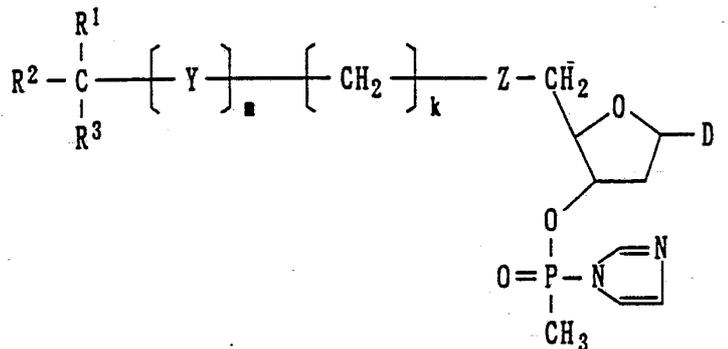
ス遺伝子に相補的な塩基配列である。

[β群]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T) を、縮合剤と脱酸剤の存在下に縮合させて、H-ホスホン酸ジエステル結合を形成させた後に、酸化剤を用いてH-ホスホン酸結合をリン酸ジエステル結合に変換し、塩基性条件下でコントロールド・ポアグラスからオリゴヌクレオチドを切り離すと同時に塩基部分の保護基を除去することにより得られる請求項2に記載の化合物の製造方法。

93.

一般式



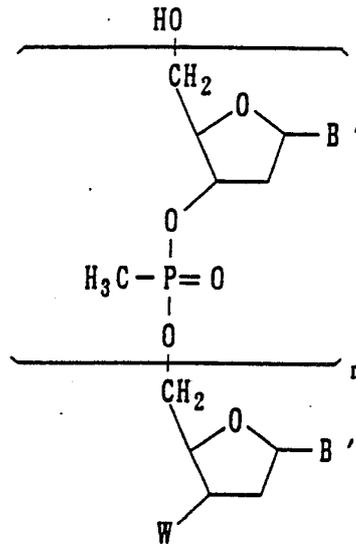
で示される化合物 (式中、kは0乃至20の整数を示し、mは0又は1を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又はα群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、Y及びZはそれぞれ酸素又は硫黄原子を示し、D'はβ群から選択される残基を示す。但し、k=0のときはm=0である。

[α群]

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[β群]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T) の 5' 末端のジメトキシトリチル基のみを除去し、塩基部分が保護基で保護されたコントロールド・ポアグラスに結合したままの一般式



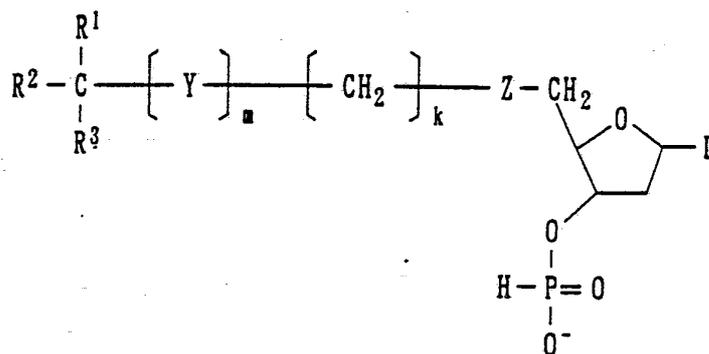
で示されるメチルホスホネート型オリゴヌクレオチド (B' はそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基又は保護された相同の残基を示し、Wは低級アシルオキシ、アリアルアシルオキシ基又はコントロールド・ポアグラスを示し、nは4乃至29の整数を示す。但し、B'を含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である。

[β群]

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T) を、テトラゾールの存在下に縮合反応を行ないメチルホスホン酸ジエステル結合を形成させ、塩基性条件下でコントロールド・ポアグラスからオリゴヌクレオチドを切離すと同時に、塩基部分の保護基を除去することにより得られる請求項3に記載の化合物の製造方法。

