(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월19일
(11) 등록번호 10-2706686
(24) 등록일자 2024년09월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7125* (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/7125 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7020930(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년05월04일
심사청구일자 2023년07월20일
(85) 번역문제출일자 2023년06월21일
(65) 공개번호 10-2023-0095130
(43) 공개일자 2023년06월28일
(62) 원출원 특허 10-2022-7026262
원출원일자(국제) 2017년05월04일
심사청구일자 2022년08월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/031010
(87) 국제공개번호 WO 2017/192820
국제공개일자 2017년11월09일
(30) 우선권주장
62/333,080 2016년05월06일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20120295958 A1
US20120329708 A1
WO2017019282 A1

(73) 특허권자
아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드
미합중국 캘리포니아주 92010 칼스바드 2855 가젤 코트
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
모니아, 브렛, 피.
미국 92010 캘리포니아주 칼즈배드 가젤 코트 2855 아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드 내
프라카시, 타자, 피.
미국 92010 캘리포니아주 칼즈배드 가젤 코트 2855 아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

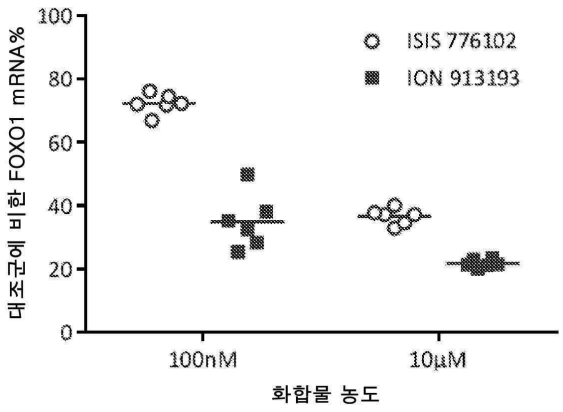
전체 청구항 수 : 총 7 항 심사관 : 이효진

(54) 발명의 명칭 **GLP-1 수용체 리간드 모이어티 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명의 구현예는 GLP-1 수용체를 발현하는 세포를 표적화시키기 위한 화합물 및 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1a



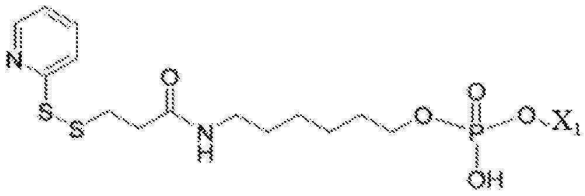
(52) CPC특허분류
A61K 31/713 (2013.01)
C12N 2310/11 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/3231 (2013.01)
C12N 2310/3341 (2013.01)
C12N 2310/3513 (2013.01)
C12N 2320/32 (2013.01)
(72) 발명자
킨버거, 가스, 에이.
미국 92010 캘리포니아주 칼즈배드 가젤 코트 2855 아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드 내
리, 리차드
미국 92010 캘리포니아주 칼즈배드 가젤 코트 2855 아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드 내
세스, 푸니트, 피.
미국 92010 캘리포니아주 칼즈배드 가젤 코트 2855 아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드 내
앤더슨, 샬리니
스웨덴 431 83 뫼른달 페파레슬레덴 1 아스트라제네카 아베 내
엠멜레, 에바, 카리나
스웨덴 431 83 뫼른달 페파레슬레덴 1 아스트라제네카 아베 내
크네르, 다니엘, 라우렌트
스웨덴 431 83 뫼른달 페파레슬레덴 1 아스트라제네카 아베 내
올베가르드-할바르손, 아스트리드, 마리아
스웨덴 431 83 뫼른달 페파레슬레덴 1 아스트라제네카 아베 내
드루뤼, 빌리암
스웨덴 431 83 뫼른달 페파레슬레덴 1 아스트라제네카 아베 내
발레우르, 에리크
스웨덴 431 83 뫼른달 페파레슬레덴 1 아스트라제네카 아베 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

화합물의 제조 방법으로서, 상기 방법이



를 GLP-1 펩티드와 반응시키는 단계로서, X_1이 올리고뉴클레오티드인 단계를 포함하며,

상기 화합물은 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드이고,

상기 GLP-1 펩티드는 이의 C-말단에 연결된 페니실라민 또는 시스테인을 포함하고,

이황화 결합이 상기 GLP-1 펩티드의 C-말단을 상기 올리고뉴클레오티드에 연결시키는 것이고,

상기 GLP-1 펩티드는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법:

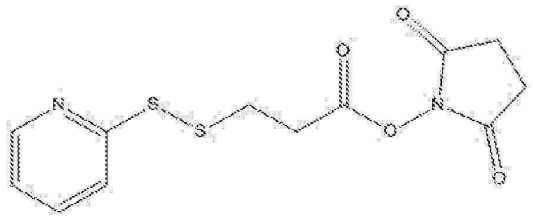
(a) His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys(SEQ ID NO: 22), 여기서 Aib는 아미노이소부티르산이고; 또는

(b) His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Pen(SEQ ID NO: 23), 여기서 Aib는 아미노이소부티르산이며, Pen은 페니실라민이다.

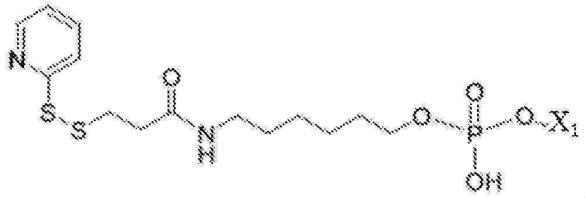
청구항 2

GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법으로서, 상기 방법이

올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 헥사메틸 링커 및 말단 아민을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 화학식:



을 갖는 3-(2-피리딜디티오 프로피온산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르)와 반응시킴으로써, 화학식:



을 갖는 화합물 2를 제공하는 단계로서, X_1이 올리고뉴클레오티드인 단계; 및

화합물 2를 GLP-1 펩티드와 반응시킴으로써, 화학식:



을 갖는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드를 제공하는 단계로서, X_1이 올리고뉴클레오티드이며, X_2가 GLP-1 펩티드인 단계를 포함하며,

상기 GLP-1 펩티드는 이의 C-말단에 연결된 페니실라민 또는 시스테인을 포함하고,

이황화 결합이 상기 GLP-1 펩티드의 C-말단을 상기 올리고뉴클레오티드에 연결시키는 것이고,

상기 GLP-1 펩티드는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법:

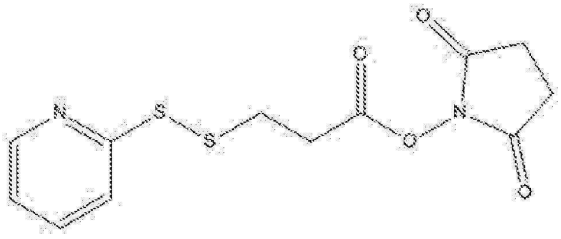
(a) His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys(SEQ ID NO: 22), 여기서 Aib는 아미노이소부티르산이고; 또는

(b) His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Pen(SEQ ID NO: 23), 여기서 Aib는 아미노이소부티르산이며, Pen은 페니실라민이다.

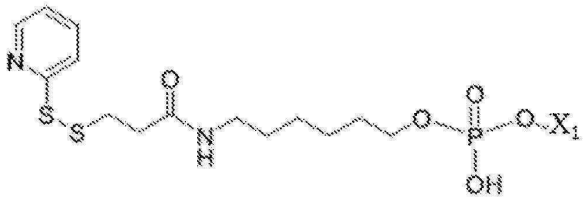
청구항 3

GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법으로서, 상기 방법이

올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 헥사메틸 링커 및 말단 아민을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 용액을 화학식:



을 갖는 3-(2-피리딜디티오 프로피온산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르)를 포함하는 용액과 혼합함으로써, 화학식:



을 갖는 화합물 2를 제공하는 단계로서, X_1이 올리고뉴클레오티드인 단계; 및

화합물 2를 포함하는 용액을 GLP-1 펩티드를 포함하는 용액과 혼합함으로써, 화학식:



을 갖는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드를 제공하는 단계로서, X_1이 올리고뉴클레오티드이며, X_2가 GLP-1 펩티드인 단계를 포함하고,

상기 GLP-1 펩티드는 이의 C-말단에 연결된 페니실라민 또는 시스테인을 포함하고,

이황화 결합이 상기 GLP-1 펩티드의 C-말단을 상기 올리고뉴클레오티드에 연결시키는 것이고,

상기 GLP-1 펩티드는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법:

(a) His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys(SEQ ID NO: 22), 여기서 Aib는 아미노이소부티르산이고; 또는

(b) His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Pen(SEQ ID NO: 23), 여기서 Aib는 아미노이소부티르산이며, Pen은 페니실라민이다.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 용액이 인산나트륨 완충제를 포함하며, 3-(2-피리딜디티오 프로피온산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르)를 포함하는 용액이 디메틸포름아미드를 포함하는, 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 용액이 실온에서 혼합되는, 방법.

청구항 6

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 화합물 2를 포함하는 용액이 아세토니트릴 및 $NaHCO_3$를 추가로 포함하며, 8.0의 pH를 갖는, 방법.

청구항 7

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 GLP-1 펩티드를 포함하는 용액이 디메틸포름아미드를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **서열 목록**

[0002] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 출원된다. 서열 목록은 29 kb 크기의 2017년 4월 27일에 생성된 BIOL0303WOSEQ_ST25.txt라는 제목의 파일로 제공된다. 서열 목록의 전자 형식의 정보는 이의 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 발명의 구현예는 GLP-1 수용체를 발현하는 세포를 표적화시키기 위한 화합물 및 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0005] GLP-1 수용체는 자극성 G 단백질 수용체를 통해 아데닐산 고리화효소에 결합하는 부류 2, G 단백질-결합된 수용체이다. 장의 영양소 자극은 순환계로의 글루카곤 유사 펩티드-1의 방출을 야기한다. 순환하는 GLP-1은 췌장의 베타 췌도 세포 상의 GLP-1 수용체에 결합한다. 이것은 베타 췌도 세포로부터의 인슐린 세포외유출을 초래하는 신호전달 사건을 유도하는 GLP-1 수용체를 활성화시킨다. GLP-1과 GLP-1 수용체 간의 결합은 세포질 내로의 수용체의 내재화 및 궁극적인 리소좀으로의 분류를 야기한다(문헌[Kuna et al., 2013 *Am J Physiol Endo Metab* 305:E161-E170]).

발명의 내용

[0006] 본원에 제공되는 구현예는 GLP-1 수용체를 발현하는 세포에서 핵산 표적의 발현을 조절하기 위한 화합물 및 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, GLP-1 수용체를 발현하는 세포, 예를 들어, 췌장 베타 췌도 세포를 본원에 제공되는 화합물과 접촉시키는 것은 세포 내의 핵산 표적의 발현을 조절한다. 특정 구현예에서, GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 화합물은 GLP-1 수용체를 발현하지 않는 세포에 비하여 GLP-1 수용체를 발현하는 세포를 선택적으로 또는 우선적으로 표적으로 한다. 특정 구현예에서, GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 화합물은 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하지 않는 화합물에 비하여 GLP-1 수용체를 발현하는 세포를 선택적으로 또는 우선적으로 표적으로 한다.

