

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和4年9月20日(2022.9.20)

【国際公開番号】WO2020/053815  
 【公表番号】特表2021-535920(P2021-535920A)  
 【公表日】令和3年12月23日(2021.12.23)  
 【出願番号】特願2021-513792(P2021-513792)  
 【国際特許分類】

C 0 7 K 1 4 / 6 0 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 3 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 3 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 4 7 / 6 0 ( 2 0 1 7 . 0 1 )  
 A 6 1 K 4 7 / 3 4 ( 2 0 1 7 . 0 1 )  
 A 6 1 K 4 7 / 3 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 8 / 2 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 C 0 7 H 1 9 / 1 6 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 C 0 7 H 1 9 / 0 6 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

10

【 F I 】

C 0 7 K 1 4 / 6 0 5                    Z N A  
 A 6 1 P 3 / 1 0  
 A 6 1 P 3 / 0 4  
 A 6 1 K 4 7 / 6 0  
 A 6 1 K 4 7 / 3 4  
 A 6 1 K 4 7 / 3 2  
 A 6 1 K 3 8 / 2 6  
 C 0 7 H 1 9 / 1 6 7  
 C 0 7 H 1 9 / 0 6 7

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和4年9月9日(2022.9.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

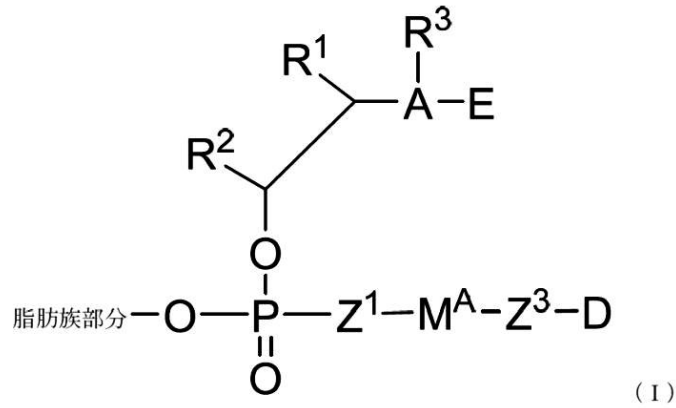
【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、

40

## 【化 1】

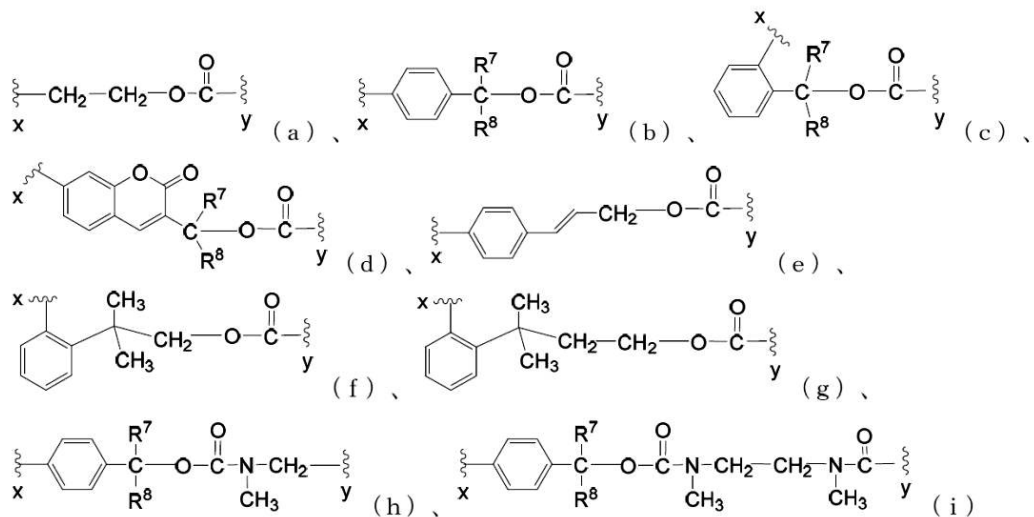


10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、  
 前記脂肪族部分が、ポリマー、 $R^P$ 、ならびに  
 ポリマー-L-( $CH_2$ ) $_m$ -およびポリマー-L-( $CH_2-CH_2-O$ ) $_p$ -( $CH_2$ ) $_m$ -から選択される基から選択され、  
 $R^P$ が、任意に置換された $C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $C_{1-3}$ アルキル-O-( $CH_2-CH_2-O$ ) $_p$ -( $CH_2$ ) $_m$ -、および任意に置換された $C_{3-7}$ シクロアルキルから選択され、  
 Lが、連結基であり、  
 mおよびpが、それぞれ独立して、1~10の整数であり、  
 Dが、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の残基であり、  
 $Z^1$ が、O、S、およびN( $R^N$ )から選択され、  
 $Z^3$ が、OおよびN( $R^N$ )から選択されるか、または $Z^3$ が存在せず、  
 Aが、OまたはNであり、AがOである場合、 $R^3$ が存在せず、  
 $R^N$ が、Hおよび任意に置換された $C_{1-6}$ アルキルから選択され、  
 $R^3$ が、Hおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは  
 $R^3$ および $R^1$ が、Aおよび $R^1$ が結合している炭素原子と一緒にあって、任意に置換された4~7員の脂肪族複素環式環を形成するか、あるいは  
 $R^3$ および $R^2$ が、A、 $R^1$ が結合している炭素原子、および $R^2$ が結合している炭素原子と一緒にあって、任意に置換された4~8員の脂肪族複素環式環を形成し、  
 $M^A$ が、式(a)~(i)のうちのいずれか1つを有する自壊性基であり、  
 【化 2】

20

30



40

式中、xが、 $Z^1$ への結合点を示し、yが、 $Z^3$ への結合点を示し、

50

$R^1$  および  $R^2$  が、独立して、水素、任意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、および任意に置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、

あるいは、 $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル環、任意に置換された 4 ~ 7 員の脂肪族複素環式環、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリール、または任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールを形成するか、

あるいは、 $R^1$  および  $R^2$  が一緒に結合して、リボース環系を形成し、

$R^7$  および  $R^8$  が、独立して、H および  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

E が、切断可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2】

前記脂肪族部分が、ポリマーである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記ポリマーが、ポリ(アルキレングリコール)、ポリ(オキシエチル化ポリオール)、ポリ(オレフィンアルコール)、ポリ( - ヒドロキシ酸)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリオキサゾリン、およびそれらのコポリマーからなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記ポリマーが、ポリエチレングリコールである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 5】

前記ポリエチレングリコールが、直鎖状である、請求項 4 に記載の化合物。

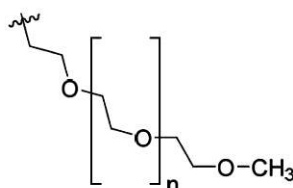
【請求項 6】

前記ポリエチレングリコールが、分岐状である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記ポリエチレングリコールが、以下の構造式を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【化 6】



30

(式中、 $n$  が、1 ~ 1,000 の整数である)

【請求項 8】

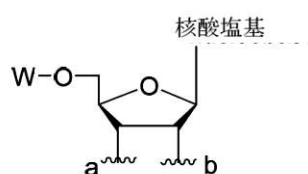
$R^7$  および  $R^8$  が、独立して、H およびメチルから選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^1$  および  $R^2$  が、一緒に、以下の式のリボース環系を形成し、

40

【化 7】



式中、 $a$  が O への結合点を示し、 $b$  が A への結合点を示すか、 $a$  が A への結合点を示し、 $b$  が O への結合点を示すかのいずれかであり、W が、H、アシル基、および保護基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

50

## 【請求項 10】

前記核酸塩基が、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、およびウラシルからなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

A が、O である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

A が、N である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 13】

A が、NH である、請求項 12 に記載の化合物。

## 【請求項 14】

E が、エステラーゼ、特異的または非特異的ペプチダーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシダーゼ、ヒドロラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、およびトランスアミナーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 15】

E が、酸性 pH または生理学的 pH で非酵素的に切断可能である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 16】

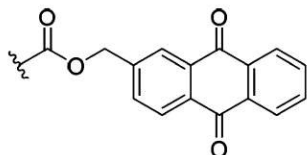
E が、アシル基、O - メチル - アシル基、メチルアジド基、糖残基、保護アセタール、炭酸エステル、グルコース、ガラクトース、マンノース、またはグルクロン酸である、請求項 1 に記載の化合物。

20

## 【請求項 17】

A が、O であり、E が、以下の式の基である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【化 8】

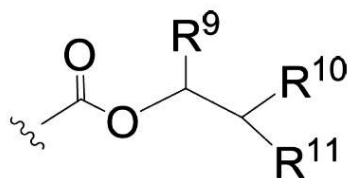


30

## 【請求項 18】

A が、 $\text{NR}^{\text{N}}$  または  $\text{NR}^{\text{3}}$  であり、E が、以下の式の切断可能な部分であり、

## 【化 9】



式中、

40

$\text{R}^{\text{9}}$  が、H、任意に置換された  $\text{C}_{6-10}$  アリールおよび任意に置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルキルから選択され、

$\text{R}^{\text{10}}$  および  $\text{R}^{\text{11}}$  が、それぞれ独立して、H、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{COR}^{\text{12}}$ 、 $\text{SOR}^{\text{12}}$  または  $\text{SO}_2\text{R}^{\text{12}}$ 、任意に置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、任意に置換された  $\text{C}_{6-10}$  アリール、および任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは

$\text{R}^{\text{10}}$  および  $\text{R}^{\text{11}}$  が、それらが結合している炭素原子と一緒に、1 つ以上の任意に置換された  $\text{C}_{6-10}$  アリール環と縮合した任意に置換された  $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル環を形成し、

$\text{R}^{\text{12}}$  が、任意に置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルキルおよび任意に置換された  $\text{C}_{6-10}$  アリー