94。

一般式



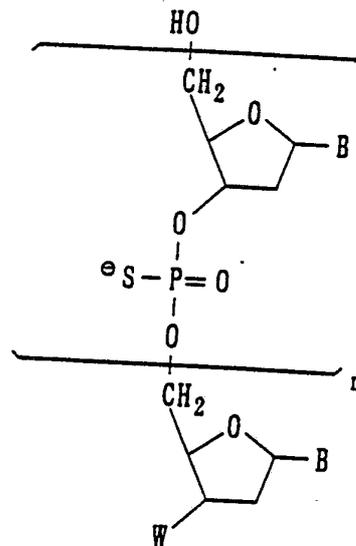
で示される化合物（式中、 $k$ は0乃至20の整数を示し、 $m$ は0又は1を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、 $D'$ は $\beta$ 群から選択される残基又は保護された相同の残基を示す。但し、 $k=0$ のときは $m=0$ である。

〔 $\alpha$ 群〕

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

〔 $\beta$ 群〕

アデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）及びチミン（T）。）とDNA合成機上で合成され、5'末端のジメトキシトリチル基を除去し、コントロール・ポアグラスについたままの一般式



で示されるチオエート型オリゴヌクレオチド（B' はそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基基又は保護された相同の残を示し、Wは低級アシルオキシ、アリールアシルオキシ基又はコントロールド・ポアグラスを示し、nは4乃至29の整数を示す。但し、B' を含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である。

[α群]

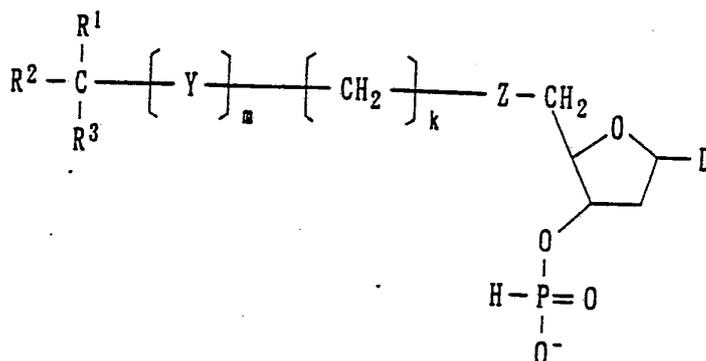
水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

[β群]

アデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）及びチミン（T）。）を、縮合剤と酸化剤の存在下に、ホスホン酸ジエステル結合を形成させた後、塩基の存在下に、二硫化炭素に溶かした硫黄を反応させた後、塩基性条件下でコントロールド・ポアグラスからオリゴヌクレオチドを切り離すと同時に塩基部分の保護基を除去することにより得られる請求項4に記載の化合物の製造方法。

95。

一般式



で示される化合物（式中、 $k$ は0乃至20の整数を示し、 $m$ は0又は1を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は $\alpha$ 群から選択される置換基を有していてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示し、 $D'$ は $\beta$ 群から選択される残基を示す。但し、 $k=0$ のときは $m=0$ である。

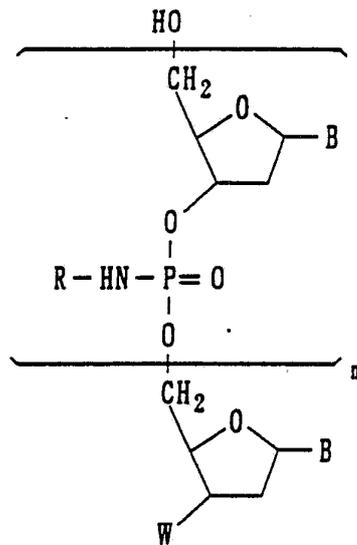
〔 $\alpha$ 群〕

水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、及び炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至2個のアルキル部からなるアラルキルオキシ基。