도면의 간단한 설명

[0007] 도 1은 컨쥬게이트되지 않은 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)(ISIS 776102 또는 ISIS 556089) 또는 GLP1-컨쥬게이트된 ASO(ISIS 913193 또는 ISIS 816385)로 처리된 HEK293 세포에서의 ASO 농도에 비한 FOXO1 mRNA(도 1a) 및 MALAT1 mRNA(도 1b) 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 2는 컨쥬게이트되지 않은 모체 MALAT1 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)(ISIS 556089) 또는 GLP1-컨쥬게이트된 MALAT1 ASO(ISIS 816385)로 처리된 GLP1 수용체 과발현 HEK293 세포(도 2a), 야생형 HEK293 세포(도 2b) 또는 GRP40 과발현 HEK293 세포(도 2c)에서의 ASO 농도에 비한 MALAT1 mRNA 수준을 보여주는 그래프이다.

도 3은 ASO로 처리되지 않거나, 컨쥬게이트되지 않은 모체 MALAT1 ASO(ISIS 556089) 또는 GLP1-컨쥬게이트된 MALAT1 ASO(ISIS 816385)로 처리된 분산된 마우스 췌도에서의 MALAT1 mRNA 수준(도 3a); ASO로 처리되지 않거나, 컨쥬게이트되지 않은 모체 MALAT1 ASO(ISIS 556089) 또는 GLP1-컨쥬게이트된 MALAT1 ASO(ISIS 816385)로 처리된 온전한 마우스 췌도에서의 MALAT1 mRNA 수준(도 3b); 및 ASO로 처리되지 않거나, 컨쥬게이트되지 않은 모체 FOXO1 ASO(ISIS 776102), GLP1-컨쥬게이트된 스크램블드(scrambled) FOXO1 ASO(ION 913195) 또는 GLP1-컨쥬게이트된 FOXO1 ASO(ION 913193)로 처리된 온전한 마우스 췌도에서의 FOXO1 mRNA 수준(도 3c)을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 상기 일반적 설명 및 하기의 상세한 설명 둘 모두는 단지 예시적이고 설명을 위한 것으로, 청구되는 바와 같이 본 구현예를 제한하지 않음이 이해되어야 한다. 본원에서, 단수의 사용은 구체적으로 달리 언급하지 않는 한 복수를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "또는"의 사용은 달리 언급하지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예를 들어, "포함하다" 및 "포함된"의 사용은 제한하는 것이 아니다.

[0009] 본원에서 사용되는 섹션 제목은 단지 구성적 목적을 위한 것으로, 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어선 안된다. 특허, 특허 출원, 논문, 서적, 보고서, 및 GenBank 및 NCBI 참조 서열 기록을 포함하나 이에 제한되지는 않는 본 출원에서 인용된 모든 문서 또는 문서의 일부는 본원에서 논의된 문서의 일부뿐만 아니라 이의 전체 내용이 참조로서 본원에 명백히 포함된다.

[0010] 본원에 포함된 실시예에서 올리고뉴클레오티드의 각각의 SEQ ID NO에 기재된 서열은 당 모이어티, 뉴클레오시드간 결합 또는 핵염기에 대한 임의의 변형과 독립적인 것이 이해된다. 이와 같이, SEQ ID NO에 의해 정의된 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 당 모이어티, 뉴클레오시드간 결합 또는 핵염기에 대한 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. ISIS 또는 ION 번호(ISIS # 또는 ION #)에 의해 기재된 올리고뉴클레오티드는 핵염기 서열, 화학적 변형 및 모티프의 조합을 나타낸다.

[0011] 본 명세서 전체에서, 달리 명시되지 않는 한, 펩티드 서열의 첫번째 문자는 N-말단에서의 펩티드의 첫번째 아미노산이며, 펩티드 서열의 마지막 문자는 C-말단에서의 펩티드의 마지막 아미노산인 것이 이해된다.

[0012] 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 하기 의미를 갖는다:

[0013] "2'-데옥시뉴클레오시드"는 천연 발생 데옥시리보핵산(DNA)에서 발견되는 바와 같은 2'-H(H) 푸라노실 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 특정 구현예에서, 2'-데옥시뉴클레오시드는 변형된 핵염기를 포함할 수 있거나, RNA 핵염기(우라실)를 포함할 수 있다.

[0014] "2'-O-메톡시에틸"(또한, 2'-MOE 및 2'-O(CH_2)$_2$-OCH_3)은 푸라노실 고리의 2' 위치에서의 O-메톡시-에틸 변형을 나타낸다. 2'-O-메톡시에틸 변형된 당이 변형된 당이다.

[0015] "2'-MOE 뉴클레오시드"(또한, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오시드)는 2'-MOE 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.

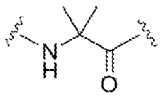
[0016] "2'-치환된 뉴클레오시드" 또는 "2-변형된 뉴클레오시드"는 2'-치환되거나 2'-변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 당 모이어티와 관련하여 본원에서 사용되는 "2'-치환된" 또는 "2-변형된"은 H 또는 OH가 아닌 적어도 하나의 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 의미한다.

[0017] "5-메틸시토신"은 5 위치에 부착된 메틸기를 갖는 시토신을 의미한다.

[0018] "약"은 값의 ±10% 이내를 의미한다. 예를 들어, "화합물이 표적 핵산의 약 70% 억제에 영향을 미쳤다"라고 언급되는 경우, 표적 핵산 수준이 60% 내지 80%의 범위 내에서 억제되는 것을 의미한다.

[0019] "투여" 또는 "투여하는"은 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 이의 의도된 기능을 수행하기 위해 개체에 도입시키는 경로를 나타낸다. 이용될 수 있는 투여 경로의 예는 비경구 투여, 예를 들어, 피하, 정맥내, 또는 근내 주사 또는 주입을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0020] "아미노이소부티르산" 또는 "Aib"는 달리 명시되지 않는 한, 하기의 화학식을 갖는 2-아미노이소부티르산을 의미한다:

[0021] 
.

[0022] "동물"은 인간, 또는 마우스, 랫트, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 및 원숭이 및 침팬지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 비-인간 영장류를 포함하나 이에 제한되지는 않는 비-인간 동물을 나타낸다.

[0023] "안티센스 활성"은 안티센스 화합물의 이의 표적 핵산으로의 하이브리드화에 기여할 수 있는 임의의 검출 가능하고/가능하거나 측정 가능한 활성을 의미한다. 특정 구현예에서, 안티센스 활성은 표적에 대한 안티센스 화합물의 부재 하에서의 표적 핵산 수준 또는 표적 단백질 수준에 비한 표적 핵산 또는 상기 표적 핵산에 의해 인코딩된 단백질의 양 또는 발현에서의 감소이다.

[0024] "안티센스 화합물"은 올리고뉴클레오티드 및 선택적으로 하나 이상의 추가 특징부, 예를 들어, 컨쥬게이트 기 또는 말단 기를 포함하는 화합물을 의미한다. 안티센스 화합물의 예는 단일 가닥 및 이중 가닥 화합물, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드, 리보자임, siRNA, shRNA, ssRNA, 및 점유-기반 화합물을 포함한다.

[0025] "안티센스 억제"는 안티센스 화합물의 부재 하에서의 표적 핵산 수준에 비한 표적 핵산에 상보적인 안티센스 화합물의 존재 하에서의 표적 핵산 수준의 감소를 의미한다.

[0026] "안티센스 메커니즘"은 화합물과 표적 핵산의 하이브리드화를 수반하는 모든 이들 메커니즘이며, 하이브리드화의 결과 또는 효과는, 예를 들어, 전사 또는 스플라이싱을 수반하는 세포 기구의 동반하는 스톨링(stalling)과 함께 표적 분해 또는 표적 점유이다.

[0027] "안티센스 올리고뉴클레오티드"는 표적 핵산 또는 이의 영역 또는 세그먼트에 상보적인 핵염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산 또는 이의 영역 또는 세그먼트에 특이적으로 하이브리드화 가능하다.

[0028] "바이사이클릭 뉴클레오시드" 또는 "BNA"는 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. "바이사이클릭 당" 또는 "바이사이클릭 당 모이어티"는 2개의 고리를 포함하는 변형된 당 모이어티를 의미하며, 제2 고리는 제1 고리 내의 원자 중 2개를 연결하는 브릿지를 통해 형성됨으로써, 바이사이클릭 구조를 형성한다. 특정 구현예에서, 바이사이클릭 당 모이어티의 제1 고리는 푸라노실 모이어티이다. 특정 구현예에서, 바이사이클릭 당 모이어티는 푸라노실 모이어티를 포함하지 않는다.

[0029] "분지 기"는 적어도 3개의 기에 공유 결합을 형성할 수 있는 적어도 3개의 위치를 갖는 원자의 기를 의미한다. 특정 구현예에서, 분지 기는 컨쥬게이트 링커 및/또는 절단 가능한 모이어티를 통해 올리고뉴클레오티드에 테더링된 리간드(tethered ligand)를 연결하기 위한 복수의 반응 부위를 제공한다.

[0030] "세포-표적화 모이어티"는 특정 세포 유형 또는 특정 세포 유형들에 결합할 수 있는 컨쥬게이트 기 또는 컨쥬게이트 기의 일부를 의미한다.

[0031] "cEt" 또는 "구속된 에틸"은 4'-탄소 및 2'-탄소를 연결하는 브릿지를 포함하는 바이사이클릭 푸라노실 당 모이어티를 의미하며, 브릿지는 식 4'-CH(CH_3)-O-2'을 갖는다.

[0032] 화합물에서의 "화학적 변형"은 화합물 내의 임의의 단위의 화학 반응을 통한 치환 또는 변화를 기재한다. "변형된 뉴클레오시드"는 독립적으로 변형된 당 모이어티 및/또는 변형된 핵염기를 갖는 뉴클레오시드를 의미한다. "변형된 올리고뉴클레오티드"는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 결합, 변형된 당 및/또는 변형된 핵염기를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 의미한다.

[0033] "화학적으로 별개의 영역"은 동일한 화합물의 또 다른 영역과 일부 방식에 있어서 화학적으로 상이한 화합물의 영역을 나타낸다. 예를 들어, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오티드를 갖는 영역은 2'-O-메톡시에틸 변형이 없는 뉴클레오티드를 갖는 영역과 화학적으로 구별된다.

[0034] "키메라 안티센스 화합물"은 적어도 2개의 화학적으로 별개의 영역을 갖는 안티센스 화합물을 의미하며, 각각의 위치는 복수의 서브유닛을 갖는다.

[0035] "절단 가능한 결합"은 분할될 수 있는 임의의 화학 결합을 의미한다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 결합은 아미드, 폴리아미드, 에스테르, 에테르, 포스포디에스테르의 하나 또는 둘 모두의 에스테르, 포스페이트 에스테르, 카르바메이트, 디설파이드, 또는 펩티드로부터 선택된다.

