

(19)
(12)

(KR)
(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07D 471/04
A61K 31/4375

(11)
(43)

2003 - 0025272
2003 03 28

(21) 10 - 2003 - 7000647

(22) 2003 01 16

2003 01 16

(86) PCT/JP2001/06150

(87)

WO 2002/06282

(86) 2001 07 17

(87)

2002 01 24

(81) : , , ,
EP : , , , , , , , , , , , , , , , , ,
, , , , , , , , , , , , , , ,
,

(30) JP - P - 2000 - 00216376 2000 07 17 (JP)

(71) 332 - 0012 가 4 1 8

(72) 607 - 8242 1 - 21

611 - 0013 가 8 - 10 - 605

606 - 8163 13 101

(74)
:

(54) ,

, () ,

[1]

A - L - B()

(, A 가 가 ,
B 가 가 ,
L A B .)

가 , 1 () 1
4 ,

1

, , , , , .

(),

¹
A-L-B()

(, A 가 가 ,
B 가 가 ,
L A B .),

가 , 1 () ,
1 1 4 ,
1 , 1 1 ,
1 () .

, 3' DNA 1 DNA 1
, 1 DNA , ,

(telomere)

, DNA 2 , 10 kb DNA , DNA 가 TTAGGG
DNA 3' 1 .

1972 DNA가 5' DNA , DNA , DNA DNA가 5 kb 50 150 RNA DNA DNA 5' (M 1) TRF1 DNA가 (apoptosis) (M 2)

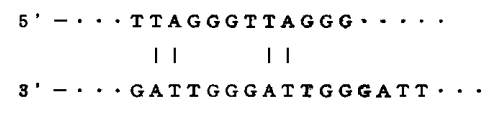
(telomerase) 가 가 가 가 M 1 M 2

RNA DNA 1 , TTAGGG 1.5 DNA가 4 (; quadplex)

A 1 가 DNA 1 DN 가

1 「TA」 G-G TA

2



A , 3' 1 1 1 5' 2 DN

가 1 가 , 1 G-G 가

, 2 DNA () DNA(DNA)
DNA (11 - 262205).

, 가 2
(11 - 336620).

NA RNA , 4 1 D

, 1 4 .

1 , DNaseI

2 DNaseI .

3 .

4 1 DNA , 가 DNaseI

5 가 1 DNA , 가 가
가 CD . 5 1 가 , 2 가

DNA 1 2
가 가 , DNA 1
4 , G-G 가 ,
G-G , G-G 가

()

[1]

A-L-B()

(, A 가 ,
B 가 ,
L A B .),

B , L , 1 A B, A
가 ,
, 1
가
가 .

, 1 가
()

[1]

A-L-B()

(, A 가 ,
B 가 ,
L A B .)

, 1 가
()

[1]

A-L-B()

(, A 가 ,
B 가 ,
L A B .)

, 가 ,
,
, 「 A / B 」 가 「 」 .
(())

2 DNA DNA () DNA(DNA) ,
DNA (11 - 262205). ,

, 2 ,

가
2

DNA RNA

가
가
(11 - 336620).

1

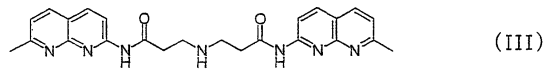
가 2 가 1
()

2

1

8 -

3



1,8 -
1,8 -

가

1,8 -

가

가 가
가 가

가
2
2

- 가

가 1,8 -
가

2 DNA GC , GA
er) 2 DNA

, GG

5' - ³²P 52 (m

4

*1 *2 *3
 ACCGT ACAGT TCGGA
 TGGCA TGGCA AGGCT

2 DNA , *1 G - C , *2 G - A
 , *3 G - G .

2 DNA , DNaseI , 가 DNA () DNaseI(DNA 가)
 , DNaseI DNA .

1 . 1 .

1 DNaseI(DNA 가) , () 가 0 500 μM
 , DNaseI .

, G - C , () , DNaseI
 , G - G () G - A

DNA 가 DNA () ()
 , () .

1 가 2 2
 , 0.0 , 1.0 , 3
 () G - A . 2 () G - G , 3

2 , () G - G G - G
 , 10⁻⁵ M G - G
 5 × 10⁻³ M(500 μM) , G - A , 10⁻⁶ M ,
 90% 가 .

, () G - G (Ka(GGmis)) 1.13 × 10⁷ M⁻¹ , 가 G
 - A (Ka(GAmis)) 1.63 × 10⁴ M⁻¹ ,

((Ka(GGmis))/(Ka(GAmis)) 696 , () G - G
 , () G - G 가 10⁷
 , () G - G

DNA 2 가 가 ,

() ()
 3 .