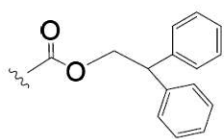
50

ルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

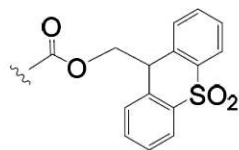
【請求項 19】

E が、以下の式 (E-1) ~ (E-12) および (E-37) ~ (E-42) のうちのいずれか 1 つの切断可能な部分であり、

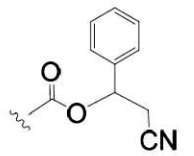
【化 10】



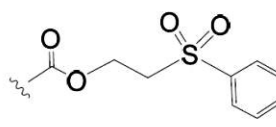
(E-1)、



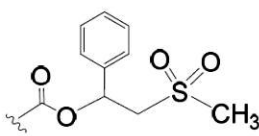
(E-2)、



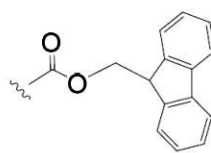
(E-3)、



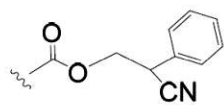
(E-4)、



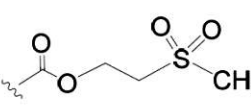
(E-5)、



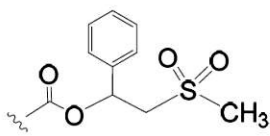
(E-6)、



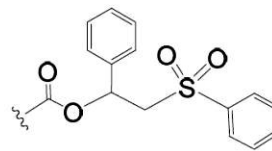
(E-7)、



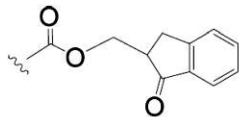
(E-8)、



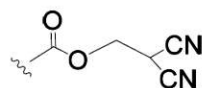
(E-9)、



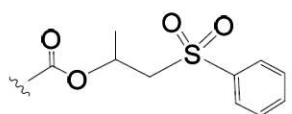
(E-10)、



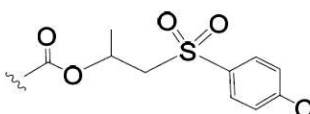
(E-11)、



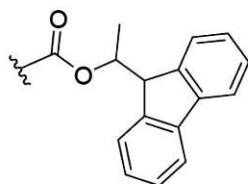
(E-12)、



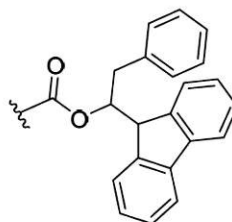
(E-37)、



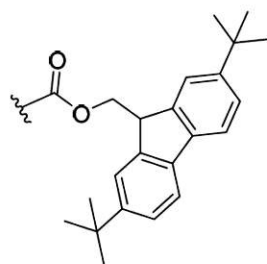
(E-38)、



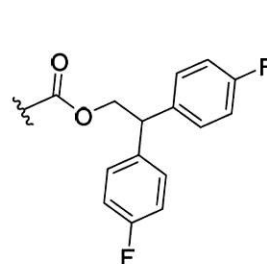
(E-39)、



(E-40)、



(E-41)、



(E-42)

10

20

30

40

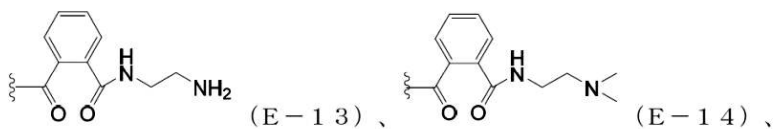
50

式中、式(E-1)~(E-12)、(E-37)または(E-39)~(E-41)のフェニル環のうちのいずれか1つは、C<sub>1</sub>-10アルキル、C<sub>1</sub>-10ハロアルキル、C<sub>1</sub>-10アルコキシ、OH、NO<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、およびアシルから選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換される、請求項1~13のいずれか一項に記載の化合物。

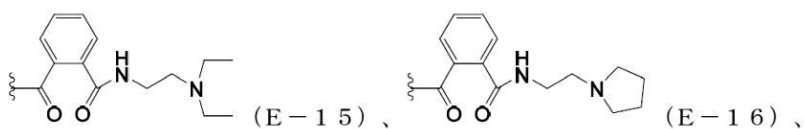
【請求項20】

Eが、以下の式(E-13)~(E-36)のうちのいずれか1つの基であり、

【化11】



10

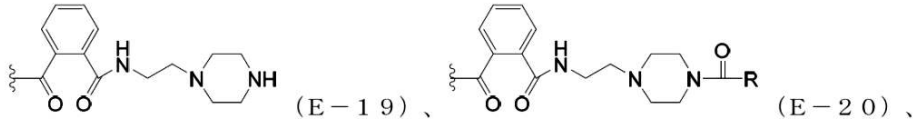
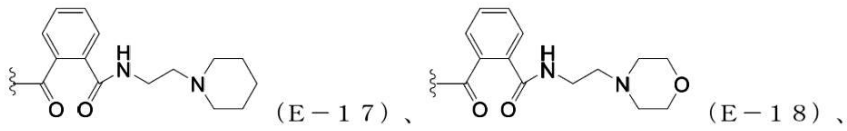


20

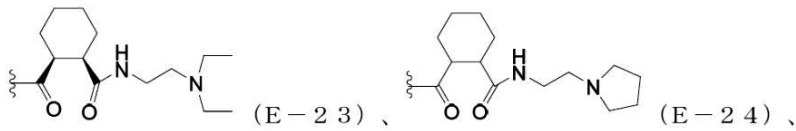
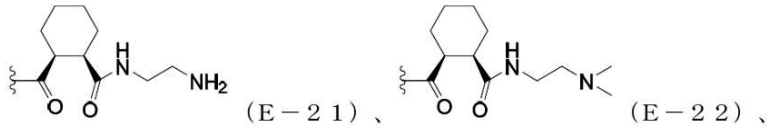
30

40

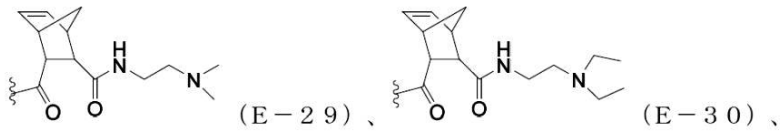
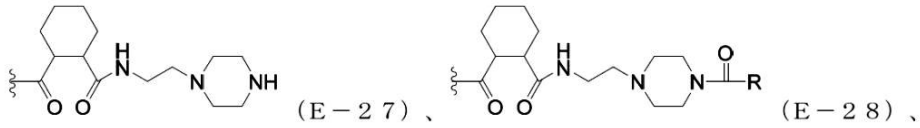
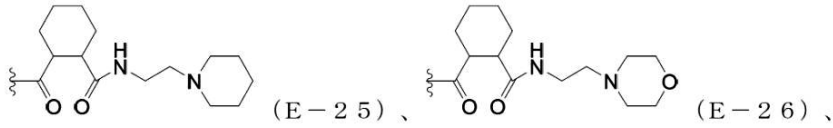
50



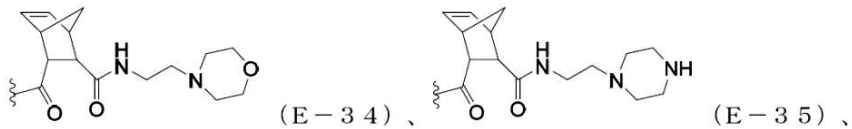
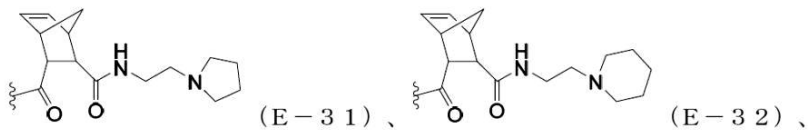
10



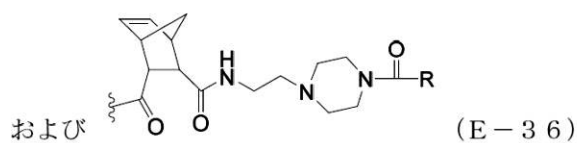
20



30



40



式中、Rは、C<sub>1</sub>-6アルキルである、請求項1~13のいずれか一項に記載の化合物

50

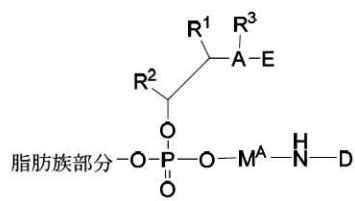
## 【請求項 2 1】

前記 G L P - 1 ポリペプチドまたはその類似体が、リラグルチドである、請求項 1 に記載の化合物。

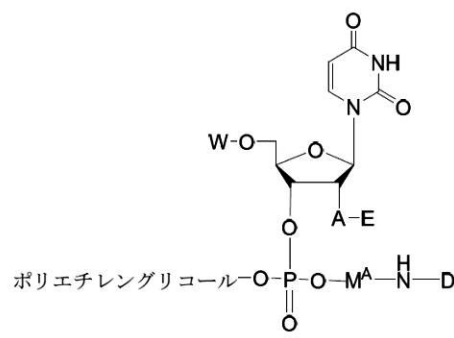
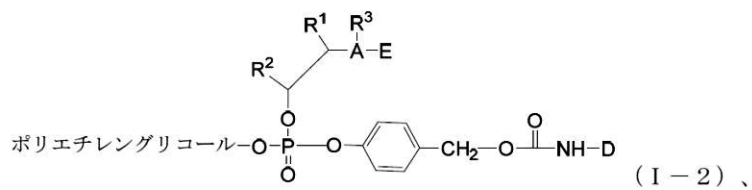
## 【請求項 2 2】