[0036] "절단 가능한 모이어티"는 생리학적 조건 하에, 예를 들어, 세포, 동물 또는 인간 내부에서 절단되는 결합 또는 원자의 기를 의미한다.

[0037] 올리고뉴클레오티드와 관련하여 "상보적인"은 상기 올리고뉴클레오티드 또는 이의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열이 2개의 핵염기 서열이 반대 방향으로 정렬되는 경우에 또 다른 올리고뉴클레오티드 또는 핵산 또는 이의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열과 일치하는 것을 의미한다. 본원에 기재된 바와 같은 핵염기 일치 또는 상보적 핵염기는 달리 명시되지 않는 한 하기의 쌍으로 제한된다: 아데닌(A) 및 티민(T), 아데닌(A) 및 우라실(U), 시토신(C) 및 구아닌(G), 및 5-메틸 시토신(^{m}C) 및 구아닌(G). 상보적 올리고뉴클레오티드 및/또는 핵산은 각각의 뉴클레오시드에서 핵염기 상보성을 가질 필요는 없으며, 하나 이상의 핵염기 불일치를 포함할 수 있다. 대조적으로, 올리고뉴클레오티드와 관련하여 "완전히 상보적" 또는 "100% 상보적"은 상기 올리고뉴클레오티드가 어떠한 핵염기 불일치 없이 각각의 뉴클레오시드에서 핵염기 일치를 갖는 것을 의미한다.

[0038] "컨쥬게이트 기"는 올리고뉴클레오티드에 부착되는 원자의 기를 의미한다. 컨쥬게이트 기는 컨쥬게이트 모이어티, 및 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 부착시키는 컨쥬게이트 링커를 포함한다.

[0039] "컨쥬게이트 링커"는 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 연결시키는 적어도 하나의 결합을 포함하는 원자의 기를 의미한다.

[0040] "컨쥬게이트 모이어티"는 컨쥬게이트 링커를 통하여 올리고뉴클레오티드에 부착되는 원자의 기를 의미한다.

[0041] "설계하는" 또는 "설계된"은 선택된 핵산 분자와 특이적으로 하이브리드화되는 화합물을 설계하는 과정을 나타낸다.

[0042] "상이하게 변형된"은 변형의 부재를 포함하는 서로 상이한 화학적 변형 또는 화학적 치환기를 의미한다. 따라서, 예를 들어, MOE 뉴클레오시드 및 변형되지 않은 DNA 뉴클레오시드는 DNA 뉴클레오시드가 변형되지 않더라도 "상이하게 변형"된다. 마찬가지로, DNA 및 RNA는 둘 모두가 천연 발생의 변형되지 않은 뉴클레오시드인데도 "상이하게 변형"된다. 동일하나, 상이한 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드는 상이하게 변형되지 않는다. 예를 들어, 2'-OMe 변형된 당 및 변형되지 않은 아데닌 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드 및 2'-OMe 변형된 당 및 변형되지 않은 티민 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드는 상이하게 변형되지 않는다.

[0043] "이중 가닥 안티센스 화합물"은 서로 상보적이고 듀플렉스를 형성하는 2개의 올리고머 화합물을 포함하는 안티센스 화합물을 의미하며, 2개의 상기 올리고머 화합물 중 하나는 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0044] "발현"은 유전자의 코딩된 정보가 세포 내에 존재하고 세포 내에서 작동하는 구조로 전환되는 모든 기능을 포함한다. 상기 구조는 전사 및 번역의 생성물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0045] "갭머"는 RNase H 절단을 지지하는 복수의 뉴클레오시드를 갖는 내부 영역이 하나 이상의 뉴클레오시드를 갖는 외부 영역 사이에 위치되는 올리고뉴클레오티드를 의미하며, 내부 영역을 포함하는 뉴클레오시드는 외부 영역을 포함하는 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드들과 화학적으로 구별된다. 내부 영역은 "갭"으로 언급될 수 있으며, 외부 영역은 "윙"으로 언급될 수 있다.

[0046] "하이브리드화"는 올리고뉴클레오티드 및/또는 핵산의 어닐링을 의미한다. 특정 메커니즘에 제한되지 않지만, 가장 흔한 하이브리드화의 메커니즘은 상보적인 핵염기 사이의 수소 결합을 포함하며, 이는 왓슨-크릭, 후그스틴 또는 역 후그스틴 수소 결합일 수 있다. 특정 구현예에서, 상보적 핵산 분자는 안티센스 화합물 및 핵산 표적을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 상보적 핵산 분자는 올리고뉴클레오티드 및 핵산 표적을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0047] "발현 또는 활성을 억제하는"은 미처리 또는 대조군 시료에서의 활성의 발현에 비한 발현 또는 활성의 감소 또는 차단을 나타내며, 반드시 발현 또는 활성의 완전한 제거를 나타내지는 않는다.

[0048] "뉴클레오시드간 결합"은 올리고뉴클레오티드 내의 인접한 뉴클레오시드 사이에서 공유 결합을 형성하는 기 또

는 결합을 의미한다. "변형된 뉴클레오시드간 결합"은 천연 발생의 포스페이트 뉴클레오시드간 결합이 아닌 임의의 뉴클레오시드간 결합을 의미한다. 비-포스페이트 결합은 본원에서 변형된 뉴클레오시드간 결합으로 언급된다.

[0049] "연결된 뉴클레오시드"는 뉴클레오시드간 결합에 의해 함께 연결된 인접한 뉴클레오시드를 의미한다.

[0050] "링커-뉴클레오시드"는 올리고뉴클레오티드를 컨쥬게이트 모이어티에 연결시키는 뉴클레오시드를 의미한다. 링커-뉴클레오시드는 화합물의 컨쥬게이트 링커 내에 위치한다. 링커-뉴클레오시드는 이들이 올리고뉴클레오티드와 인접하더라도, 화합물의 올리고뉴클레오티드 부분의 일부인 것으로 간주되지 않는다.

[0051] "불일치" 또는 "비-상보적"은 제1 및 제2 올리고뉴클레오티드가 정렬되는 경우 제2 올리고뉴클레오티드 또는 표적 핵산의 상응하는 핵염기에 상보적이지 않은 제1 올리고뉴클레오티드의 핵염기를 의미한다. 예를 들어, 보편적 핵염기, 이노신, 및 하이포잔틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는 핵염기는 적어도 하나의 핵염기와 하이브리드화될 수 있으나, 이것이 하이브리드화되는 핵염기와 관련하여 여전히 불일치하거나 비-상보적이다. 또 다른 예로서, 제1 및 제2 올리고뉴클레오티드가 정렬되는 경우 제2 올리고뉴클레오티드 또는 표적 핵산의 상응하는 핵염기에 하이브리드화될 수 없는 제1 올리고뉴클레오티드의 핵염기는 불일치 또는 비-상보적 핵염기이다.

[0052] "조절하는"은 세포, 조직, 기관 또는 유기체에서 특징을 변화시키거나 조정하는 것을 나타낸다. 예를 들어, 표적 핵산을 조절하는 것은 세포, 조직, 기관 또는 유기체에서 표적 핵산의 수준을 증가시키거나 감소시키는 것을 의미할 수 있다. "조절자"는 세포, 조직, 기관 또는 유기체에서 변화를 초래한다. 예를 들어, 화합물은 세포, 조직, 기관 또는 유기체에서 표적 핵산의 양을 감소시키는 조절자일 수 있다.

[0053] "MOE"는 메톡시에틸을 의미한다.

[0054] "단량체"는 올리고머의 단일 유닛을 나타낸다. 단량체는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0055] "모티프"는 올리고뉴클레오티드에서 변형되지 않고/않거나 변형된 당 모이어티, 핵염기, 및/또는 뉴클레오시드간 결합의 패턴을 의미한다.

[0056] "천연" 또는 "천연 발생"은 천연에서 발견되는 것을 의미한다.

[0057] "비-바이사이클릭 변형된 당" 또는 "비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티"는 변형, 예를 들어, 제2 고리를 형성하기 위하여 당의 2개의 원자 사이에 브릿지를 형성하지 않는 치환기를 포함하는 변형된 당 모이어티를 의미한다. "핵산"은 단량체 뉴클레오티드로 이루어진 분자를 나타낸다. 핵산은 리보핵산(RNA), 데옥시리보핵산(DNA), 단일 가닥 핵산, 및 이중 가닥 핵산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0058] "핵염기"는 또 다른 핵산의 염기와 쌍을 이룰 수 있는 헤테로사이클릭 모이어티를 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같은 "천연 발생 핵염기"는 아데닌(A), 티민(T), 시토신(C), 우라실(U) 및 구아닌(G)이다. "변형된 핵염기"는 화학적으로 변형된 천연 발생 핵염기이다. "보편적 염기" 또는 "보편적 핵염기"는 천연 발생 핵염기 및 변형된 핵염기 이외의 핵염기이며, 임의의 핵염기와 쌍을 이룰 수 있다.

[0059] "핵염기 서열"은 임의의 당 또는 뉴클레오시드간 결합과 독립적인 핵산 또는 올리고뉴클레오티드 내의 인접한 핵염기의 순서를 의미한다.

[0060] "뉴클레오시드"는 핵염기 및 당 모이어티를 포함하는 화합물을 의미한다. 핵염기 및 당 모이어티는 각각 독립적으로 변형되지 않거나 변형된다. "변형된 뉴클레오시드"는 변형된 핵염기 및/또는 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 변형된 뉴클레오시드는 핵염기가 결여된 무염기 뉴클레오시드를 포함한다.

[0061] "올리고머 화합물"은 단일 올리고뉴클레오티드 및 선택적으로 하나 이상의 추가 특징부, 예를 들어, 컨쥬게이트기 또는 말단 기를 포함하는 화합물을 의미한다.

[0062] "올리고뉴클레오티드"는 각각이 서로 독립적으로 변형되거나 변형되지 않을 수 있는 연결된 뉴클레오시드의 중합체를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 올리고뉴클레오티드는 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. "변형된 올리고뉴클레오티드"는 적어도 하나의 당, 핵염기 또는 뉴클레오시드간 결합이 변형되는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. "변형되지 않은 올리고뉴클레오티드"는 임의의 당, 핵염기 또는 뉴클레오시드간 변형을 포함하지 않는 올리고뉴클레오티드를 의미한다.

[0063] "모 올리고뉴클레오티드"는 유사한 서열이나 상이한 길이, 모티프 및/또는 화학적 성질을 갖는 더 많은 올리고

뉴클레오티드에 대한 설계의 기초로서 서열이 사용되는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 새로이 설계된 올리고뉴클레오티드는 모체 올리고뉴클레오티드와 동일하거나 중복되는 서열을 가질 수 있다.

[0064] "포스포로티오에이트 결합"은 비-브릿징 산소 원자 중 하나가 황 원자로 대체된 변형된 포스페이트 결합을 의미한다. 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합은 변형된 뉴클레오시드간 결합이다.

[0065] "인 모이어티"는 인 원자를 포함하는 원자의 기를 의미한다. 특정 구현예에서, 인 모이어티는 모노-, 디-, 또는 트리-포스페이트, 또는 포스포로티오에이트를 포함한다.