〔 $\beta$ 群〕

アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C) 及びチミン (T)。

とDNA合成機で合成したコントロールド・ポアグラスに結合した一般式



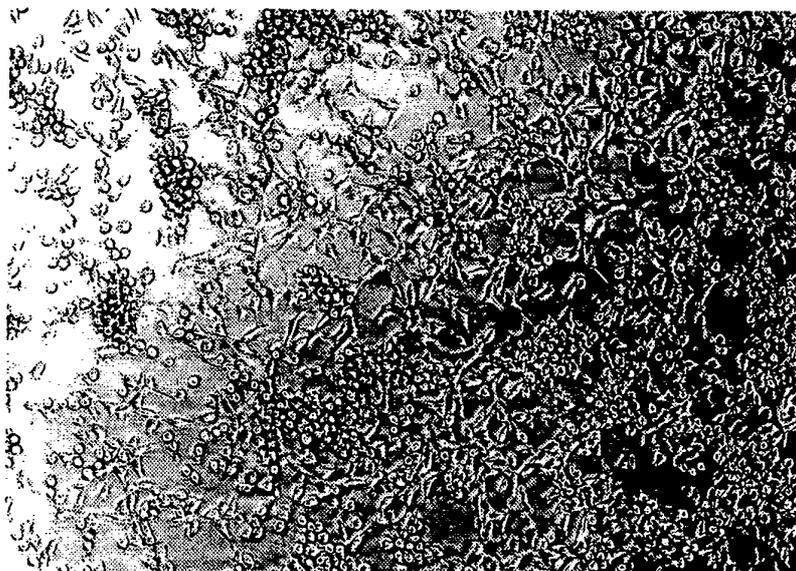
アルキルリン酸アミデートオリゴヌクレオチド（B' はそれぞれのヌクレオチド単位において独立に下記β群から選択される残基を示し、Rは低級アルキル基を示し、Wは低級アシルオキシ、アリールアシルオキシ基又はコントロールド・ポアグラスを示し、nは4乃至29の整数を示す。但し、B' を含む塩基配列は、腫瘍遺伝子又はウィルス遺伝子に相補的な塩基配列である。

[β群]

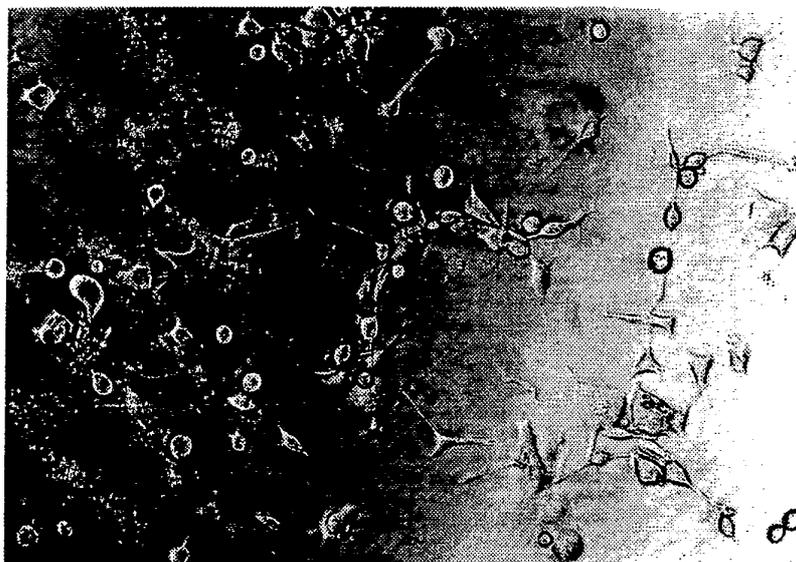
アデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）及びチミン（T。）の5'位ジメトキシトリチル基を除去して、縮合剤の存在下に、所望のアミンと反応させた後、オリゴヌクレオチドをコントロールド・ポアグラスからはずし、塩基で処理することにより得られる請求項6に記載の化合物の製造方法。

☒ 1

DmTr-ATACTCAGTCATTTTTAGCAG (実施例6)



