

## 2' 水酸基にスルホニルプロピル修飾を有する修飾核酸の合成と性質

(東京科学大生命理工<sup>1</sup>) ○瀧川 駿太郎<sup>1</sup>・友利 貴人<sup>1</sup>・植草 宏哉<sup>1</sup>・大石 健智<sup>1</sup>・村上 英太郎<sup>1</sup>・正木 慶昭<sup>1</sup>・清尾 康志<sup>1</sup>

Synthesis and properties of modified nucleic acids with sulfonylpropyl modification on the 2' hydroxyl group. (<sup>1</sup>*Sch. Life Sci. Tech., Science Tokyo*) ○Shuntaro Takigawa<sup>1</sup>, Takahito Tomori<sup>1</sup>, Koya Uekusa<sup>1</sup>, Taketo Ohishi<sup>1</sup>, Eitaro Murakami<sup>1</sup>, Yoshiaki Masaki<sup>1</sup>, Kohji Seio<sup>1</sup>

Antisense nucleic acids, a type of nucleic acid medicine, are used as therapeutic agents that target RNA. Antisense nucleic acids are modified with nucleic acid modifications to improve nuclease resistance and double-strand stability so that they can more easily exhibit their medicinal effects. In the present study, we focused on the introduction of a modified nucleic acid with a sulfonylpropyl modification at the 2' hydroxyl group (a) as a modifier to antisense nucleic acids, and synthesized several 5-methyluridine derivatives with a sulfonylpropyl modification at the 2' hydroxyl group. In particular, for the modified nucleic acid with sulfamoylpropyl modification of the 2' hydroxyl group, the reactivity of the sulfamoyl group with nitrogen in phosphitylation was evaluated.

We also developed a synthetic route to convert these synthesized 5-methyluridine derivatives to 5-methylcytidine derivatives (c). Furthermore, these synthesized 5-methyluridine and 5-methylcytidine derivatives were introduced into oligonucleotides.

**Keywords :** *Antisense oligonucleotides, Sulfonyl modification, Modified nucleic acid, Sulfonamide modification, Sulfonyl fluoride modification*

核酸医薬品の一種のアンチセンス核酸は、RNA を標的とした治療薬として用いられる。アンチセンス核酸は修飾核酸の導入により核酸分解酵素耐性や二重鎖安定性などを向上させ、薬効をより発揮しやすいように工夫されている。本研究では、アンチセンス核酸に導入する修飾核酸として 2' 水酸基にスルホニルプロピル修飾を有する修飾核酸 (a) に着目し、数種類の 2' 水酸基のスルホニルプロピル修飾を有する 5-メチルウリジン誘導体の合成を行なった。特に 2' 水酸基にスルファモイルプロピル修飾を有する修飾核酸については、ホスフィチル化におけるスルファモイル基の窒素に対する反応性を評価した。

また、これらの合成した 5-メチルウリジン誘導体を 5-メチルシチジン誘導体 (c) へと変換する合成ルートを開発した。さらに、合成したこれらの 5-メチルウリジン誘導体及び 5-メチルシチジン誘導体をオリゴヌクレオチドへと導入した。