[0066] "일부"는 정의된 수의 핵산의 인접한(즉, 연결된) 핵염기를 의미한다. 특정 구현예에서, 일부는 정의된 수의 표적 핵산의 인접한 핵염기이다. 특정 구현예에서, 일부는 정의된 수의 올리고머 화합물의 인접한 핵염기이다.

[0067] "감소시킨다"는 더 작은 규모, 크기, 양 또는 수로 줄이는 것을 의미한다.

[0068] "RNAi 화합물"은 적어도 부분적으로 RISC 또는 Ago2를 통해 작용하고, RNase H를 통해서는 작용하지 않아, 표적 핵산 및/또는 표적 핵산에 의해 인코딩된 단백질을 조절하는 안티센스 화합물을 의미한다. RNAi 화합물은 이중 가닥 siRNA, 단일 가닥 RNA(ssRNA), 및 마이크로RNA, 예를 들어, 마이크로RNA 모방체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0069] "세그먼트"는 핵산 내의 영역의 더 작은 부분 또는 하위 부분으로 정의된다.

[0070] 효과에 관하여 "선택적인"은 임의의 정량적인 크기 또는 배수-차이 만큼 어떤 하나에 대해 다른 것보다 더 큰 효과를 나타내는 것을 의미한다. 예를 들어, GLP-1 수용체를 발현하는 세포에 대하여 "선택적"이거나, GLP-1 수용체를 발현하는 세포를 "선택적으로" 표적화하는 GLP-1 수용체 컨쥬게이트 리간드 모이어티를 포함하는 화합물은, GLP-1 수용체 컨쥬게이트 리간드 모이어티를 포함하지 않는 화합물보다 더 큰 정도로 GLP-1 수용체를 발현하는 세포를 표적으로 한다. 또 다른 예로서, GLP-1 수용체를 발현하는 세포에 대하여 "선택적"이거나, GLP-1 수용체를 발현하는 세포를 "선택적으로" 표적화하는 GLP-1 수용체 컨쥬게이트 리간드 모이어티를 포함하는 화합물은, GLP-1 수용체를 발현하지 않거나, 상대적으로 더 낮은 수준의 GLP-1 수용체를 발현하는 세포보다 더 큰 정도로 GLP-1 수용체를 발현하는 세포를 표적으로 한다. 용어 "선택적인"이 절대적인 전부 또는 전무 선택성을 요구하지 않는 것이 이해될 것이다.

[0071] 화합물과 관련하여 "단일 가닥"은 화합물이 단지 하나의 올리고뉴클레오티드를 갖는 것을 의미한다. "자가 상보적"은 적어도 부분적으로 자체적으로 하이브리드화되는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 화합물의 올리고뉴클레오티드가 자가-상보적인 하나의 올리고뉴클레오티드로 이루어진 화합물은 단일 가닥 화합물이다. 단일 가닥 화합물은 상보적 화합물에 결합하여 듀플렉스를 형성할 수 있다.

[0072] "부위"는 표적 핵산 내의 독특한 핵염기 위치로 정의된다.

[0073] "특이적으로 하이브리드화 가능한"은 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사이에 충분한 정도의 상보성을 가져 비-표적 핵산에 대해 최소의 효과를 나타내거나 효과를 나타내지 않으면서 원하는 효과를 유도하는 올리고뉴클레오티드를 나타낸다. 특정 구현예에서, 특이적 하이브리드화는 생리학적 조건 하에서 발생한다.

[0074] 표적 핵산과 관련하여 "특이적으로 억제"하는 것은 비-표적 핵산에 대해 더 적은 효과를 나타내거나, 최소의 효과를 나타내거나, 효과를 나타내지 않으면서 표적 핵산의 발현을 감소시키거나 차단하는 것을 의미한다. 감소는 반드시 표적 핵산 발현의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다.

[0075] "표준 세포 검정"은 실시예 및 이의 타당한 변형에 기재된 검정(들)을 의미한다.

[0076] "표준 생체 내 실험"은 실시예(들) 및 이의 타당한 변형에 기재된 절차(들)를 의미한다.

[0077] "당 모이어티"는 변형되지 않은 당 모이어티 또는 변형된 당 모이어티를 의미한다. "변형되지 않은 당 모이어티" 또는 "변형되지 않은 당"은 RNA에서 발견되는 바와 같은 2'-OH(H) 푸라노실 모이어티("변형되지 않은 RNA 당 모이어티"), 또는 DNA에서 발견되는 바와 같은 2'-H(H) 모이어티("변형되지 않은 DNA 당 모이어티")를 의미한다. 변형되지 않은 당 모이어티는 1', 3', 및 4' 위치 각각에서 하나의 수소, 3' 위치에서 산소, 및 5' 위치에서 2개의 수소를 갖는다. "변형된 당 모이어티" 또는 "변형된 당"은 변형된 푸라노실 당 모이어티 또는 당 대용물을 의미한다. "변형된 푸라노실 당 모이어티"는 변형되지 않은 당 모이어티의 적어도 하나의 수소 대신에 비-수소 치환기를 포함하는 푸라노실 당을 의미한다. 특정 구현예에서, 변형된 푸라노실 당 모이어티는 2'-치환된 당 모이어티이다. 이러한 변형된 푸라노실 당 모이어티는 바이사이클릭 당 및 비-바이사이클릭 당을 포함한다.

[0078] "당 대용물"은 핵염기를 올리고뉴클레오티드 내의 또 다른 기, 예를 들어, 뉴클레오시드간 결합, 컨쥬게이트 기, 또는 말단 기에 연결시킬 수 있는 푸라노실 모이어티 이외의 것을 갖는 변형된 당 모어이티를 의미한다. 당 대용물을 포함하는 변형된 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드 내의 하나 이상의 위치 내로 혼입될 수 있으며, 이러한 올리고뉴클레오티드는 상보적 화합물 또는 핵산에 하이브리드화될 수 있다.

[0079] "표적 유전자"는 표적을 인코딩하는 유전자를 나타낸다.

[0080] 표적 핵산과 관련하여 "표적으로 하는"은 요망되는 효과를 유도하기 위한 상기 표적 핵산으로의 올리고뉴클레오티드의 특이적인 하이브리드화를 의미한다. GLP-1 수용체와 관련하여 "표적으로 하는"은 GLP-1 수용체로의 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 결합을 의미한다.

[0081] "표적 핵산", "표적 RNA", "표적 RNA 전사물" 및 "핵산 표적"은 모두 본원에 기재된 화합물에 의해 표적화될 수 있는 핵산을 의미한다.

[0082] "표적 영역"은 하나 이상의 화합물이 표적으로 하는 표적 핵산의 일부를 의미한다.

[0083] "표적 세그먼트"는 화합물이 표적으로 하는 표적 핵산의 뉴클레오티드의 서열을 의미한다. "5' 표적 부위"는 표적 세그먼트의 가장 5'의 뉴클레오티드를 나타낸다. "3' 표적 부위"는 표적 세그먼트의 가장 3'의 뉴클레오티드를 나타낸다.

[0084] "말단 기"는 올리고뉴클레오티드의 말단에 공유적으로 연결되는 화학기 또는 원자의 기를 의미한다.

[0085] *특정 구현예*

[0086] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 변형된 올리고뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 올리고뉴클레오티드를 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결시킨다.

[0087] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오시드 길이, 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이, 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이 또는 15 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다.

[0088] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 결합, 적어도 하나의 변형된 당 또는 적어도 하나의 변형된 핵염기를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, 변형된 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 각각의 변형된 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다.

[0089] 특정 구현예에서, 변형된 당은 바이사이클릭 당, 예컨대 4'-(CH2)-O-2'(LNA); 4'-(CH2)2-O-2'(ENA); 또는 4'-CH(CH3)-O-2'(cEt)이다. 특정 구현예에서, 변형된 당은 2'-O-메톡시에틸, 2'-F 또는 2'-OMe이다.

[0090] 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다.

[0091] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는:

[0092] 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 세그먼트;

[0093] 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 세그먼트; 및

[0094] 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 세그먼트를 포함하며;

[0095] 갭 세그먼트는 5' 윙 세그먼트와 3' 윙 세그먼트 사이에 바로 인접하여 위치되고, 각각의 윙 세그먼트의 각각의 뉴클레오시드는 변형된 당을 포함한다.

[0096] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 단일 가닥이다.

[0097] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드, miRNA 길항제 또는 miRNA 모방체이다.

[0098] 특정 구현예에서, 화합물은 이중 가닥 듀플렉스를 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 듀플렉스는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 제1 가닥 및 제1 가닥에 상보적인 제2 가닥을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 제1 가닥은 RNA 전사물에 상보적이다. 특정 구현예에서, 제2 가닥은 RNA 전사물에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 (i) 변형된 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 제1 가닥 및 (ii) 제1 가닥에 상보적인 제2 가닥을 포함

하는 이중 가닥 듀플렉스를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 (i) 변형된 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 제1 가닥 및 (ii) 제1 가닥에 상보적인 제2 가닥을 포함하는 이중 가닥 듀플렉스를 포함하며; 제1 가닥은 RNA 전사물에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 (i) 변형된 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 제1 가닥 및 (ii) 제1 가닥에 상보적인 제2 가닥을 포함하는 이중 가닥 듀플렉스를 포함하며; 제2 가닥은 RNA 전사물에 상보적이다.

[0099] 특정 구현예에서, 화합물은 miRNA 모방체이다.

[0100] 특정 구현예에서, 화합물은 리보뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다.

[0101] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 세포, 예를 들어, 췌장 세포 또는 췌장 베타-췌도 세포 내의 RNA 전사물에 상보적이다.

[0102] 특정 구현예에서, RNA 전사물은 전구체(pre)-mRNA, mRNA, 비-코딩 RNA 또는 miRNA이다.

[0103] 특정 구현예에서, GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티는 GLP-1 수용체에 표적화된 펩티드 컨쥬게이트 모이어티, 소분자 컨쥬게이트 모이어티, 압타머 컨쥬게이트 모이어티 또는 항체 컨쥬게이트 모이어티이다.

[0104] 특정 구현예에서, 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티이다.

[0105] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 상동성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함한다.

[0106] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함한다.

[0107] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 8 내지 50개 아미노산 길이이며, 이의 전체 길이에 걸쳐 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 상동성이다.

[0108] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 이의 전체 길이에 걸쳐 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일하다.

[0109] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly(SEQ ID NO: 1)인 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 상동성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함한다.

[0110] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함한다.

[0111] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 8 내지 50개 아미노산 길이이며, 이의 전체 길이에 걸쳐 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%

상동성이다.

[0112] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 보존적 아미노산 치환, 아미노산 유사체 또는 아미노산 유도체를 포함한다.

[0113] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 이의 전체 길이에 걸쳐 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일하다.

[0114] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)을 포함한다.

[0115] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)로 이루어진다.

[0116] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH_2(SEQ ID NO: 2)인 GLP-1(7-36)아미드의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH_2를 포함한다.

[0117] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH_2(SEQ ID NO: 2)인 GLP-1(7-36)아미드의 아미노산 서열로 이루어져 있다.