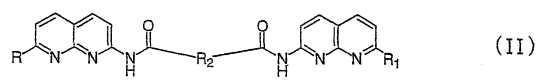
3, 2 DNA G - A 가 가 . DNA .
 , $N_A - N_G$, G - A 가 가 , 3 (G) (N_G) ,
 , (A) (N_A) 가 (-) (
 , 2 DNA 가 가 가) .
 3) .
 , 가 2 DNA 가 (N_G) (N
 A))가 ()) 3
 가 () , 가
 , () A B) 가
 , 가 , () ,
 , () 2
 , G - G .
 , (G) - (G) , G - G 1,8 -
 - (Watson - Crick) 가 ,
 .
 , 가 가 2 - 2 - , 2 - - 4 -
 , 가 가 2 - 2 - , 3 - (2 -) - 2 -
 , - 7 -
 ,
 , 가
 , 1 15, 1 10, 1 7
 , 1 15, 1 10, 1 7
 , 1 15, 1 10, 1 7
 - - - .
 , - - 1

() L , 2
 , 1 20, 1 15,
 1 12
 가 , 가 .
 () , .
 , 2 가 . 가 가

() A B L - , , ,
 가 가 , . , , ,
 , G - G ()

() ,

5



(, R, R₁ , 1 15 1 15 1 가 가
 , 1 15 1 15 1 가 가
 1 가
 ,
 R₂ 1 20 1 가 ,
 .)

「가 」 「 」

R₂ () 2 가 .
 , 가 ,
 , 가 가 . DNA R
 NA 가 .
 , 가 .

1,8- 2- -1,8- 2- -7- -1,8- 가 .

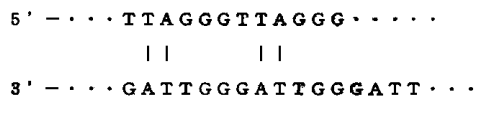
N- -4- - , 가 , 2 ,
 , 가 . 가 .

가 , 가 . , 가 .
 , 가 .

1 , 가 가
 가 2 (가) 1 가
 A 가 1 , 2 DNA 1 mRNA rRN

1 , 가 가 1 ,
 1 「TA」 , G-G TA , 가

[2]



3' 1 1 1 5' 2 DN
 A , 3' ,
 1 , G-G / G-T 1
 가 , . ,
 () .

1 DNA , 가 () (, DNA)
 ND DNaseI(DNA 가) DNaseI DNA

4 . 4 2 가 , 4
 , 0.0 가 () , 1.0
 D ()) 가 () (M) G-G ([GG]/[ND])(N

4 ([GG]/[ND]=0.5) , () G-G
 , [GG]/[ND]가 3 G-G

, () G-G (Ka(GGmis)) $4.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$.

() G-G
 ,1 가 가 G-G ,

CD 5 가 , () () 가
 5 1 CD ,2 ($\cdot \text{cm}^2 \cdot \text{dmol}^{-1}$) (nm) .

5 가 가 가 CD ,

, 1 가
 , 4 () 가 , ,
 , 1 가 가 ,

(G-G) 가 가 ,
 4 가 () 가
 가 ,
 가

() A B G-G ,
 T-G 가 .

() 가
 3 .

3 2 DNA G-A 가 .
 , G-A 가 DNA .
 , $N_A - N_G$ 가가 , 3
 , (G) (N_G)
 , 2 DNA (A) (N_A) (N_A) (N_G) ,
 가 (N_G) (N_A) (-) (3
).

, G - C, A - T, A - U

1
, 1

, 1

RNA , DNA , DNA , RNA

() 1 2
가

가

가

() 1 2
가

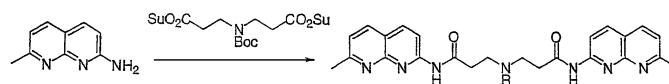
2 4 가 1
()

2 4 , 1 가 ,

, / 가 , 1

1 (())

1



(Boc t-)

N - Boc (313 mg, 0.74 mmol) (15 M θ) , 2 - - 7 -
 - 1,8 - (294 mg, 1.85 mmol) 가 48 Boc
 4 N 2 ,
 가 13% .

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) :

8.26(d, 2H, J=8.8Hz), 8.14(d, 2H, J=8.8Hz), 8.11(d, 2H, J=8.0Hz),

7.34(d, 2H, J=8.0Hz), 3.20(t, 4H, J=6.0Hz), 2.84(t, 4H, J=6.0Hz),

2.68(s, 6H);

FABMS (NBA), m/e (%): 444 [(M+H)⁺, 10], 246 (40), 154 (100);

HRMS : C₂₄H₂₆O₂N₇ [(M+H)⁺]444.2146

:444.2148

2

5' ³²P 52 DNA G - G G - A 가 2 DNA
 (1).