ATACTCAGTCATTTTTAGCAG



2/6

図 2

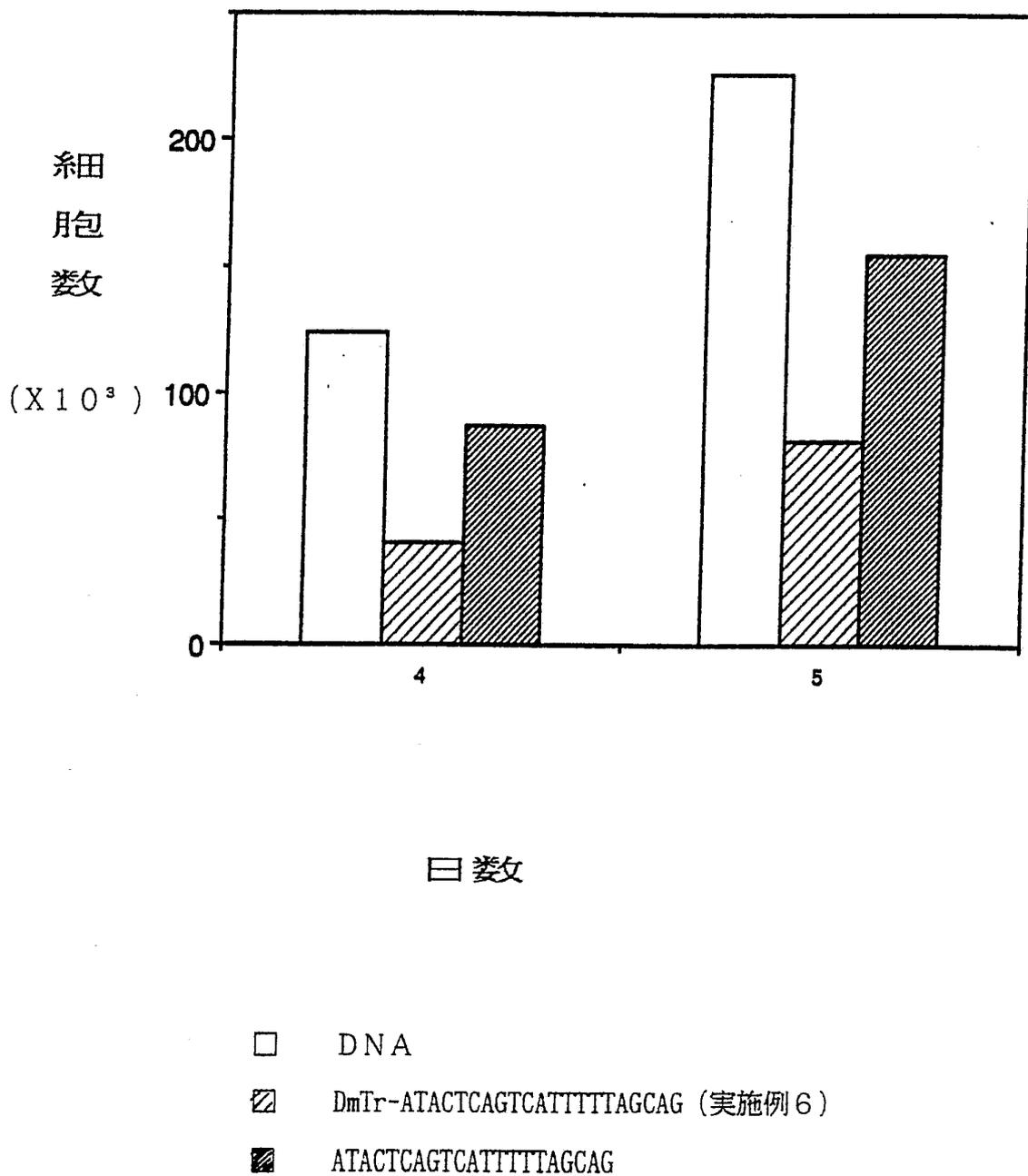