[0118] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg(SEQ ID NO: 2)인 GLP-1(7-36)의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR을 포함하거나, 이로 이루어진다.

[0119] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 3)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG를 포함한다.

[0120] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 3)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG로 이루어진다.

[0121] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 4)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG를 포함한다.

[0122] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 4)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG로 이루어진다.

[0123] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

[0124] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0125] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 C-말단 아미드 또는 산일 수 있다.

[0126] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 아미노산 서열: His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys(SEQ ID NO: 22)를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다.

[0127] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 아미노산 서열: His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys(SEQ ID NO: 22)로 이루어지며, Aib는 아미노이소부티르산이다.

[0128] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 아미노산 서열: His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Pen(SEQ ID NO: 23)을 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Pen은 페니실라민이다.

[0129] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 아미노산 서열: His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Pen(SEQ ID NO: 23)으로 이루어지며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Pen은 페니실라민이다.

[0130] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 GLP-1 수용체에 결합할 수 있다.

[0131] 특정 구현예에서, GLP-1 수용체는 세포의 표면 상에 발현된다.

[0132] 특정 구현예에서, 세포는 췌장 세포, 예를 들어, 베타-췌도 세포이다.

[0133] 특정 구현예에서, 세포는 동물 내에 존재한다.

[0134] 특정 구현예에서, 화합물은 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개의 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0135] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 연결시킨다.

[0136] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에 연결시킨다.

[0137] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 절단 가능하다.

[0138] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 이황화 결합을 포함한다.

[0139] 특정 구현예에서, 이황화 결합은 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 연결시킨다.

[0140] 특정 구현예에서, 이황화 결합은 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티의 C-말단을 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 연결시킨다.

[0141] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 1 내지 5개의 링커-뉴클레오시드를 포함한다.

[0142] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 3개의 링커-뉴클레오시드를 포함한다.

[0143] 특정 구현예에서, 3개의 링커-뉴클레오시드는 TCA 모티프를 포함한다.

[0144] 특정 구현예에서, 1 내지 5개의 링커-뉴클레오시드는 TCA 모티프를 포함하지 않는다.

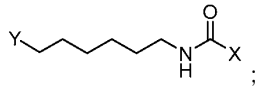
[0145] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 헥실아미노 기를 포함한다.

[0146] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 폴리에틸렌 글리콜 기를 포함한다.

[0147] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 트리에틸렌 글리콜 기를 포함한다.

[0148] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 포스페이트 기를 포함한다.

[0149] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 하기를 포함한다:

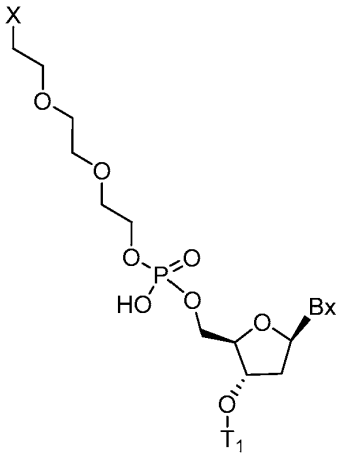
[0150] 

;

[0151] 상기 식에서, X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0152] Y는 변형된 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다. 특정 구현예에서, X는 O를 포함한다. 특정 구현예에서, Y는 포스페이트 기를 포함한다. 특정 구현예에서, X는 이황화 결합에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 부착된다.

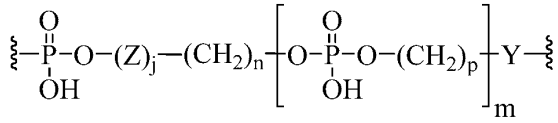
[0153] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 하기를 포함한다:

[0154] 
;

[0155] 상기 식에서, X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0156] T_1은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하며; Bx는 변형되거나 변형되지 않은 핵염기이다. 특정 구현예에서, X는 이황화 결합을 포함한다.

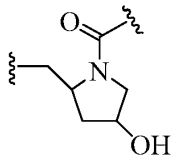
[0157] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 하기를 포함한다:

[0158] 

[0159] 상기 식에서,

[0160] 포스페이트 기는 변형된 올리고뉴클레오티드에 연결되며, Y는 컨쥬게이트 기에 연결되며;

[0161] Y는 포스포디에스테르 또는 아미노(-NH-) 기이며;

[0162] Z는 화학식 
를 갖는 피롤리디닐 기이며;

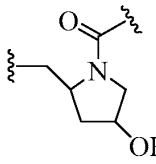
[0163] j는 0 또는 1이며;

[0164] n은 약 1 내지 약 10이며;

[0165] p는 1 내지 약 10이며;

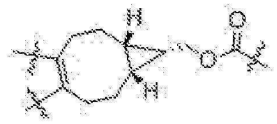
[0166] m은 0 또는 1 내지 4이며;

[0167] Y가 아미노이면, m은 1이다.

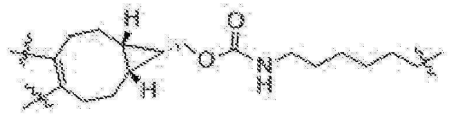
[0168] 특정 구현예에서, Y는 아미노(-NH-) 또는 포스포디에스테르 기이다. 특정 구현예에서, n은 3이며, p는 3이다. 특정 구현예에서, n은 6이며, p는 6이다. 특정 구현예에서, n은 2 내지 10이며, p는 2 내지 10이다. 특정 구현예에서, n 및 p는 상이하다. 특정 구현예에서, n 및 p는 동일하다. 특정 구현예에서, m은 0 또는 1이다. 특정 구현예에서, j는 0이다. 특정 구현예에서, j는 1이며, Z는 화학식 
을 갖는다.

[0169] 특정 구현예에서, n은 2이며, p는 3이다. 특정 구현예에서, n은 5이며, p는 6이다.

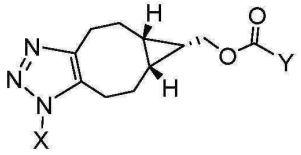
[0170] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 하기를 포함한다:

[0171]  .

[0172] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 하기를 포함한다:

[0173]  .

[0174] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커를 포함하는 화합물은 하기를 포함한다:

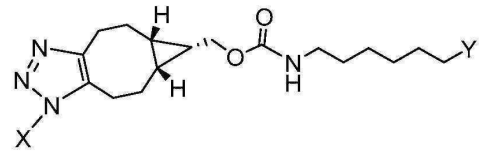
[0175]  ;

[0176] 상기 식에서,

[0177] N-N=N은 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 아지도 기를 나타내며, X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 나머지에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0178] Y는 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

[0179] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커를 포함하는 화합물은 하기를 포함한다:

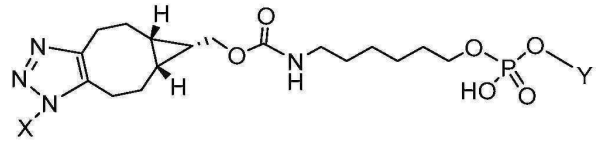
[0180]  ;

[0181] 상기 식에서,

[0182] N-N=N은 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 아지도 기를 나타내며, X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 나머지에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0183] Y는 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

[0184] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커를 포함하는 화합물은 하기를 포함한다:

[0185]  ;

[0186] 상기 식에서,

[0187] N-N=N은 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 아지도 기를 나타내며, X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 나머지에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0188] Y는 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

[0189] 특정 구현예에서, 조성물은 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

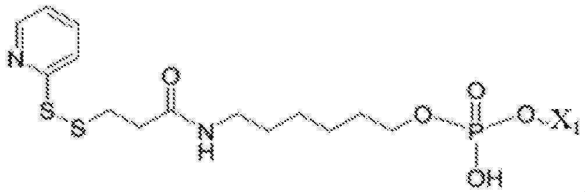
[0190] 특정 구현예에서, 세포 내의 핵산 표적의 발현의 조절 방법은 세포를 상기 언급된 구현예 중 어느 하나의 화합물과 접촉시킴으로써, 세포 내의 핵산 표적의 발현을 조절하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 세포의 표면 상에 GLP-1 수용체를 발현한다. 특정 구현예에서, 세포는 췌장 세포, 예를 들어, 베타-췌도 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 뇌하수체 세포, 연수막 세포, 중추신경계(CNS) 세포, 위 세포, 장 세포, 십이지장 세

포, 회장 세포, 결장 세포, 유방 세포, 폐 세포, 심장 세포, 갑상선 세포 또는 신장 세포이다. 특정 구현예에서, 세포의 표면 상에 GLP-1 수용체를 발현하는 세포는 암 세포이다. 특정 구현예에서, 암은 크롬친화세포종, 부신경절종, 갑상선 수질 암종, 부신 피질 선종, 부갑상선 암종 및 뇌하수체 선종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 내분비 암이다. 특정 구현예에서, 암은 수막종, 성상세포종, 교모세포종, 뇌실막종 및 신경집종를 포함하나 이에 제한되지는 않는 신경계 암이다. 특정 구현예에서, 암은 수모세포종, 신장모세포종 및 신경모세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 배아 암이다. 특정 구현예에서, 암은 난소암, 전립선암, 유방암, 대장암, 위암, 췌장암, 담관세포암, 간암, 폐암 및 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 세포를 전술된 구현예 중 어느 하나의 화합물과 접촉시키는 것은 핵산 표적의 발현을 억제한다. 특정 구현예에서, 핵산 표적은 전구체-mRNA, mRNA, 비-코딩 RNA 또는 miRNA이다. 특정 구현예에서, 세포는 동물 내에 존재한다.

[0191] 특정 구현예에서, 동물 내의 핵산 표적의 발현의 조절 방법은 전술된 구현예 중 어느 하나의 화합물을 동물에게 투여함으로써 동물에서 핵산 표적의 발현을 조절하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 핵산 표적의 발현은 세포의 표면 상에 GLP-1 수용체를 발현하는 동물의 세포에서 조절된다. 특정 구현예에서, 핵산 표적의 발현은 동물의 췌장 세포, 예를 들어 베타-췌도 세포에서 조절된다. 특정 구현예에서, 세포는 췌장 세포, 예를 들어, 베타-췌도 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 뇌하수체 세포, 연수막 세포, 십이지장 세포, 회장 세포, 결장 세포, 유방 세포, 폐 세포 또는 신장 세포이다. 특정 구현예에서, 세포의 표면 상에 GLP-1 수용체를 발현하는 세포는 암 세포이다. 특정 구현예에서, 암은 크롬친화세포종, 부신경절종, 갑상선 수질 암종, 부신 피질 선종, 부갑상선 암종 및 뇌하수체 선종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 내분비 암이다. 특정 구현예에서, 암은 수막종, 성상세포종, 교모세포종, 뇌실막종 및 신경집종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 신경계 암이다. 특정 구현예에서, 암은 수모세포종, 신장모세포종 및 신경모세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 배아 암이다. 특정 구현예에서, 암은 난소암, 전립선암, 유방암, 대장암, 위암, 췌장암, 담관세포암, 간암, 폐암 및 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하는 것은 동물에서 핵산 표적의 발현을 억제한다. 특정 구현예에서, 핵산 표적은 전구체-mRNA, mRNA, 비-코딩 RNA 또는 miRNA이다.