前記式 ( I ) の化合物が、以下の式のうちのいずれか 1 つを有するか、

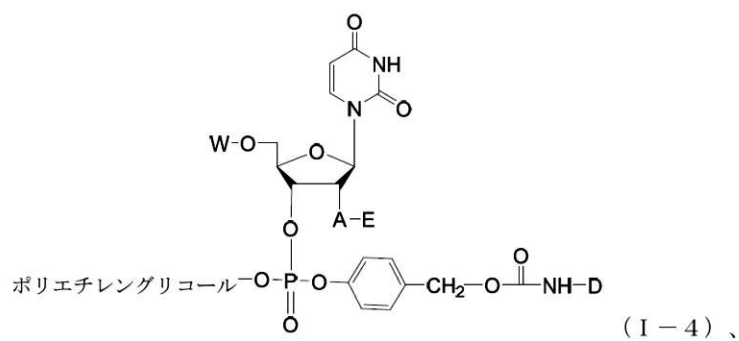
## 【化 1 2】



10



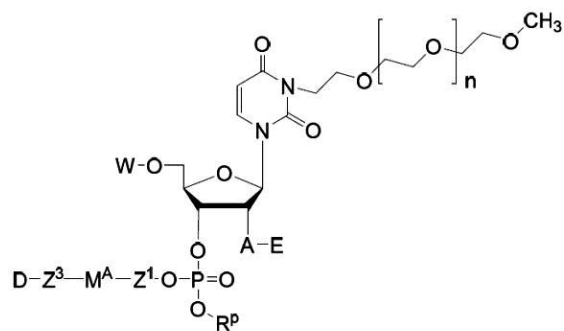
20



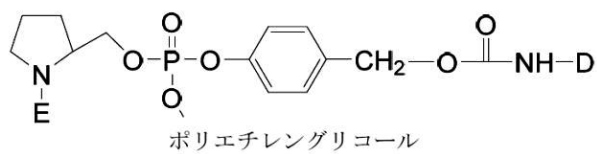
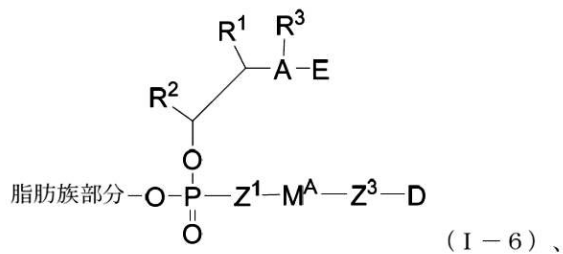
30

40

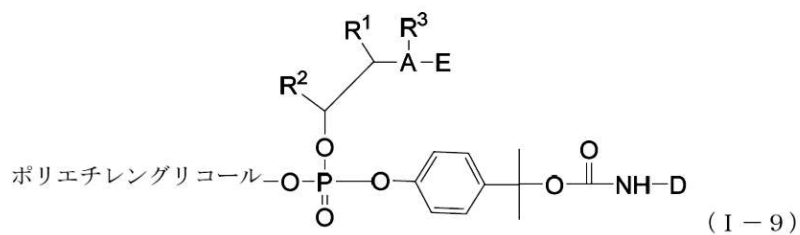
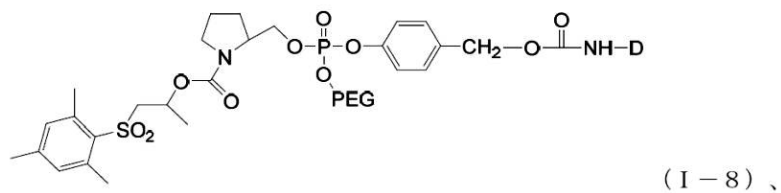
50



10



20



30

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

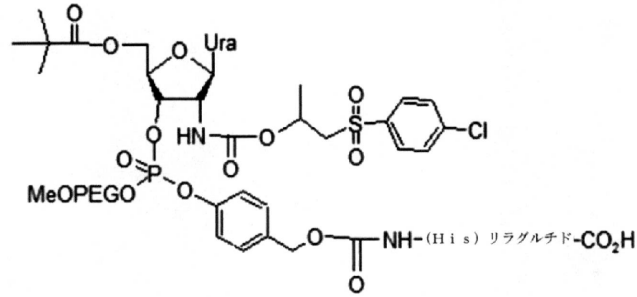
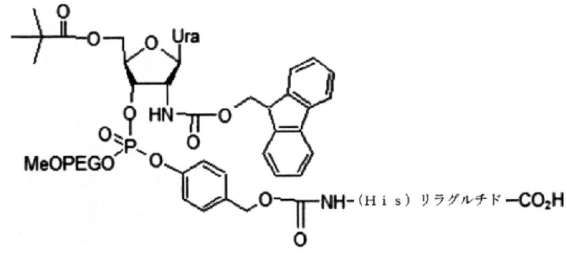
【請求項 23】

前記式 (I) の化合物が、以下から選択されるか、

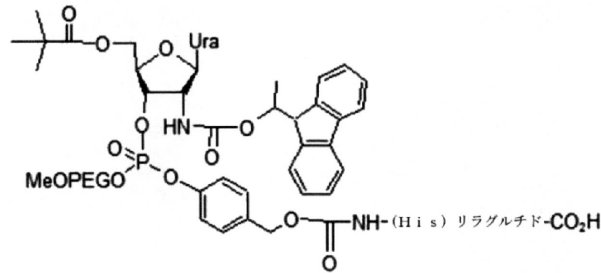
40

50

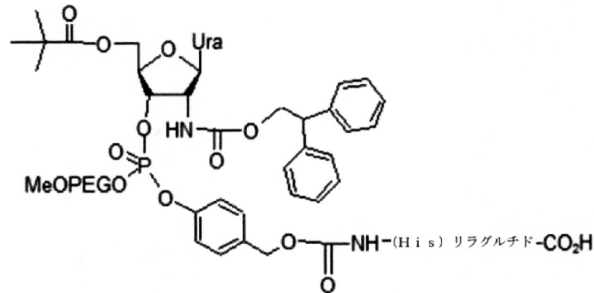
【化 1 5 A】



10



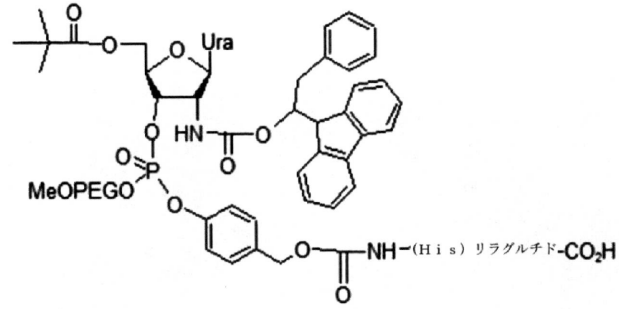
20



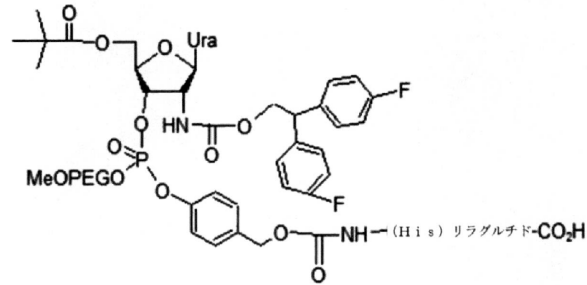
30

40

50

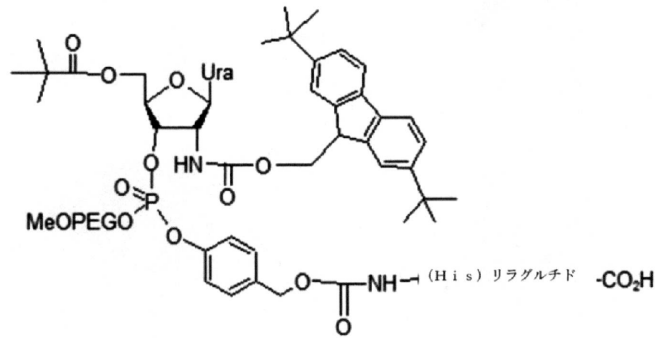


10



および

20



30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラグルジドは、リラグルジドの残基である、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

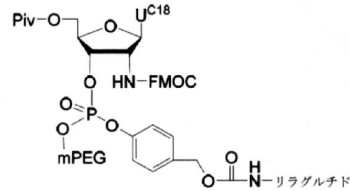
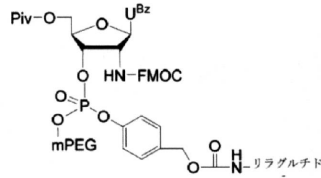
【請求項 2 4】

前記化合物が、下記から選択されるか、

40

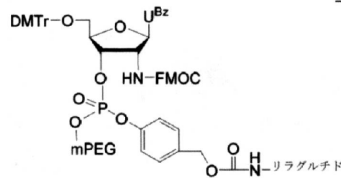
50

## 【化 2 3 A】



10

## および



20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 2 6】

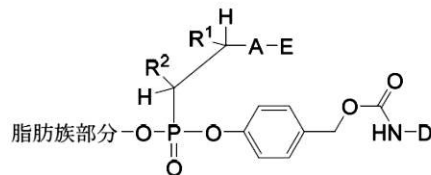
治療を必要とする対象において糖尿病および肥満から選択される疾患または状態を治療するための薬学的組成物であって、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

30

## 【請求項 2 7】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物、

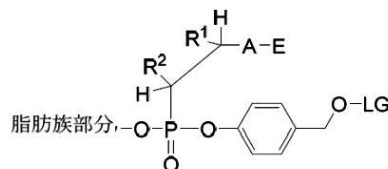
## 【化 2 6】



またはその薬学的に許容される塩を作製する方法であって、前記方法が、  
( i ) 以下の式の化合物 ( 式中、LG は、脱離基である ) を、

40

## 【化 2 7】



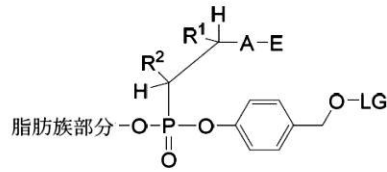
前記式 H Z <sup>3</sup> - D の GLP - 1 ポリペプチドまたはその類似体と、反応させることを含む、方法。

50

## 【請求項 28】

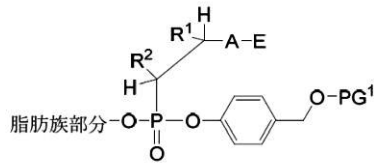
前記以下の式の化合物が、

## 【化 28】



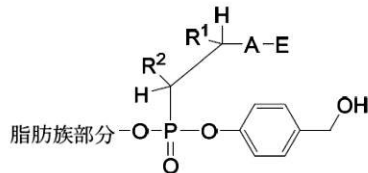
(i) 以下の式の化合物 (式中、PG<sup>1</sup> は、保護基である) を脱保護して、  
【化 29】