2 DNA 가 1 가 , DNaseI

, 2 DNA (< 4 nM) , NaCl(100 mM) MgCl₂ (5 mM)
 (10 mM, pH 7.6) 가 1 , 4 12
 . 0.2 U DNaseI(DNA 가) 가 , 25 8 .
 DNA , 12% 7 M .

1 .

3

22 (mer) ,

5' - AGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG - 3'

(10 mM, pH 7.0, NaCl 100 mM) 70 5 가 , 가 4
 (Structure, 263, 1 (1993)). 가

, 360 nm .

4 . , 가 4.2 × 10⁵ M⁻¹

4

22 (mer) ,

5' - AGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG - 3'

(10 mM, pH 7.0, NaCl 100 mM) 70 5 가 , 가 4
 (Structure, 263, 1 (1993)). 가 (CD)
 (0 50 μM) 가 , 7 5 ,
 5 가 5
 DNA가, 가 가 4

가

, () 1 2 4
 , 1 가 .1 가 , 가 , 가
 , , , 가 , 1 가

(57)

1.

(),

[1]

A - L - B()

(, A 가 가 ,
 B 가 ,
 L A B .)

A B , L 가 , 1 A B,

2.

1 , () A B가, ,

3.

1 2 , () A B가, 가

4.

3, () A B 가,

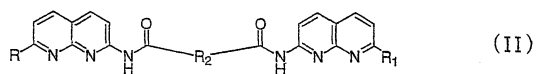
5.

1 4, () A B
L,

6.

1 5, () (),

[5]



(, R, R₁ , 1 15 1 15 1 가 가
1 15 1 15 1 가
1 가
,

R₂ 1 20 1 가 ,
)

7.

1 6, 가 DNA .

8.

7, DNA 가 DNA .

9.

1 8 가 , 1 , G - G .

10.

1 9, 가, .

11.

(),

[1]

A-L-B()

(, A 가 ,
 B 가 ,
 L A B .)
 , 1
 가 , 1
 가 .

12.

(),

[1]

A-L-B()

(, A 가 ,
 B 가 ,
 L A B .)
 , 1
 가 , 1
 .

13.

1 , 가
 (),

[1]

A-L-B()

(, A 가 ,
 B 가 ,
 L A B .)
 , .

14.

13 , .

15.

13 14 , 가 DNA .

16.

13 15 , 가

17.

(),

[1]

A-L-B()

(, A 가 ,
B 가 ,
L A B .)

가 , 1

18.

17 , 가 DNA .

19.

18 , 가 .

20.

1 , (), 가

[1]

A-L-B()

(, A 가 ,
B 가 ,
L A B .)

21.

20 , ,

22.