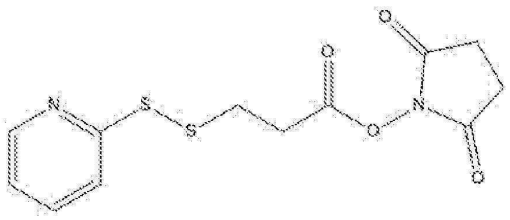
[0192] 또한, 암의 치료에서의 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 용도가 본원에 제공된다. 또한, 암의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화합물이 본원에 제공된다.

[0193] 특정 구현예에서, 화합물의 제조 방법은:

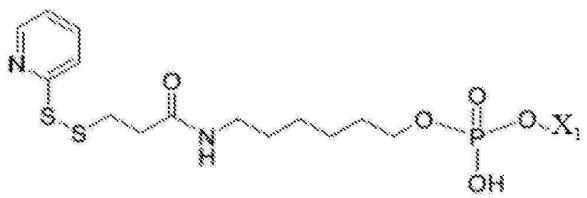


[0194] 를 GLP-1 펩티드와 반응시키는 단계로서, X_1이 올리고뉴클레오티드인 단계를 포함하며, 상기 화합물은 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드이다.

[0195] 특정 구현예에서, 화합물의 제조 방법은 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 헥사메틸 링커 및 말단 아민을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 화학식:



[0196] 을 갖는 3-(2-피리딜디티오 프로피온산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르)와 반응시킴으로써, 화학식:



[0197] 을 갖는 화합물 2를 제공하는 단계로서, X_1이 올리고뉴클레

오티드인 단계: 및

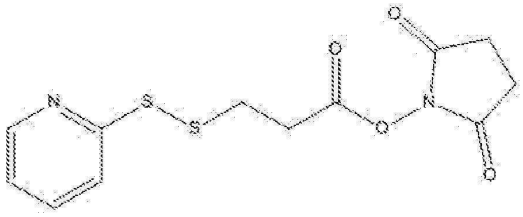
[0198] 화합물 2를 GLP-1 펩티드와 반응시킴으로써, 화학식:



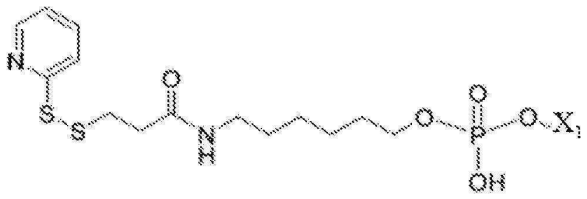
[0199] 을 갖는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드를 제공하는 단계로서, X_1이 올리고뉴클레오티드이며, X_2가 GLP-1 펩티드인 단계를 포함한다.

[0200] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법은:

[0201] 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 헥사메틸 링커 및 말단 아민을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 용액을 화학식:



[0202] 을 갖는 3-(2-피리딜디티오 프로피온산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르)를 포함하는 용액과 혼합함으로써, 화학식:



[0203] 을 갖는 화합물 2를 제공하는 단계로서, X_1이 올리고뉴클레오티드인 단계; 및

[0204] 화합물 2를 포함하는 용액을 GLP-1 펩티드를 포함하는 용액과 혼합함으로써, 화학식:



[0205] 을 갖는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드를 제공하는 단계로서, X_1이 올리고뉴클레오티드이며, X_2가 GLP-1 펩티드인 단계를 포함한다.

[0206] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드를 포함하는 용액은 인산나트륨 완충제를 포함하며, 3-(2-피리딜디티오 프로피온산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르)를 포함하는 용액은 디메틸포름아미드를 포함한다.

[0207] 특정 구현예에서, 용액은 실온에서 혼합된다.

[0208] 특정 구현예에서, 화합물 2를 포함하는 용액은 아세토니트릴 및 $NaHCO_3$를 추가로 포함하며, 약 8.0의 pH를 갖는다.

[0209] 특정 구현예에서, GLP-1 펩티드를 포함하는 용액은 디메틸포름아미드를 추가로 포함한다.

[0210] 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 전술된 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함할 수 있다.

[0211] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 적어도 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함할 수 있다.

[0212] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 8 내지 50개 아미노산 길이일 수 있으며, 이의 전체 길이에 걸쳐, SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성이다.

[0213] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 이의 전체 길이에 걸쳐, SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일할 수 있다.

[0214] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly(SEQ ID NO: 1)인 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함할 수 있다.

[0215] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함할 수 있다.

[0216] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 8 내지 50개 아미노산 길이일 수 있으며, 이의 전체 길이에 걸쳐, GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성이다.

[0217] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 이의 전체 길이에 걸쳐, GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일할 수 있다.

[0218] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)을 포함할 수 있다.

[0219] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)로 이루어질 수 있다.

[0220] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH_2(SEQ ID NO: 2)인 GLP-1(7-36)아미드의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH_2를 포함할 수 있다.

[0221] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 GLP-1(7-36)아미드의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 2)로 이루어질 수 있다.

[0222] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg(SEQ ID NO: 2)인 GLP-1(7-36)의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR을 포함할 수 있다.

[0223] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 3)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG를 포함할 수 있다.

[0224] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 3)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG로 이루어질 수 있다.

[0225] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG, Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 4)을 포함할 수 있다.

[0226] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG, Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 4)으로 이루어질 수 있다.

[0227] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0228] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열로 이루어질 수 있다.

[0229] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 아미노산 서열: His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys(SEQ ID NO: 22)을 포함할 수 있으며, Aib는 아미노이소부티르산이다.

[0230] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 아미노산 서열: His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys(SEQ ID NO: 22)으로 이루어질 수 있으며, Aib는 아미노이소부티르산이다.

[0231] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 아미노산 서열: His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Pen(SEQ ID NO: 23)을 포함할 수 있으며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Pen은 페니실라민이다.

[0232] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 아미노산 서열: His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Pen(SEQ ID NO: 23)으로 이루어질 수 있으며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Pen은 페니실라민이다.

[0233] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 반응성 황 모이어티를 포함할 수 있다.

[0234] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드는 페니실라민을 포함할 수 있다.

[0235] 전술된 화합물 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법 중 어느 하나에서, 페니실라민은 GLP-1 펩티드의 C-말단에 연결될 수 있다.

[0236] **올리고뉴클레오티드를 포함하는 특정 화합물**

[0237] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물은 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산의 핵염기 서열과 상보적인 핵염기 서열을 갖는다.

[0238] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산의 핵염기 서열과 상보적인 핵염기 서열을 갖는다.

[0239] 특정 구현예에서, 화합물 또는 안티센스 화합물은 단일 가닥이다. 이러한 단일 가닥 화합물 또는 안티센스 화합

물은 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 이러한 올리고머 화합물은 올리고뉴클레오티드 및 선택적으로 컨쥬게이트 기를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 변형된다. 특정 구현예에서, 단일 가닥 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물의 올리고뉴클레오티드는 자가-상보적인 핵염기 서열을 포함한다.

[0240] 특정 구현예에서, 화합물은 이중 가닥이다. 이러한 이중 가닥 화합물은 표적 핵산과 상보적인 영역을 갖는 제1 변형된 올리고뉴클레오티드 및 제1 변형된 올리고뉴클레오티드와 상보적인 영역을 갖는 제2 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 RNA 올리고뉴클레오티드이다. 이러한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드 내의 티민 핵염기는 우라실 핵염기로 대체된다. 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드 중 하나는 컨쥬게이트된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드 둘 모두는 컨쥬게이트된다. 특정 구현예에서, 제1 변형된 올리고뉴클레오티드는 컨쥬게이트된다. 특정 구현예에서, 제2 변형된 올리고뉴클레오티드는 컨쥬게이트된다. 특정 구현예에서, 제1 변형된 올리고뉴클레오티드는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이며, 제2 변형된 올리고뉴클레오티드는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 이중 가닥이다. 이러한 이중 가닥 안티센스 화합물은 표적 핵산과 상보적인 영역을 갖는 제1 올리고머 화합물 및 제1 올리고머 화합물과 상보적인 영역을 갖는 제2 올리고머 화합물을 포함한다. 이러한 이중 가닥 안티센스 화합물의 제1 올리고머 화합물은 전형적으로 변형된 올리고뉴클레오티드 및 선택적으로 컨쥬게이트 기를 포함하거나 이로 이루어진다. 이러한 이중 가닥 안티센스 화합물의 제2 올리고머 화합물의 올리고뉴클레오티드는 변형되거나 변형되지 않을 수 있다. 이중 가닥 안티센스 화합물의 어느 하나 또는 둘 모두의 올리고머 화합물은 컨쥬게이트 기를 포함할 수 있다. 이중 가닥 안티센스 화합물의 올리고머 화합물은 비-상보적인 오버행 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0241] 특정 구현예에서, 화합물은 (i) 변형된 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 제1 가닥, 및 (ii) 제1 가닥에 상보적인 제2 가닥을 포함하는 이중 가닥 듀플렉스를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 (i) 변형된 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 제1 가닥, 및 (ii) 제1 가닥에 상보적인 제2 가닥을 포함하는 이중 가닥 듀플렉스를 포함하며; 제1 가닥은 RNA 전사물에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 (i) 변형된 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 제1 가닥, 및 (ii) 제1 가닥에 상보적인 제2 가닥을 포함하는 이중 가닥 듀플렉스를 포함하며; 제2 가닥은 RNA 전사물에 상보적이다.

[0242] 단일 가닥 및 이중 가닥 화합물의 예에는 올리고뉴클레오티드, siRNA, 올리고뉴클레오티드를 표적으로 하는 마이크로RNA 및 단일 가닥 RNAi 화합물, 예컨대 작은 헤어핀 RNA(shRNA), 단일 가닥 siRNA(ssRNA) 및 마이크로 RNA 모방체가 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

[0243] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 5'에서 3' 방향으로 기재되는 경우, 표적화되는 표적 핵산의 표적 세그먼트의 역 상보물을 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0244] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 10 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 12 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 12 내지 22개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 14 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 14 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 15 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 15 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 16 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 16 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 17 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 17 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 18 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 18 내지 21개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 18 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 20 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 다시 말하면, 이러한 올리고

뉴클레오티드는 각각 12 내지 30개의 연결된 서브유닛, 14 내지 30개의 연결된 서브유닛, 14 내지 20개의 서브유닛, 15 내지 30개의 서브유닛, 15 내지 20개의 서브유닛, 16 내지 30개의 서브유닛, 16 내지 20개의 서브유닛, 17 내지 30개의 서브유닛, 17 내지 20개의 서브유닛, 18 내지 30개의 서브유닛, 18 내지 20개의 서브유닛, 18 내지 21개의 서브유닛, 20 내지 30개의 서브유닛 또는 12 내지 22개의 연결된 서브유닛 길이이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 14개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 16개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 17개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 18개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 19개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 8 내지 80, 12 내지 50, 13 내지 30, 13 내지 50, 14 내지 30, 14 내지 50, 15 내지 30, 15 내지 50, 16 내지 30, 16 내지 50, 17 내지 30, 17 내지 50, 18 내지 22, 18 내지 24, 18 내지 30, 18 내지 50, 19 내지 22, 19 내지 30, 19 내지 50 또는 20 내지 30개의 연결된 서브유닛의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 연결된 서브유닛 길이, 또는 상기 값 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 연결된 서브유닛은 뉴클레오티드, 뉴클레오시드 또는 핵염기이다.