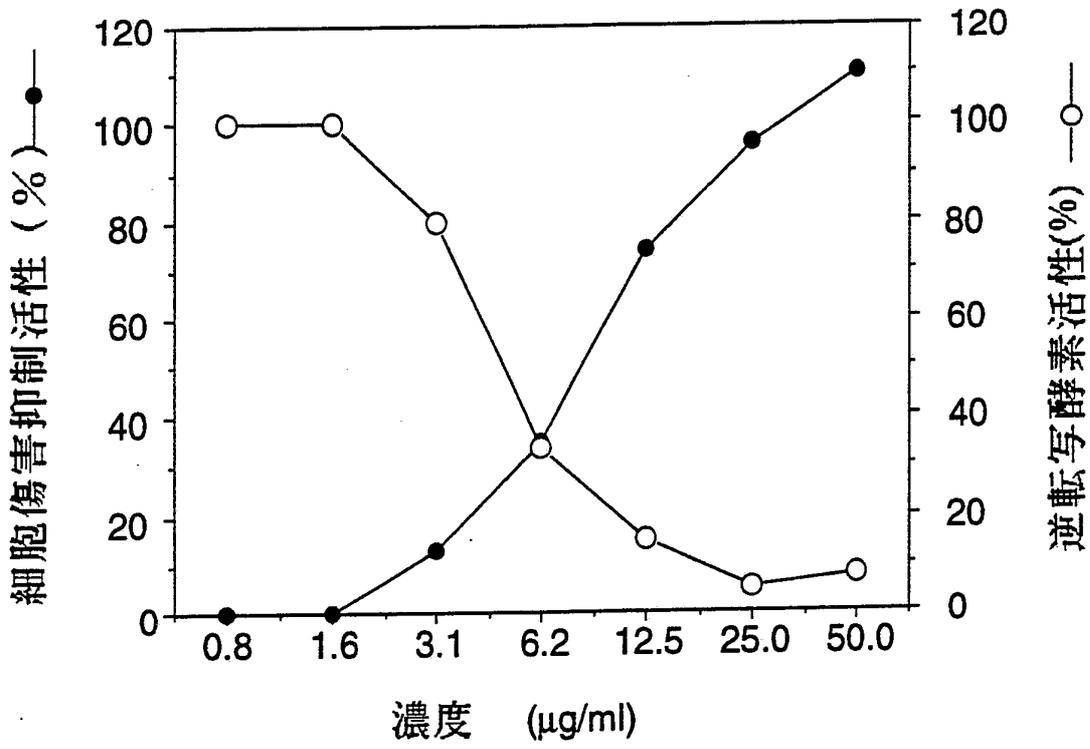
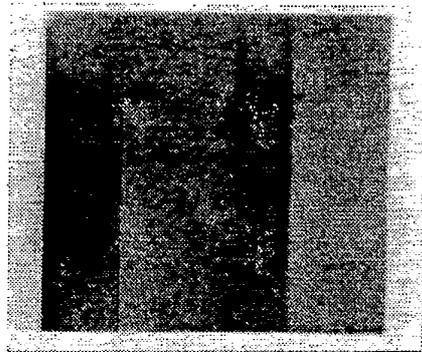