10



以下の式の化合物を得ることと、  
【化 30】

20



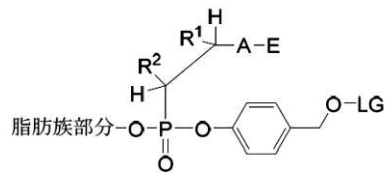
(ii) ステップ (i) で得られた前記化合物を、脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法、によって得られる、請求項 27 に記載の方法。

## 【請求項 29】

前記以下の式の化合物が、

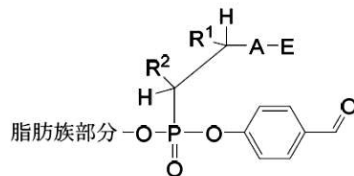
30

## 【化 31】



(i) 以下の式の化合物を還元して、  
【化 32】

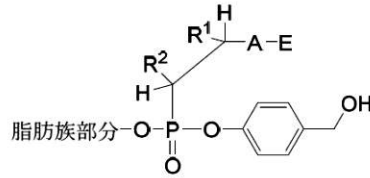
40



以下の式の化合物を得ることと、

50

## 【化 3 2】



( i i ) ステップ ( i ) で得られた前記化合物を、脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法、によって得られる、請求項 2 7 に記載の方法。

## 【請求項 3 0】

10

D が、リラグルチドの残基である、請求項 2 7 に記載の方法。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 1 6】

他の実施形態

本出願についてその詳細な説明とともに記載してきたが、前述の記載は例示であり、本出願の範囲を制限しないことが意図され、本出願の範囲は添付の特許請求の範囲により規定されることが理解されるべきである。他の態様、利点、および改変は、下記の特許請求の範囲内にある。

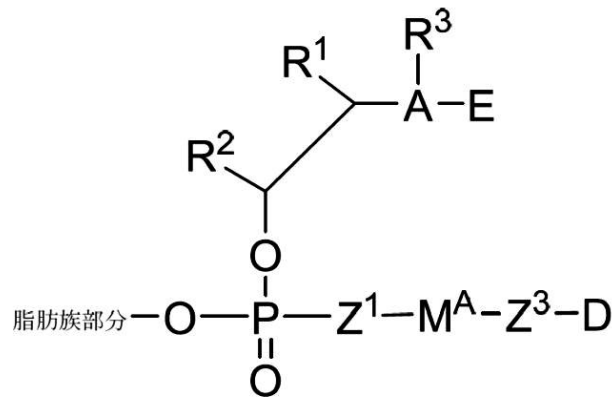
20

本発明は次の実施態様を含む。

[ 請求項 1 ]

式 ( I ) の化合物、

【化 1】



( I )

30

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

前記脂肪族部分が、ポリマー、 $R^P$ 、ならびに

40

ポリマー - L - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> - およびポリマー - L - ( C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> - O ) <sub>p</sub> - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> - から選択される基から選択され、

$R^P$  が、任意に置換された C <sub>1</sub> - 6 アルキル、任意に置換された C <sub>1</sub> - 3 アルキル - O - ( C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> - O ) <sub>p</sub> - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> - 、および任意に置換された C <sub>3</sub> - 7 シクロアルキルから選択され、

L が、連結基であり、

m および p が、それぞれ独立して、1 ~ 1 0 の整数であり、

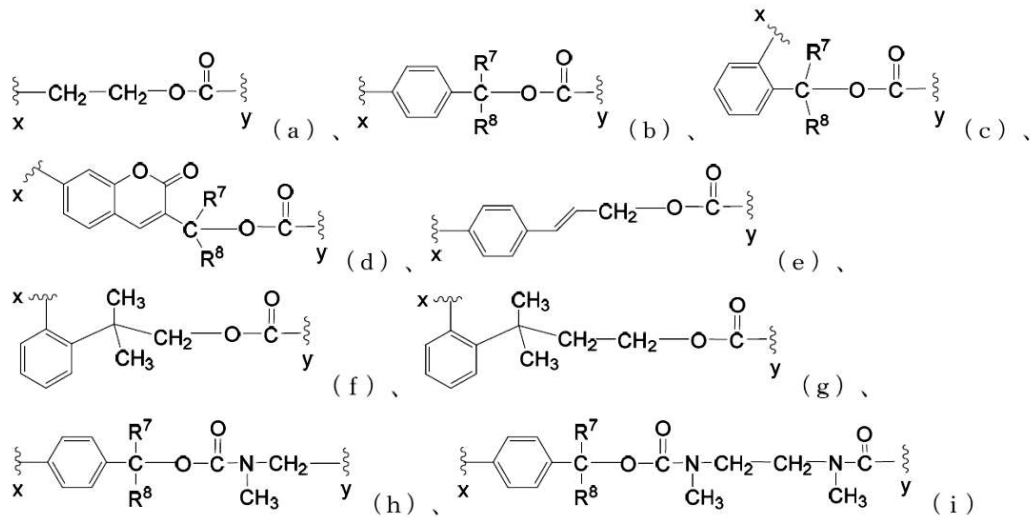
D が、GLP - 1 ポリペプチドまたはその類似体の残基であり、

Z <sup>1</sup> が、O、S、および N ( R <sup>N</sup> ) から選択され、

Z <sup>3</sup> が、O および N ( R <sup>N</sup> ) から選択されるか、または Z <sup>3</sup> が存在せず、

50

Aが、OまたはNであり、AがOである場合、 $R^3$ が存在せず、  
 $R^N$ が、Hおよび任意に置換された $C_{1-6}$ アルキルから選択され、  
 $R^3$ が、Hおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは  
 $R^3$ および $R^1$ が、Aおよび $R^1$ が結合している炭素原子と一緒にあって、任意に置換された4~7員の脂肪族複素環式環を形成するか、あるいは  
 $R^3$ および $R^2$ が、A、 $R^1$ が結合している炭素原子、および $R^2$ が結合している炭素原子と一緒にあって、任意に置換された4~8員の脂肪族複素環式環を形成し、  
 $M^A$ が、式(a)~(i)のうちのいずれか1つを有する自壊性基であり、  
 【化2】



10

20

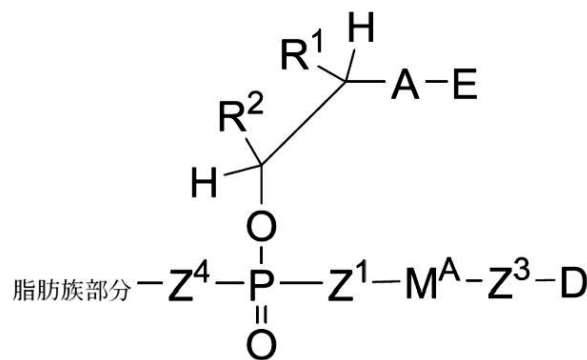
式中、 $x$ が、 $Z^1$ への結合点を示し、 $y$ が、 $Z^3$ への結合点を示し、  
 $R^1$ および $R^2$ が、独立して、水素、任意に置換された $C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、および任意に置換された5~14員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、  
 あるいは、 $R^1$ および $R^2$ が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された $C_{3-7}$ シクロアルキル環、任意に置換された4~7員の脂肪族複素環式環、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された5~14員のヘテロアリールを形成するか、  
 あるいは、 $R^1$ および $R^2$ が一緒に結合して、リボース環系を形成し、  
 $R^7$ および $R^8$ が、独立して、Hおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択され、  
 Eが、切断可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

[請求項2]

式(II)の化合物、

【化3】



40

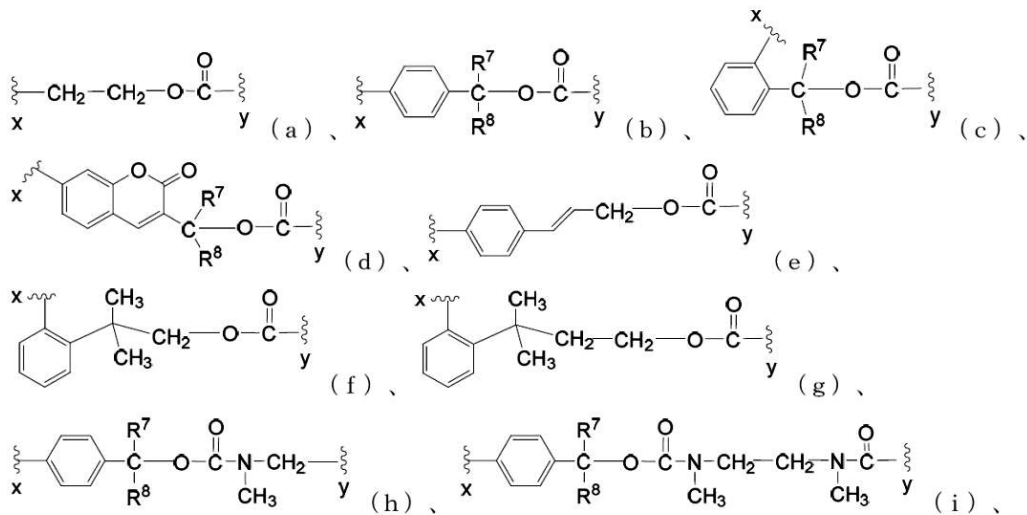
またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

50

前記脂肪族部分が、ポリマー、 $R^P$ 、ならびに  
 ポリマー - L -  $(CH_2)_m$  - およびポリマー - L -  $(CH_2 - CH_2 - O)_p$  -  $(CH_2)_m$  - から選択される基から選択され、  
 $R^P$ が、任意に置換された $C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $C_{1-3}$ アルキル - O -  $(CH_2 - CH_2 - O)_p$  -  $(CH_2)_m$  - 、および任意に置換された $C_{3-7}$ シクロアルキルから選択され、  
 Lが、連結基であり、  
 mおよびpが、それぞれ独立して、1 ~ 10の整数であり、  
 Dが、生物学的に活性な薬物の残基であり、  
 $Z^1$ が、O、S、およびN( $R^N$ )から選択され、  
 $Z^3$ が、OおよびN( $R^N$ )から選択されるか、または $Z^3$ が存在せず、  
 $Z^4$ が、OおよびSから選択され、  
 Aが、OおよびN( $R^N$ )から選択され、  
 $R^N$ が、Hおよび任意に置換された $C_{1-4}$ アルキルから選択され、  
 $M^A$ が、以下から選択されるジラジカルであり、  
 a) 式(a) ~ (i)のうちのいずれか1つを有する自壊性基：