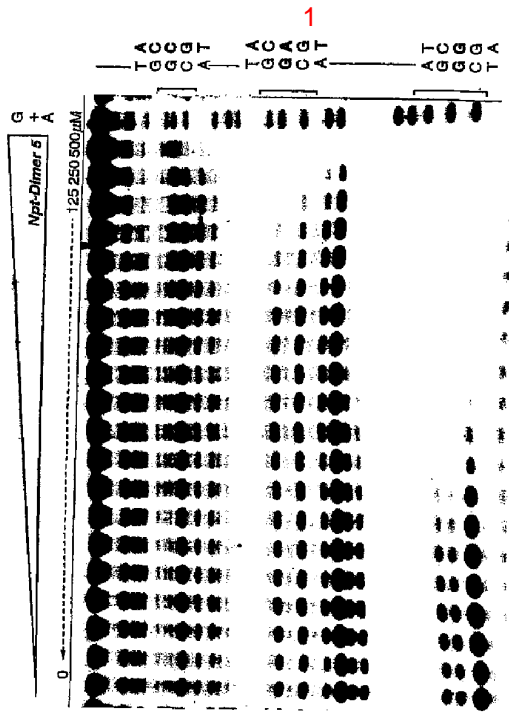
21

가

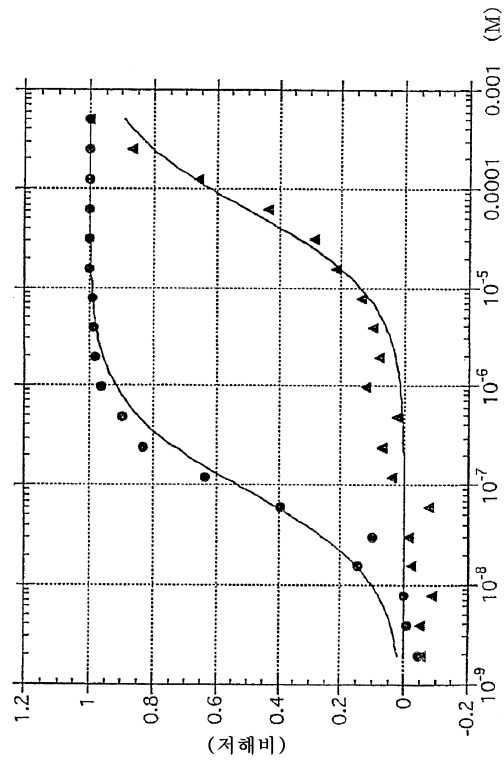
23.

20

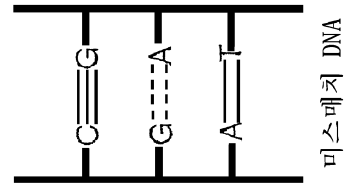
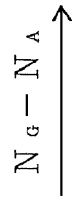
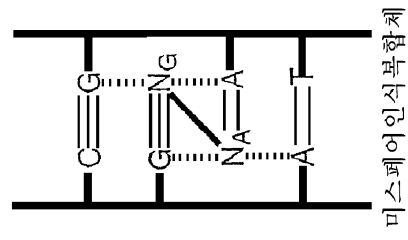
22



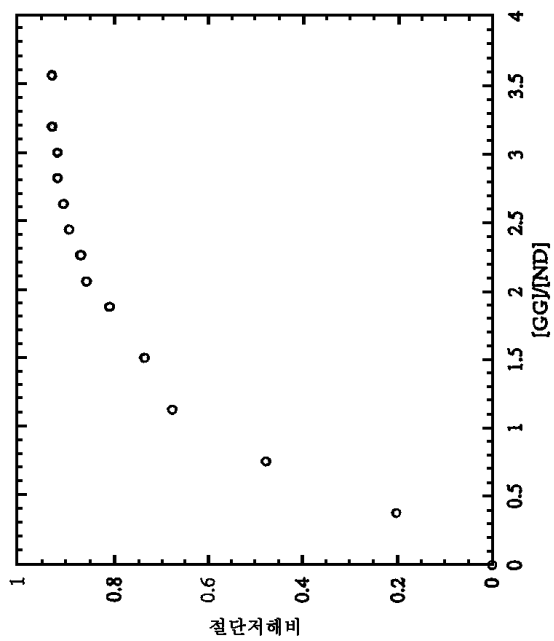
2



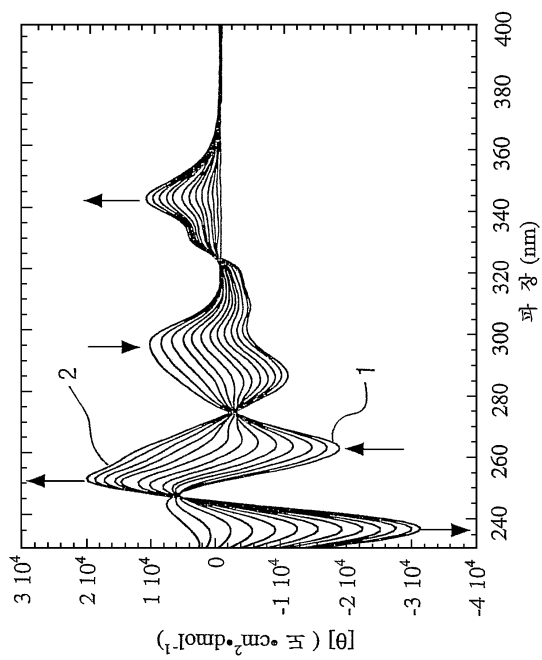
3



4



5



<110> JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION
 <120> MOLECULES CAPABLE OF BINDING TO TELOMERE AND THE LIKE AND METHOD
 WITH THE USE OF THE SAME
 <130> PI021059/PCT/JP
 <150> JP2000-216376
 <151> 2000-07-17
 <160> 4
 <170> KopatentIn 1.71
 <210> 1
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> telomere sequence
 <400> 1
 ttagggtttag gg 12
 <210> 2
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Single-stranded oligonucleotide chain to form normal G-C pair
 <400> 2
 accgt 5
 <210> 3
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Single-stranded oligonucleotide chain to form G-A mismatch pair
 <400> 3
 acagt 5
 <210> 4
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Single-stranded oligonucleotide chain to form G-G mismatch pair
 <400> 4
 tcgga 5