[0245] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드에 부착되는 추가의 특징부 또는 요소, 예를 들어, 컨쥬게이트 기를 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 화합물은 안티센스 화합물이다. 특정 구현예에서, 이러한 화합물은 올리고머 화합물이다. 컨쥬게이트 기가 뉴클레오시드(즉, 컨쥬게이트 기를 올리고뉴클레오티드에 연결하는 뉴클레오시드)를 포함하는 구현예에서, 컨쥬게이트 기의 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 길이에 계산되지 않는다.

[0246] 특정 구현예에서, 화합물은 단축되거나 트렁케이션될 수 있다. 예를 들어, 단일 서브유닛이 5' 말단(5' 트렁케이션), 또는 대안적으로 3' 말단(3' 트렁케이션)으로부터 결실될 수 있다. 핵산에 표적화된 단축되거나 트렁케이션된 화합물은 화합물의 5' 말단으로부터 2개의 서브유닛이 결실될 수 있거나, 대안적으로 3' 말단으로부터 2개의 서브유닛이 결실될 수 있다. 대안적으로, 결실된 뉴클레오시드는 화합물의 도처에 분산되어 있을 수 있다.

[0247] 단일의 추가의 서브유닛이 연장된 화합물에 존재하는 경우, 추가의 서브유닛은 화합물의 5' 또는 3' 말단에 위치될 수 있다. 2개 이상의 추가의 서브유닛이 존재하는 경우, 부가된 서브유닛은, 예를 들어, 화합물의 5' 말단(5' 부가), 또는 대안적으로 3' 말단(3' 부가)에 2개의 서브유닛이 부가된 화합물에서 서로 인접하여 존재할 수 있다. 대안적으로, 부가된 서브유닛은, 화합물의 도처에 분산되어 있을 수 있다.

[0248] 활성의 제거 없이 화합물, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드의 길이를 증가시키거나 감소시키고/감소시키거나, 불일치 염기를 도입하는 것이 가능하다(문헌[Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992]; 문헌[Gautschi *et al. J. Natl. Cancer Inst.* 93:463-471, March 2001]; 문헌[Maher and Dolnick *Nuc. Acid. Res.* 16:3341-3358, 1988]). 그러나, 외관상 올리고뉴클레오티드 서열, 화학 및 모티프에서의 작은 변화가 임상 개발에 필요한 많은 특성 중 하나 이상에서 큰 차이를 만들 수 있다(문헌[Seth et al. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 10]; 문헌[Egli et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16642]).

[0249] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 이중 가닥 RNA 화합물(짧은 간섭 RNA 또는 siRNA로도 언급됨) 및 단일 가닥 RNAi 화합물(또는 ssRNA)을 포함하는 간섭 RNA 화합물(RNAi)이다. 이러한 화합물은 적어도 부분적으로 표적 핵산을 분해하고/하거나 격리시키기 위해 RISC 경로를 통해 작용한다(따라서, 마이크로RNA/마이크로RNA-모방체 화합물을 포함한다). 본원에서 사용되는 용어 siRNA는 서열 특이적 RNAi를 매개할 수 있는 핵산 분자를 기재하기 위해 사용되는 다른 용어, 예를 들어, 짧은 간섭 RNA(siRNA), 이중 가닥 RNA(dsRNA), 마이크로-RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 짧은 간섭 올리고뉴클레오티드, 짧은 간섭 핵산, 짧은 간섭 변형 올리고뉴클레오티드, 화학적으로 변형된 siRNA, 전사후 유전자 침묵 RNA(ptgsRNA) 등과 동등한 것을 의미한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어 "RNAi"는 서열 특이적 RNA 간섭을 기재하기 위해 사용되는 다른 용어, 예를 들어, 전사후 유전자 침묵, 번역 억제, 또는 후생유전학과 동등한 것을 의미한다.

[0250] 특정 구현예에서, 화합물의 제1 가닥은 siRNA 가이드(guide) 가닥이며, 화합물의 제2 가닥은 siRNA 패신저

(passenger) 가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물의 제2 가닥은 제1 가닥에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물의 각 가닥은 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다. 특정 구현예에서, 화합물의 제1 또는 제2 가닥은 컨쥬게이트 기를 포함할 수 있다.

[0251] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 변형된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 비대칭 중심을 가지며, 따라서 절대 입체화학과 관련하여 (R) 또는 (S), 당 아노머에 대해서와 같은 α 또는 β, 또는 아미노산에 대해서와 같은 (D) 또는 (L) 등으로 정의될 수 있는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기타 입체이성질체 배위를 발생시킨다. 달리 명시되지 않는 한 모든 이러한 가능한 이성질체, 예를 들어, 그들의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태가 본원에 제공되는 변형된 올리고뉴클레오티드에 포함된다. 마찬가지로, 모든 시스-이성질체 및 트랜스-이성질체 및 토토머 형태가 또한 포함된다.

[0252] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 원자가 표기된 원소의 비-방사성 동위원소 또는 방사성 동위원소로 대체된 변이를 포함한다. 예를 들어, 수소 원자를 포함하는 본원의 화합물은 ^{1}H 수소 원자의 각각에 대하여 모든 가능한 중수소 치환을 포함한다. 본원의 화합물에 의해 포함되는 동위원소 치환에는 ^{1}H 대신에 ^{2}H 또는 ^{3}H, ^{12}C 대신에 ^{13}C 또는 ^{14}C, ^{14}N 대신에 ^{15}N, ^{16}O 대신에 ^{17}O 또는 ^{18}O 및 ^{32}S 대신에 ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S 또는 ^{36}S가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 비-방사성 동위원소 치환은 치료 또는 연구 도구로서 사용하기에 유리한 새로운 특성을 화합물에 부여할 수 있다. 특정 구현예에서, 방사성 동위원소 치환은 화합물을 연구 또는 진단 목적, 예를 들어, 영상화 검정에 적합하게 만든다.

[0253] *특정 메커니즘*

[0254] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산에 하이브리드화되어 적어도 하나의 안티센스 활성을 초래할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 표적 핵산에 선택적으로 영향을 미친다. 이러한 화합물은 하나 이상의 표적 핵산에 하이브리드화되어 하나 이상의 원하는 안티센스 활성을 초래하고, 하나 이상의 비-표적 핵산에 하이브리드화되지 않거나, 유의미한 원하지 않는 안티센스 활성을 초래하는 방식으로 하나 이상의 비-표적 핵산에 하이브리드화되지 않는 핵염기 서열을 포함한다.

[0255] 특정 안티센스 활성에서, 표적 핵산으로의 본원에 기재된 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산을 절단하는 단백질의 동원을 초래한다. 예를 들어, 본원에 기재된 특정 화합물은 표적 핵산의 RNase H 매개의 절단을 초래한다. RNase H는 RNA:DNA 듀플렉스의 RNA 가닥을 절단하는 세포 엔도뉴클레아제이다. 이러한 RNA:DNA 듀플렉스 내의 DNA는 변형되지 않은 DNA일 필요는 없다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 RNase H 활성을 유도하기에 충분히 "DNA-유사"하다. 또한, 특정 구현예에서, 갭머(gapmer)의 갭 내에 하나 이상의 비-DNA-유사 뉴클레오시드가 허용된다.

[0256] 특정 안티센스 활성에서, 본원에 기재된 화합물 또는 화합물의 일부는 RNA-유도 침묵 복합체(RISC) 내로 로딩되어 궁극적으로 표적 핵산의 절단을 초래한다. 예를 들어, 본원에 기재된 특정 화합물은 아르고너트(Argonaute)에 의한 표적 핵산의 절단을 초래한다. RISC 내로 로딩되는 화합물은 RNAi 화합물이다. RNAi 화합물은 이중 가닥(siRNA) 또는 단일 가닥(ssRNA)일 수 있다.

[0257] 특정 구현예에서, 표적 핵산으로의 본원에 기재된 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산을 절단하는 단백질의 동원을 초래하지 않는다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산으로의 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산의 스플라이싱의 변경을 초래한다. 특정 구현예에서, 표적 핵산으로의 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산과 단백질 또는 다른 핵산 사이의 결합 상호작용의 억제를 초래한다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산으로의 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산의 번역의 변경을 초래한다.

[0258] 안티센스 활성은 직접적 또는 간접적으로 관찰될 수 있다. 특정 구현예에서, 안티센스 활성의 관찰 또는 검출은 표적 핵산 또는 이러한 표적 핵산에 의해 인코딩되는 단백질의 양의 변화, 핵산 또는 단백질의 스플라이스 변이체의 비의 변화, 및/또는 세포 또는 동물에서의 표현형 변화의 관찰 또는 검출을 포함한다.

[0259] *표적 핵산, 표적 영역 및 뉴클레오티드 서열*

[0260] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산에 상보적인 영역을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 내인성 RNA 분자이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 비-코딩 RNA이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 단백질을 인코딩한다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산은 mRNA

및 인트론, 엑손 및 비번역 영역을 포함하는 전구체-mRNA로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 표적 RNA는 mRNA이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 전구체-mRNA이다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 영역은 완전히 인트론 내에 존재한다. 특정 구현예에서, 표적 영역은 인트론/엑손 접합부(junction)에 걸쳐 있다. 특정 구현예에서, 표적 영역은 인트론 내에 적어도 50%가 존재한다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 GLP-1 수용체를 발현하는 세포 내에 존재한다. 특정 구현예에서, GLP-1 수용체 발현 세포는 췌장 세포, 예를 들어, 베타 췌도 세포이다.

[0261] *하이브리드화*

[0262] 일부 구현예에서, 하이브리드화는 본원에 개시된 화합물과 표적 핵산 사이에서 발생한다. 하이브리드화의 가장 일반적인 메커니즘은 핵산 분자의 상보적 핵염기 사이의 수소 결합(예를 들어, 왓슨-크릭(Watson-Crick), 후그스틴(Hoogsteen) 또는 역 후그스틴 수소 결합)을 포함한다.

[0263] 하이브리드화는 다양한 조건 하에서 발생할 수 있다. 하이브리드화 조건은 서열 의존적이며, 하이브리드화되는 핵산 분자의 특성 및 조성에 의해 결정된다.

[0264] 서열이 표적 핵산에 특이적으로 하이브리드화될 수 있는지의 여부를 결정하는 방법은 해당 분야에 널리 공지되어 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 표적 핵산과 특이적으로 하이브리드화될 수 있다.