図 3



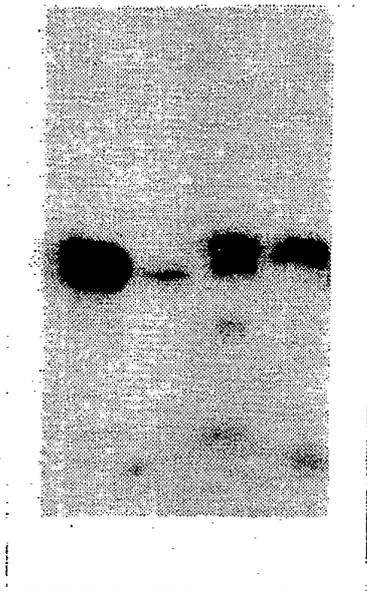
☒ 4

1 2 3 4

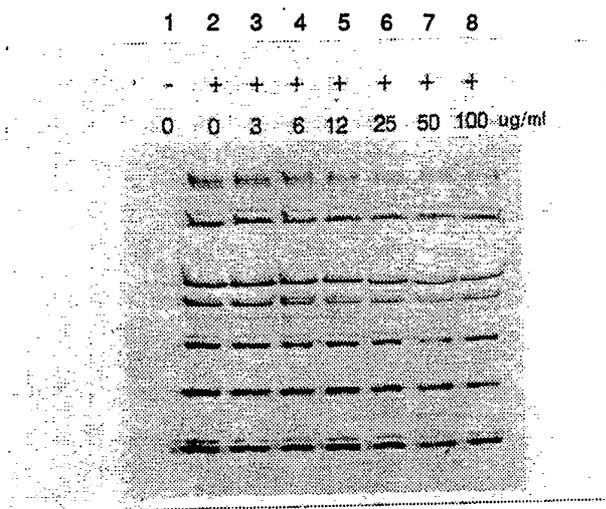
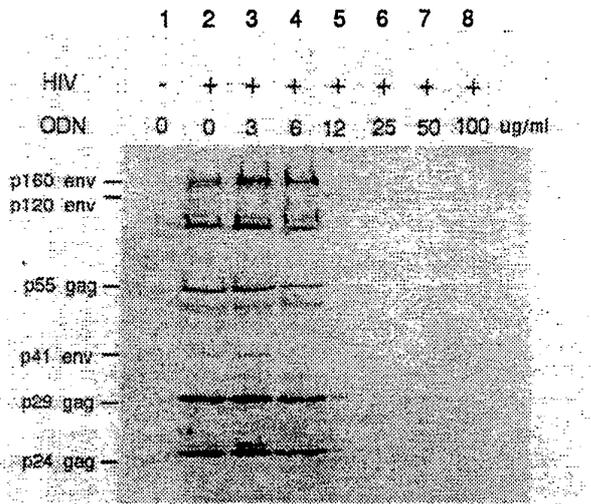


☒ 5

1 2 3 4



☒ 6



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01572

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int. Cl <sup>5</sup> C07H21/04, A61K31/70				
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>				
Classification System	Classification Symbols			
IPC	C07H21/00-21/04, A61K31/70			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>				
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>				
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>		
A	US, A, 4469863 (Paul O. P. Ts'o, et al.), September 4, 1984 (04. 09. 84)	1-79, 90-95		
A	EP, A2, 288163 (US Dept Health & Human), October 26, 1988 (26. 10. 88) & WO, A, 88/7544 & JP, A, 1-503302	1-95		
A	Science, Vol. 248, P. 208-211 (13. 04. 1990), H. M. Buck et al. "Phosphate-Mothylated DNA Aimed at HIV-1 RNA Loops and Integratea DNA Inhibitors Viral In fectivity"	80, 81		
A	EP, A2, 339842 (Ajinomoto Co., Inc.), April 13, 1989 (13. 04. 89), & JP, A, 02-16515 & JP, A, 03-128391	1-95		
<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>			
<b>IV. CERTIFICATION</b>				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report			
January 23, 1992 (23. 01. 92)	February 12, 1992 (12. 02. 92)			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer			
Japanese Patent Office				

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V.  OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1.  Claim numbers 85-89 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 85 to 89 pertain to a medical treatment of the human or animal body by surgical operation or curing.

2.  Claim numbers , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI.  OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 91/ 01572

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>5</sup> C 07H 21/04, A 61K 31/70		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C 07H 21/00-21/04, A 61K 31/70	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	US, A, 4 469 863 (Paul O. P. Ts'o, et al), 4. 9月. 1984 (04. 09. 84)	1-79, 90-95
A	EP, A2, 2 881 63 (US Dept Health & Human), 26. 10月. 1988 (26. 10. 88) & WO, A, 88/7544 & JP, A, 1-503302	1-95
A	Science, vol 248, p.208-211 (13. 04. 1990), H. M. Buck et. al "Phosphate- Mothylated DNA Aimed at HIV-1 RNA Loops and Integratea DNA Inhibitors Viral Infectivity"	80, 81
A	EP, A2, 3 398 42 (Ajinomoto Co., Inc.), 13. 4月. 1989 (13. 04. 89).	1-95
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                  「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの                  「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)                  「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの                  「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                  「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの                  「&amp;」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 23. 01. 92	国際調査報告の発送日 12.02.92	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 横 尾 俊 一 ⊕	4 C 7 8 2 2

第2ページから続く情報

( III欄の続き )

& JP, A, 02-16515 & JP, A, 03-128391

V.  一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1.  請求の範囲 85-89 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

**人又は動物の身体の手術又は治療による処置方法に該当する。**

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI.  発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_

3.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_

4.  追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたため、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。

追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。