10

【化4】



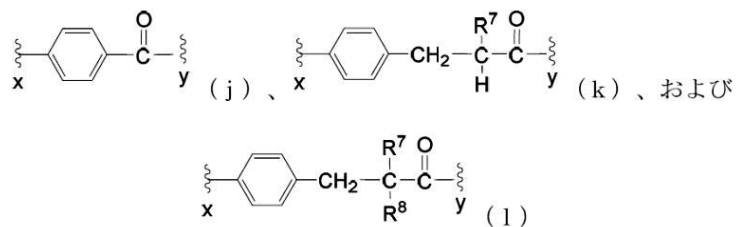
20

30

ならびに

b) 式(j) ~ (l)のうちのいずれか1つから選択される安定したジラジカル：

【化5】



40

式中、xが、 $Z^1$ への結合点を示し、yが、 $Z^3$ への結合点を示し、

$R^1$ および $R^2$ が、独立して、水素、任意に置換された $C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、および任意に置換された5 ~ 14員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、

あるいは、 $R^1$ および $R^2$ が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された $C_{3-7}$ シクロアルキル環、任意に置換された4 ~ 7員の脂肪族複素環式環、任意に置換された $C_{6-10}$ アリール、または任意に置換された5 ~ 14員のヘテロア

50

ルールを形成するか、

あるいは、 $R^1$ および $R^2$ が一緒に結合して、リボース環系を形成し、

$R^7$ および $R^8$ は、独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、アミノ、( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、ジ-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から選択され、

Eが、切断可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3]

前記脂肪族部分が、ポリマーである、請求項1または請求項2に記載の化合物。

[請求項4]

前記ポリマーが、ポリ(アルキレングリコール)、ポリ(オキシエチル化ポリオール)、ポリ(オレフィンアルコール)、ポリ(-ヒドロキシ酸)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリオキサゾリン、およびそれらのコポリマーからなる群から選択される、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

10

[請求項5]

前記ポリマーが、ポリエチレングリコールである、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項6]

前記ポリエチレングリコールが、直鎖状である、請求項5に記載の化合物。

[請求項7]

前記ポリエチレングリコールが、分岐状である、請求項5に記載の化合物。

20

[請求項8]

前記ポリエチレングリコールが、約500Da~約40,000Daの平均分子量を有する、請求項5~7のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項9]

前記ポリエチレングリコールが、約1,000Da~約30,000Daの平均分子量を有する、請求項5~7のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項10]

前記ポリエチレングリコールが、約1,000Da~約20,000Daの平均分子量を有する、請求項5~7のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項11]

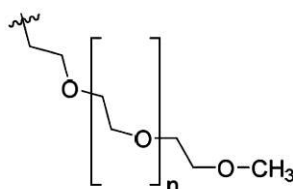
30

前記ポリエチレングリコールが、約5,000Da~約20,000Daの平均分子量を有する、請求項5~7のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項12]

前記ポリエチレングリコールが、以下の構造式を有する、請求項5~11のいずれか一項に記載の化合物。

【化6】



40

[請求項13]

nが、1~1,000の整数である、請求項12に記載の化合物。

[請求項14]

nが、1~800の整数である、請求項12に記載の化合物。

[請求項15]

nが、1~300の整数である、請求項12に記載の化合物。

[請求項16]

nが、1~100の整数である、請求項12に記載の化合物。

50

## [ 請求項 17 ]

$n$ が、10、20、50、100、200、250、300、500、600、および1000から選択される、請求項12に記載の化合物。

## [ 請求項 18 ]

$R^7$ および $R^8$ が、独立して、Hおよびメチルから選択される、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

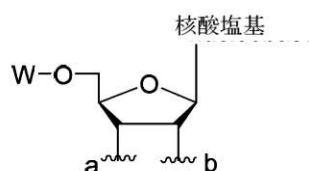
## [ 請求項 19 ]

$R^1$ および $R^2$ が、一緒に、リボヌクレオシドのリボース環系を形成する、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物。

## [ 請求項 20 ]

$R^1$ および $R^2$ が、一緒に、以下の式のリボース環系を形成し、

【化7】



式中、 $a$ がOへの結合点を示し、 $b$ がAへの結合点を示すか、 $a$ がAへの結合点を示し、 $b$ がOへの結合点を示すかのいずれかであり、 $W$ が、H、アシル基、および保護基からなる群から選択される、請求項19に記載の化合物。

## [ 請求項 21 ]

前記核酸塩基が、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシル、ならびに他の天然および非天然の核酸塩基からなる群から選択される、請求項20に記載の化合物。

## [ 請求項 22 ]

前記核酸塩基が、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、およびウラシルからなる群から選択される、請求項20に記載の化合物。

## [ 請求項 23 ]

$A$ が、Oである、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物。

## [ 請求項 24 ]

$A$ が、 $NR^3$ である、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物。

## [ 請求項 25 ]

$A$ が、NHである、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物。

## [ 請求項 26 ]

$A$ が、 $N(C_{1-6}$ アルキル)である、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物。

## [ 請求項 27 ]

$E$ が、エステラーゼ、特異的または非特異的ペプチダーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシダーゼ、ヒドロラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、およびトランスアミナーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物。

## [ 請求項 28 ]

$E$ が、エステラーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシド、ヒドロラーゼ、およびグリコシルトランスフェラーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物。

## [ 請求項 29 ]

$E$ が、酸性pHまたは生理学的pHで非酵素的に切断可能である、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物。

## [ 請求項 30 ]

$E$ が、アシル基、O-メチル-アシル基、メチルアジド基、糖残基、保護アセタール、または炭酸エステルである、請求項28または請求項29に記載の化合物。

10

20

30

40

50

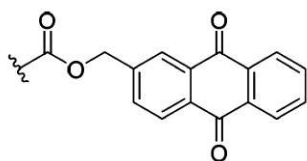
[ 請求項 3 1 ]

E が、レダクターゼ酵素によって切断可能である、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 3 2 ]

A が、O であり、E が、以下の式の基である、請求項 3 1 に記載の化合物。

【化 8】



10

[ 請求項 3 3 ]

E が、グリコシドヒドロラーゼ酵素によって切断可能である、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 3 4 ]

E が、グルコース、ガラクトース、マンノース、およびグルクロン酸から選択される糖の残基である、請求項 3 3 に記載の化合物。

[ 請求項 3 5 ]

E が、エステラーゼ酵素によって切断可能である、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

20

[ 請求項 3 6 ]

E が、アシル基、炭酸エステル、および O - メチル - アシルエステルから選択される、請求項 3 5 に記載の化合物。

[ 請求項 3 7 ]

E が、生理学的 pH で加水分解によって切断可能である、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 3 8 ]

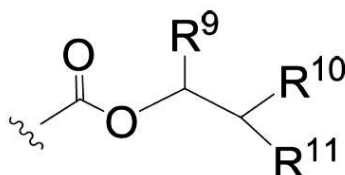
E が、アシル基である、請求項 3 7 に記載の化合物。

[ 請求項 3 9 ]

A が、 $\text{NR}^{\text{N}}$  または  $\text{NR}^{\text{3}}$  であり、E が、以下の式の切断可能な部分であり、

30

【化 9】



式中、

$\text{R}^{\text{9}}$  が、H、任意に置換された  $\text{C}_{6-10}$  アリールおよび任意に置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルキルから選択され、

40

$\text{R}^{\text{10}}$  および  $\text{R}^{\text{11}}$  が、それぞれ独立して、H、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{COR}^{\text{12}}$ 、 $\text{SOR}^{\text{12}}$  または  $\text{SO}_2\text{R}^{\text{12}}$ 、任意に置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、任意に置換された  $\text{C}_{6-10}$  アリール、および任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは

$\text{R}^{\text{10}}$  および  $\text{R}^{\text{11}}$  が、それらが結合している炭素原子と一緒に、1 つ以上の任意に置換された  $\text{C}_{6-10}$  アリール環と縮合した任意に置換された  $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル環を形成し、

$\text{R}^{\text{12}}$  が、任意に置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルキルおよび任意に置換された  $\text{C}_{6-10}$  アリールから選択される、請求項 3 8 に記載の化合物。

50

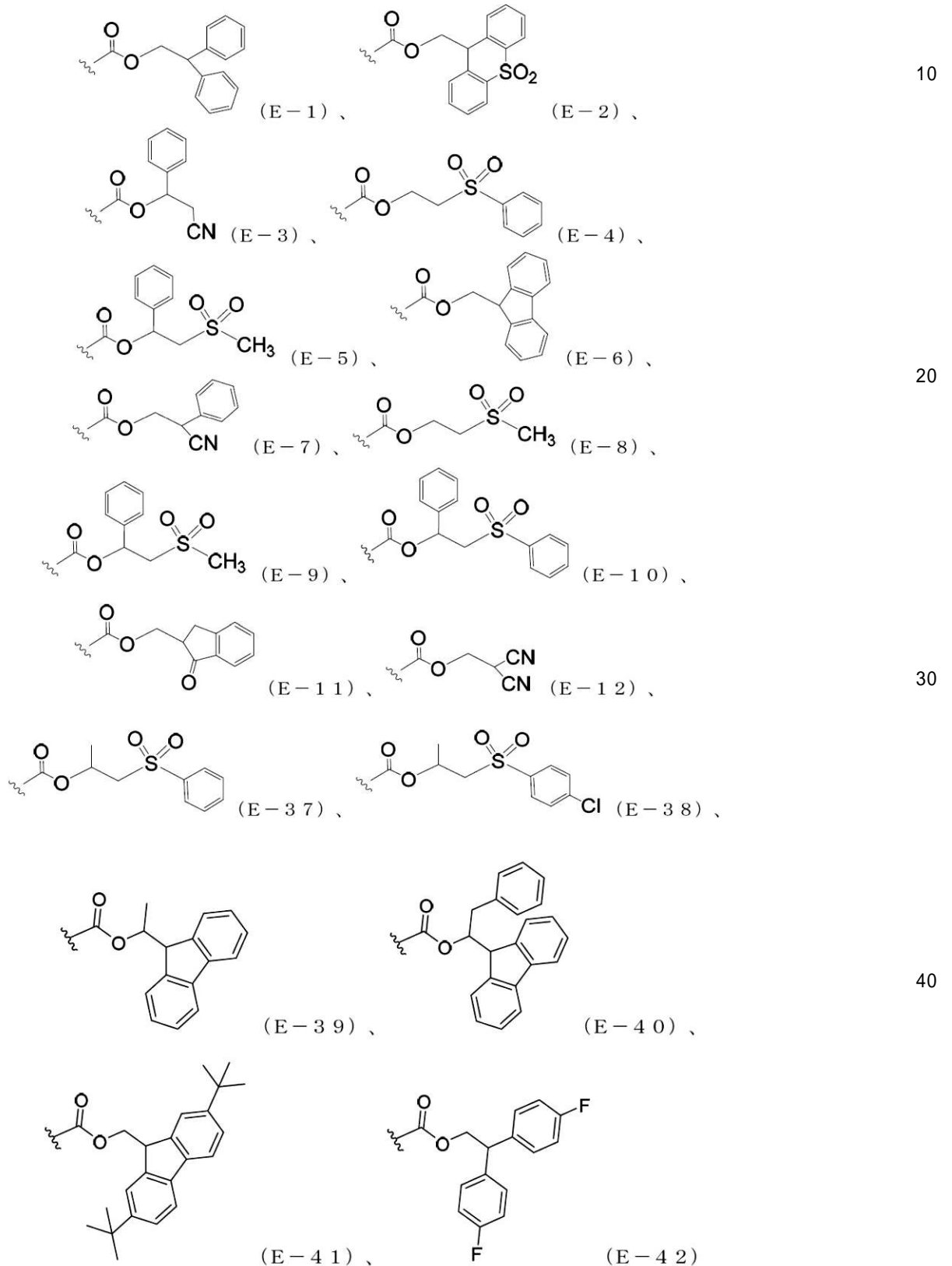
## [ 請求項 40 ]

A が、NHであり、R<sup>9</sup>が、Hおよび任意に置換されたC<sub>6-10</sub>アリールから選択される、請求項 39 に記載の化合物。

## [ 請求項 41 ]

E が、以下の式 (E-1) ~ (E-12) および (E-37) ~ (E-42) のうちのいずれか 1 つの切断可能な部分であり、

## 【化 10】



10

20

30

40

50

式中、式 (E - 1) ~ (E - 12)、(E - 37) または (E - 39) ~ (E - 41) のフェニル環のうちのいずれか 1 つは、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、OH、 $NO_2$ 、CN、ハロゲン、およびアシルから選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で任意に置換される、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項 42]

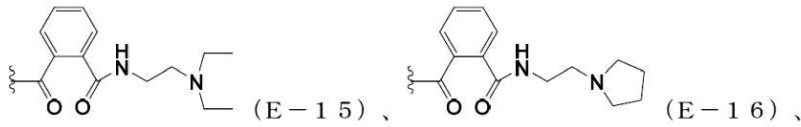
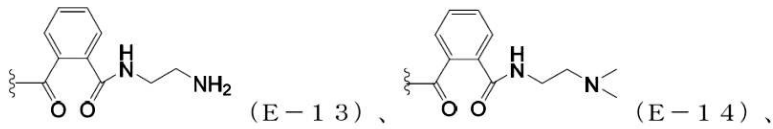
E が、以下の式 (E - 1) ~ (E - 12)、(E - 37)、または (E - 39) ~ (E - 41) のうちのいずれか 1 つの切断可能な部分である、請求項 41 に記載の化合物。

[請求項 43]

式 (E - 1) ~ (E - 12)、(E - 37)、または (E - 39) ~ (E - 41) の前記フェニル環のうちのいずれか 1 つが、F、Cl、CN、アセチル、 $NO_2$ 、および  $CF_3$  から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意に置換される、請求項 42 に記載の化合物。

[請求項 44]

E が、以下の式 (E - 13) ~ (E - 36) のうちのいずれか 1 つの基であり、  
【化 11】



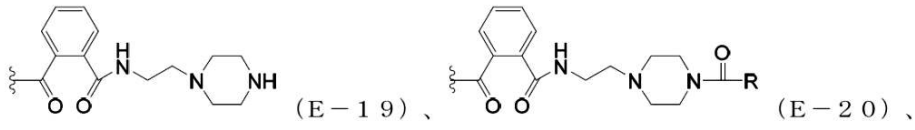
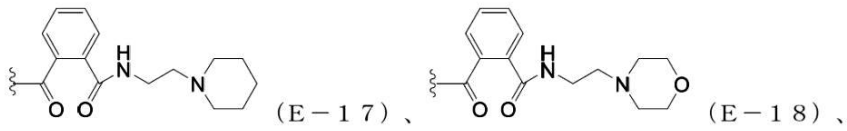
10

20

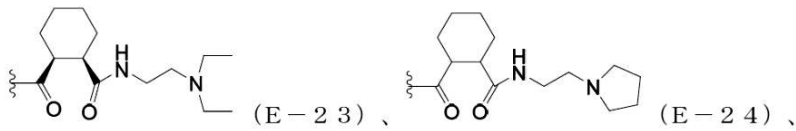
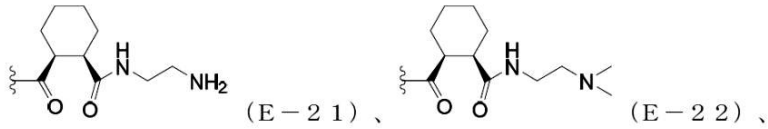
30

40

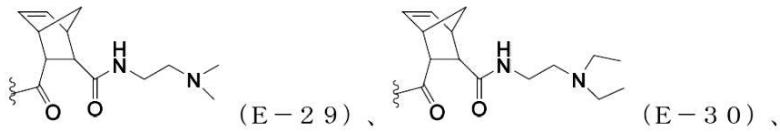
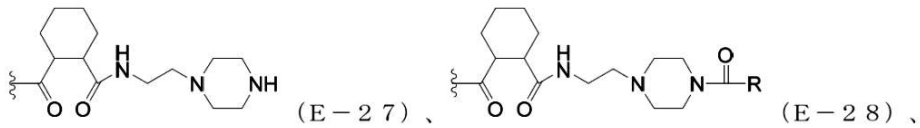
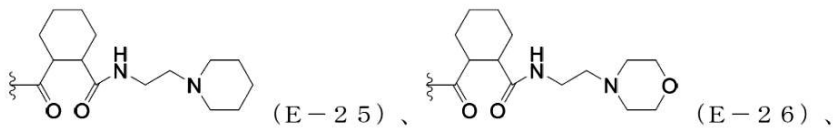
50



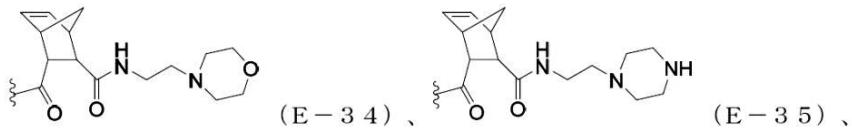
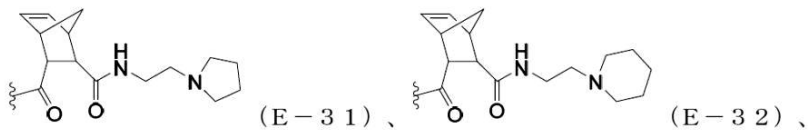
10



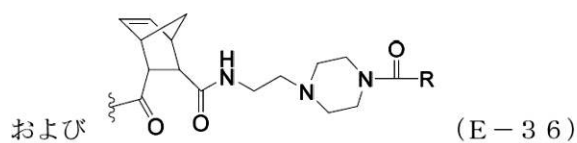
20



30



40



式中、Rは、C<sub>1</sub>-6アルキルである、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物。  
 [ 請求項45 ]

50

D が、G L P - 1 ポリペプチドの残基である、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 4 6 ]

D が、G L P - 1 ポリペプチド類似体の残基である、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 4 7 ]

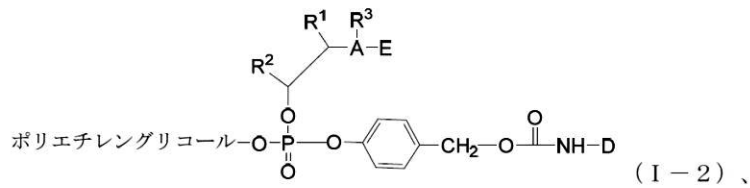
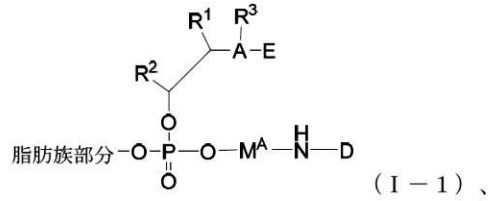
前記 G L P - 1 ポリペプチド類似体が、リラグルチドである、請求項 4 6 に記載の化合物。

[ 請求項 4 8 ]

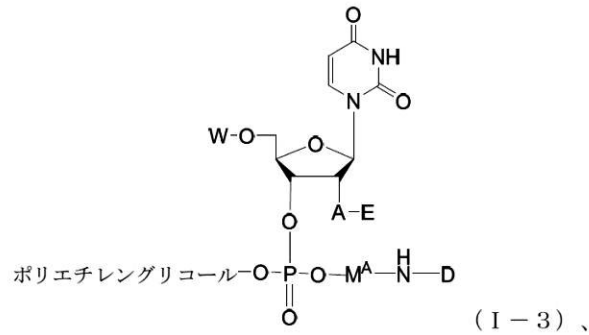
前記式 ( I ) の化合物が、以下の式のうちのいずれか 1 つを有するか、

10

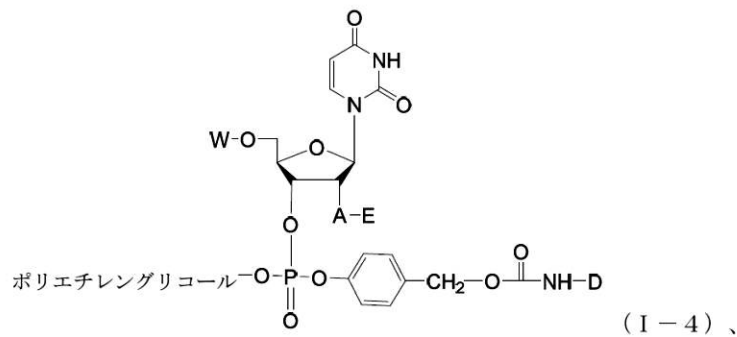
【化 1 2 】



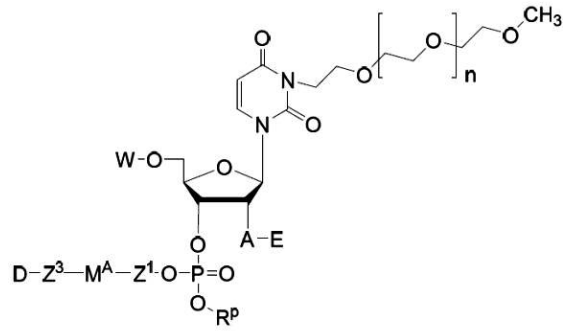
20



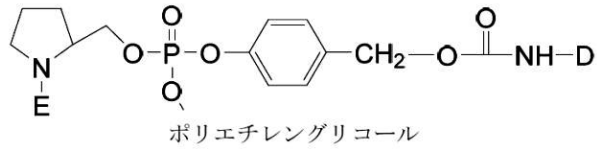
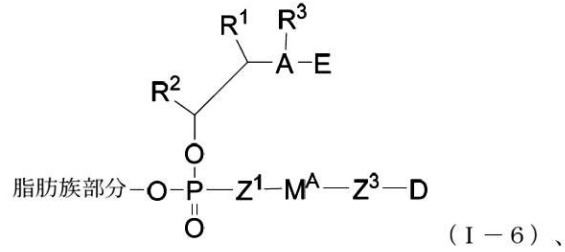
30



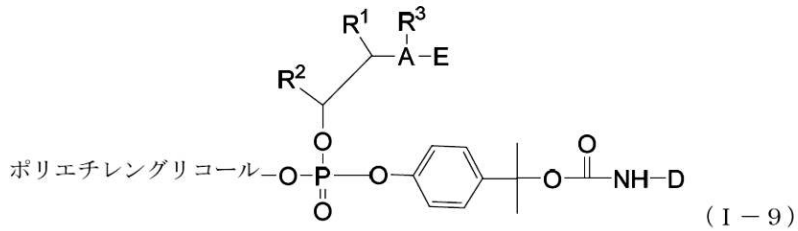
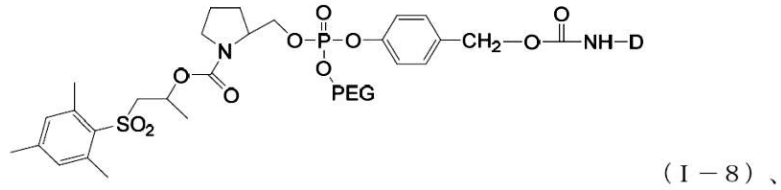
40



10



20



30

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 および 2 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

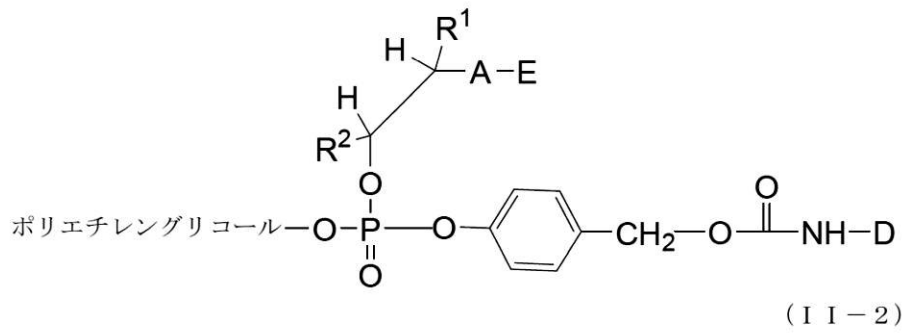
[ 請求項 4 9 ]

前記式 ( I I ) の化合物が、式 ( I I - 2 ) を有するが、

40

50

【化 1 3】



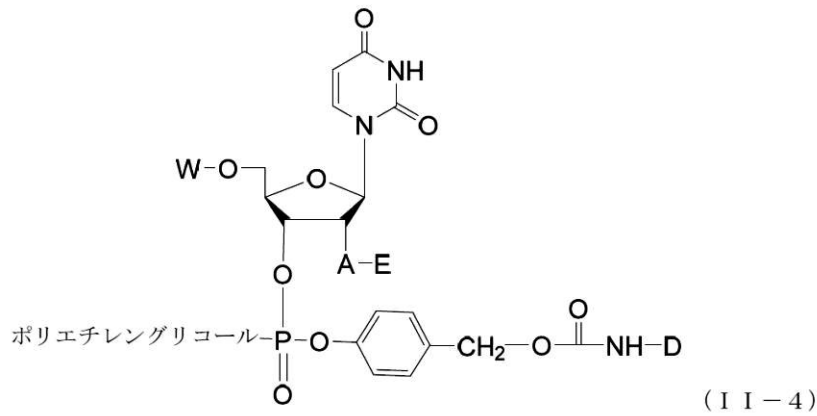
10

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 5 0 ]

前記式 ( I I ) の化合物が、式 ( I I - 4 ) を有するか、

【化 1 4】



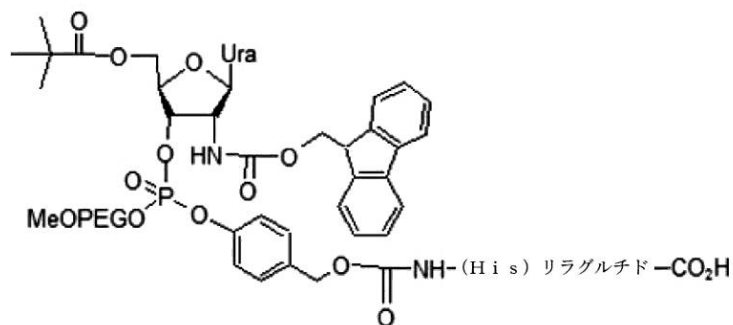
20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 5 1 ]

前記式 ( I ) の化合物が、以下であるか、

【化 1 5】



40

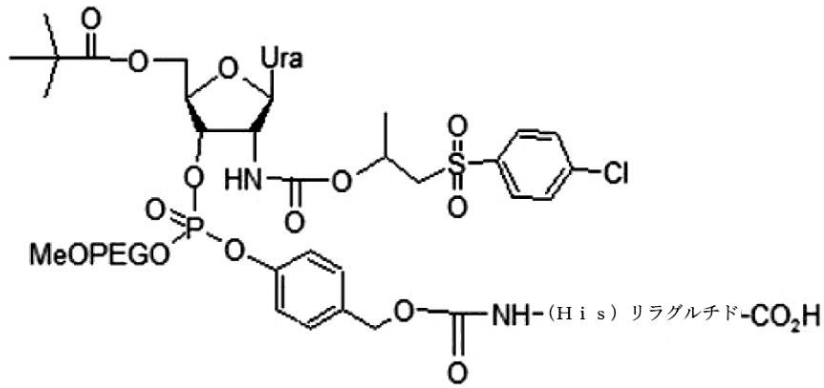
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラグルジドは、リラグルジドの残基である、請求項 1 および 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 5 2 ]

前記式 ( I ) の化合物が、以下であるか、

50

## 【化 1 6】

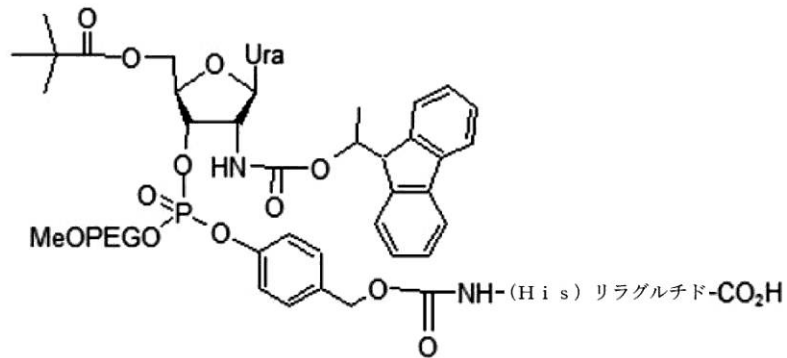


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラグルジドは、リラグルジドの残基である、請求項 1 および 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 5 3 ]

前記式 ( I ) の化合物が、以下であるか、

## 【化 1 7】

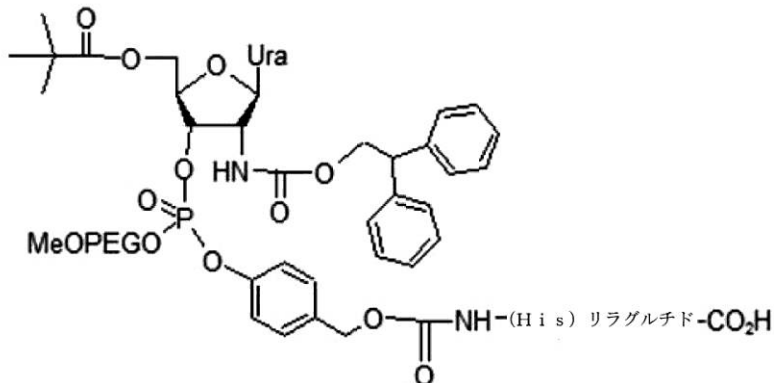


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラグルジドは、リラグルジドの残基である、請求項 1 および 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 5 4 ]

前記式 ( I ) の化合物が、以下であるか、

## 【化 1 8】

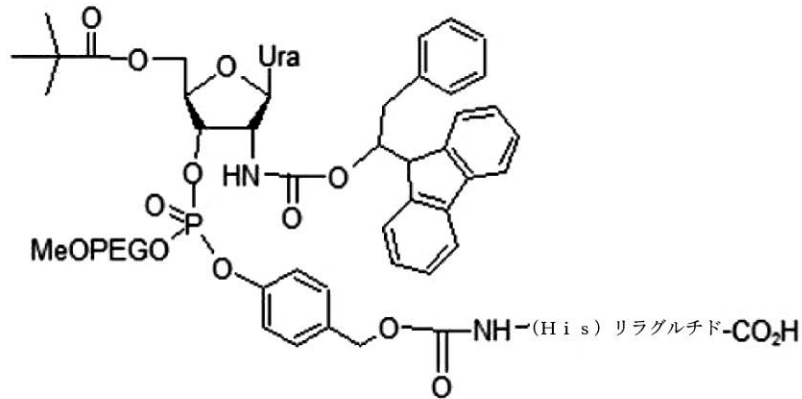


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラグルジドは、リラグルジドの残基である、請求項 1 および 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 5 5 ]

前記式 ( I ) の化合物が、以下であるか、

【化 19】

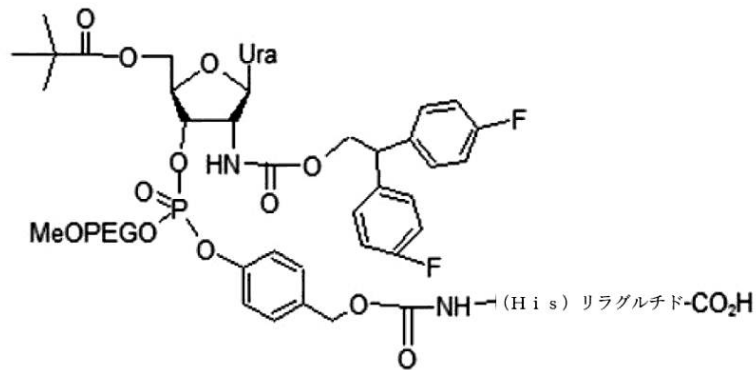


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラゲルジドは、リラゲルジドの残基である、請求項 1 および 3 ~ 47 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 56 ]

前記式 (I) の化合物が、以下であるか、

【化 20】

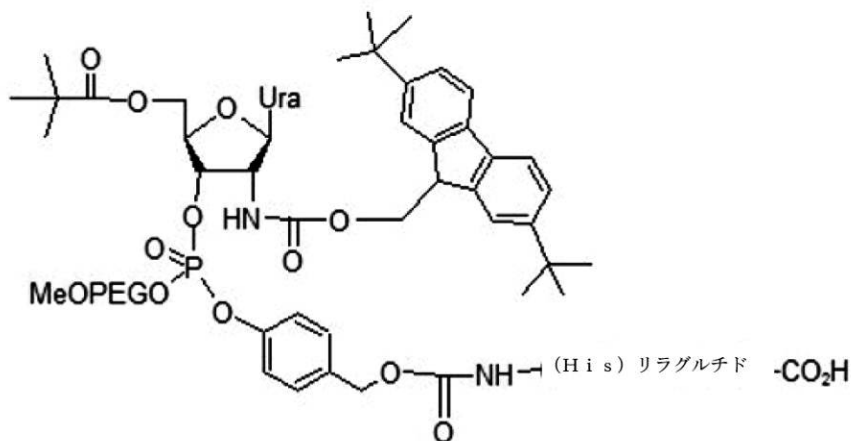


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラゲルジドは、リラゲルジドの残基である、請求項 1 および 3 ~ 47 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 57 ]

前記式 (I) の化合物が、以下であるか、

【化 21】

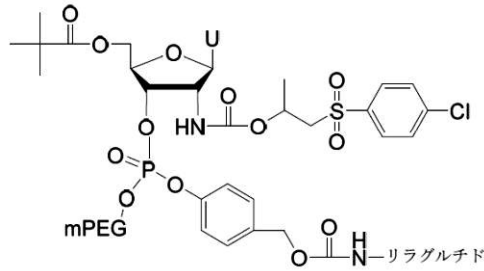


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラゲルジドは、リラゲルジドの残基である、請求項 1 および 3 ~ 47 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 58 ]

50

前記化合物が、以下、  
【化 2 2】



10

またはその薬学的に許容される塩ではなく、式中、Uは、ウラシルである、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

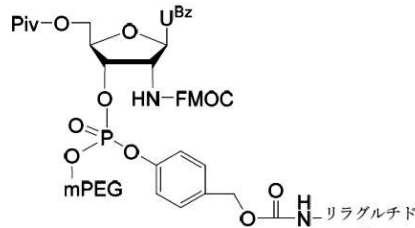
[ 請求項 5 9 ]

E が、( E - 3 8 ) ではない、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

[ 請求項 6 0 ]

前記化合物が、以下の式を有するか、

【化 2 3】



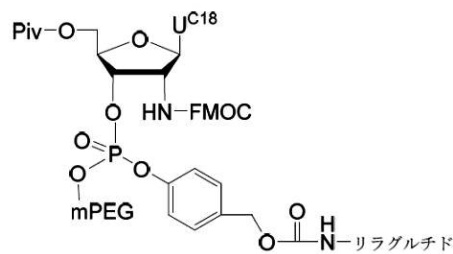
20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 および 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 6 1 ]

前記化合物が、以下の式を有するか、

【化 2 4】



40

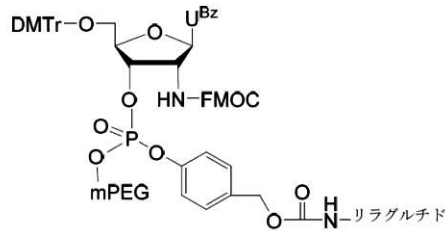
またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 および 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 6 2 ]

前記化合物が、以下の式を有するか、

50

【化 2 5】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 および 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

10

[ 請求項 6 3 ]

前記式 ( I ) の G L P - 1 ポリペプチドまたはその類似体が、前記式 ( I ) の化合物にコンジュゲートされた場合、遊離非コンジュゲート形態の前記式 ( I ) の G L P - 1 ポリペプチドまたはその類似体と比較して、不活性であるか、または生物学的活性が弱く、前記式 ( I ) の G L P - 1 ポリペプチドまたはその類似体が式 ( I ) の化合物から放出された後に、その生物学的活性を回復する、請求項 1 および 3 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の化合物。

[ 請求項 6 4 ]

請求項 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

20

[ 請求項 6 5 ]

治療を必要とする対象における疾患または状態を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、請求項 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは請求項 6 4 に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

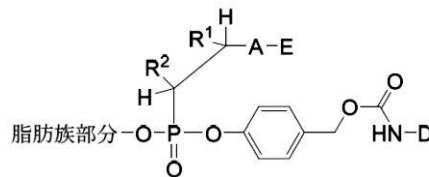
[ 請求項 6 6 ]

前記疾患または状態が、糖尿病および肥満から選択される、請求項 6 5 に記載の方法。

[ 請求項 6 7 ]

以下の式を有する、請求項 1 および 3 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、

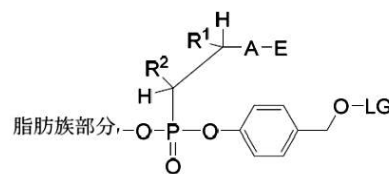
【化 2 6】



30

またはその薬学的に許容される塩を作製する方法であって、前記方法が、( i ) 以下の式の化合物 ( 式中、 L G は、脱離基である ) を、

【化 2 7】



40

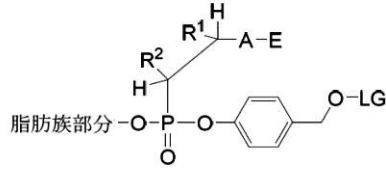
前記式 H Z <sup>3</sup> - D の G L P - 1 ポリペプチドまたはその類似体と、反応させることを含む、方法。

[ 請求項 6 8 ]

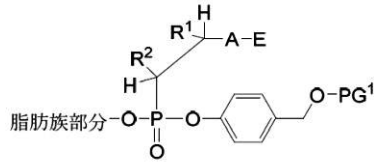
前記以下の式の化合物が、

50

【化 2 8】

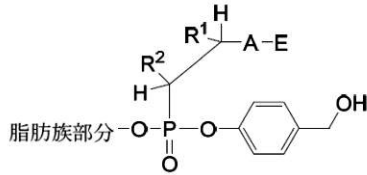


( i ) 以下の式の化合物 ( 式中、 $PG^1$  は、保護基である ) を脱保護して、  
【化 2 9】



10

以下の式の化合物を得ることと、  
【化 3 0】

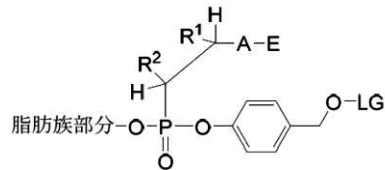


20

( ii ) ステップ ( i ) で得られた前記化合物を、脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法、によって得られる、請求項 6 7 に記載の方法。

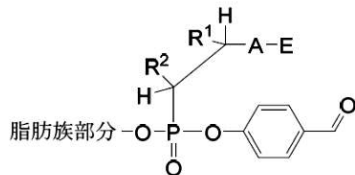
[ 請求項 6 9 ]

前記以下の式の化合物が、  
【化 3 1】



30

( i ) 以下の式の化合物を還元して、  
【化 3 2】

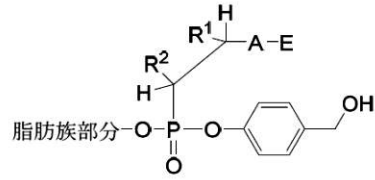


40

以下の式の化合物を得ることと、

50

## 【化 3 2】



( i i ) ステップ ( i ) で得られた前記化合物を、脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法、によって得られる、請求項 6 7 に記載の方法。

[ 請求項 7 0 ]

D が、リラグルチドの残基である、請求項 6 7 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50