[0265] *상보성*

[0266] 올리고뉴클레오티드는 2개의 핵염기 서열이 반대 방향으로 정렬되는 경우에 이러한 올리고뉴클레오티드 또는 이의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열이 또 다른 올리고뉴클레오티드 또는 핵산 또는 이의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열과 일치하는 경우에 또 다른 핵산과 상보적인 것으로 언급된다. 본원에 기재된 바와 같은 핵염기 일치 또는 상보적 핵염기는 달리 명시되지 않는 한 하기의 쌍으로 제한된다: 아데닌(A) 및 티민(T), 아데닌(A) 및 우라실(U), 시토신(C) 및 구아닌(G), 및 5-메틸 시토신(mC) 및 구아닌(G). 상보적 올리고뉴클레오티드 및/또는 핵산은 각각의 뉴클레오시드에서 핵염기 상보성을 가질 필요는 없으며, 하나 이상의 핵염기 불일치를 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 이러한 올리고뉴클레오티드가 어떠한 핵염기 불일치 없이 각각의 뉴클레오시드에서 핵염기 일치를 갖는 경우에 완전히 상보적이거나 100% 상보적이다.

[0267] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물을 포함한다. 화합물이 표적 핵산에 여전히 특이적으로 하이브리드화될 수 있다면, 화합물과 표적 핵산 간의 비-상보적 핵염기가 허용될 수 있다. 또한, 화합물은 개재되거나 인접한 세그먼트가 하이브리드화 사건에 관여하지 않도록 (예를 들어, 루프 구조, 불일치 또는 헤어핀 구조) 표적 핵산의 하나 이상의 세그먼트 상에서 하이브리드화될 수 있다.

[0268] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 화합물 또는 이의 특정 부분은 표적 핵산, 표적 영역, 표적 세그먼트 또는 이의 특정 부분에 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상보적이거나, 적어도 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상보적이거나, 또는 최대 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상보적이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 화합물 또는 이의 특정 부분은 표적 핵산, 표적 영역, 표적 세그먼트 또는 이의 특정 부분에 70% 내지 75%, 75% 내지 80%, 80% 내지 85%, 85% 내지 90%, 90% 내지 95%, 95% 내지 100% 또는 이들 범위 사이의 임의의 수가 상보적이다. 화합물과 표적 핵산의 상보성 백분율은 일상적인 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0269] 예를 들어, 화합물의 20개의 핵염기 중 18개가 표적 영역에 상보적이고, 따라서 특이적으로 하이브리드화될 화합물은 90 퍼센트 상보성을 나타낼 것이다. 이러한 예에서, 나머지 비-상보적 핵염기는 군집을 이루거나 상보적 핵염기에 산재되어 있을 수 있고, 서로 또는 상보적 핵염기와 인접할 필요는 없다. 이와 같이, 표적 핵산과 완전한 상보성의 2개의 영역이 측접한 4개의 비-상보적 핵염기를 갖는 18개 핵염기 길이의 화합물은 표적 핵산과 77.8%의 전체 상보성을 가질 것이다. 화합물과 표적 핵산의 영역의 상보성 백분율은 해당 분야에 공지된 BLAST 프로그램(기본 국소 정렬 검색 도구) 및 PowerBLAST 프로그램(문헌[Altschul *et al., J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403 410]; 문헌[Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656])을 이용하여 일상적으로 결정될 수 있다. 상동성 퍼센트, 서열 동일성 또는 상보성은, 예를 들어, 스미스 및 워터맨(Smith and Waterman)의 알고리즘을 이용하는 디폴트 설정을 이용한 Gap 프로그램(위스콘신 서열 분석 패키지(Wisconsin Sequence Analysis Package), 유닉스용 버전 8, 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 유니버서티 리서치 파크(University Research Park), 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group))에 의해 결정될 수 있다(문헌[Adv. Appl. Math.,

1981, 2, 482 489]).

[0270] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 특정 부분은 표적 핵산 또는 이의 특정 부분에 완전히 상보적(즉, 100% 상보적)이다. 예를 들어, 화합물은 표적 핵산, 또는 표적 영역, 또는 표적 세그먼트 또는 이들의 표적 서열에 완전히 상보적일 수 있다. 본원에서 사용되는 "완전히 상보적"은 화합물의 각각의 핵염기가 표적 핵산의 상응하는 핵염기에 상보적인 것을 의미한다. 예를 들어, 20개의 핵염기 화합물은 화합물에 완전히 상보적인 표적 핵산의 상응하는 20개의 핵염기 부분이 존재하는 한 400개 핵염기 길이인 표적 서열에 완전히 상보적이다. 완전한 상보성은 또한 제1 및/또는 제2 핵산의 특정 부분과 관련하여 이용될 수 있다. 예를 들어, 30개의 핵염기 화합물의 20개의 핵염기 부분은 400개의 핵염기 길이인 표적 서열과 "완전히 상보적"일 수 있다. 30개의 핵염기 화합물의 20개의 핵염기 부분은 표적 서열이 각각의 핵염기가 화합물의 20개의 핵염기 부분에 상보적인 상응하는 20개의 핵염기 부분을 갖는 경우에 표적 서열에 완전히 상보적이다. 동시에, 전체 30개의 핵염기 화합물은 화합물의 나머지 10개의 핵염기가 또한 표적 서열에 상보적인지의 여부에 따라 표적 서열에 완전히 상보적이거나 그렇지 않을 수 있다.

[0271] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산에 비해 하나 이상의 불일치 핵염기를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 표적에 대한 안티센스 활성은 이러한 불일치에 의해 감소되나, 비-표적에 대한 활성은 더 많은 양으로 감소된다. 따라서, 이러한 특정 구현예에서, 화합물의 선택성이 개선된다. 특정 구현예에서, 불일치는 갭머 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드 내에 특이적으로 위치된다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 갭 영역의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 갭 영역의 3'-말단으로부터 위치 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 윙 영역의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3 또는 4에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 윙 영역의 3'-말단으로부터 위치 4, 3, 2 또는 1에 존재한다. 특정 구현예에서, 불일치는 갭머 모티프를 갖지 않는 올리고뉴클레오티드 내에 특이적으로 위치한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12에 존재한다.

[0272] 비-상보적 핵염기의 위치는 화합물의 5' 말단 또는 3' 말단에 존재할 수 있다. 대안적으로, 비-상보적 핵염기 또는 핵염기들은 화합물의 내부 위치에 존재할 수 있다. 2개 이상의 비-상보적 핵염기가 존재하는 경우, 이들은 인접하거나(즉, 연결됨), 인접하지 않을 수 있다. 일 구현예에서, 비-상보적 핵염기는 갭머 올리고뉴클레오티드의 윙 세그먼트 내에 위치된다.

[0273] 특정 구현예에서, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 핵염기 길이이거나, 최대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 핵염기 길이인 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산, 예를 들어, 표적 핵산, 또는 이의 특정 부분에 비해 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하의 비-상보적 핵염기(들)를 포함한다.

[0274] 특정 구현예에서, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 핵염기 길이이거나, 최대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 핵염기 길이인 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산, 예를 들어, 표적 핵산, 또는 이의 특정 부분에 비해 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하의 비-상보적 핵염기(들)를 포함한다.

[0275] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 또한 표적 핵산의 일부에 상보적인 화합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 "일부"는 표적 핵산의 영역 또는 세그먼트 내의 정의된 수의 인접(즉, 연결된) 핵염기를 나타낸다. "일부"는 또한 화합물의 정의된 수의 인접 핵염기를 나타낼 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 8개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 9개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 10개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 11개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 12개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 13개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 14개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 15개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 16개의 핵염기 부분에 상보적이다. 표적 세그먼트의 적어도 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 초과의 핵염기 부분, 또는 이들 값 중 임의의 2개에 의해 정의되는 범위에 상보적인 화합물이 또한 고려된다.

[0276] *동일성*

[0277] 본원에 제공된 화합물은 또한 특정 뉴클레오티드 서열, SEQ ID NO, 또는 특정 ISIS 또는 ION 번호에 의해 표현되는 화합물, 또는 이의 일부에 대하여 정의된 동일성 백분율을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드이다. 본원에서 사용되는 화합물은 동일한 핵염기 쌍형성 능력을 갖는 경우 본원에 개시된 서열과 동일하다. 예를 들어, 개시된 DNA 서열 내에서 티미딘 대신에 우라실을 함유하는 RNA가 DNA 서열과 동일한 것으로 간주될 것인데 이는 우라실 및 티미딘 둘 모두가 아데닌과 쌍을 이루기 때문이다. 본원에 기재된 화합물의 단축된 형태 및 연장된 형태뿐만 아니라 본원에 제공된 화합물에 비하여 동일하지 않은 염기를 갖는 화합물이 또한 고려된다. 동일하지 않은 염기는 서로 인접하거나, 화합물의 도처에 분산될 수 있다. 화합물의 동일성 백분율은 비교되는 서열에 비하여 동일한 염기쌍을 갖는 염기의 수에 따라 계산된다.

[0278] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 일부는 본원에 개시된 화합물 또는 SEQ ID NO 또는 이의 일부 중 하나 이상과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하거나, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하거나, 최대 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 특정 뉴클레오티드 서열, SEQ ID NO, 또는 특정 ISIS 또는 ION 번호에 의해 표현되는 화합물, 또는 이의 일부와 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하거나, 이러한 값 사이의 임의의 백분율이 동일하며, 여기서, 화합물은 하나 이상의 불일치된 핵염기를 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12에 존재한다.

[0279] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 화합물을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물의 일부는 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 핵염기 부분이 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다.

[0280] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 일부는 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 핵염기 부분이 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다.

[0281] **특정 변형된 화합물**

[0282] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 올리고뉴클레오티드는 변형되지 않은 올리고뉴클레오티드(RNA 또는 DNA)이거나 변형된 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형되지 않은 RNA 또는 DNA에 비하여 적어도 하나의 변형을 포함한다(즉, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드(변형된 당 모이어티 및/또는 변형된 핵염기 포함) 및/또는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 결합을 포함한다).

[0283] **A. 변형된 뉴클레오시드**

[0284] 변형된 뉴클레오시드는 변형된 당 모이어티 또는 변형된 핵염기, 또는 변형된 당 모이어티 및 변형된 핵염기 둘 모두를 포함한다.

[0285] *1. 변형된 당 모이어티*

[0286] 특정 구현예에서, 당 모이어티는 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티이다. 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 당 모이어티이다. 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 당 대용물이다. 이러한 당 대용물은 변형된 당 모이어티의 다른 유형의 치환에 상응하는 하나 이상의 치환을 포함할 수 있다.

[0287] 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 2', 4' 및/또는 5' 위치에서 치환기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 무고리 치환기를 갖는 푸라노실 고리를 포함하는 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티이다. 특정 구현예에서, 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티의 하나 이상의 무고리 치환기는 분지화된다. 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티에 적합한 2'-치환기의 예는 2'-F, 2'-OCH_3("OMe" 또는 "O-메틸"), 및 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$("MOE")를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 2'-치환기는 할로, 알릴, 아미노,

아지도, SH, CN, OCN, CF_3, OCF_3, O-C_1-C_{10} 알콕시, O-C_1-C_{10} 치환된 알콕시, O-C_1-C_{10} 알킬, O-C_1-C_{10} 치환된 알킬, S-알킬, N(R_m)-알킬, O-알케닐, S-알케닐, N(R_m)-알케닐, O-알키닐, S-알키닐, N(R_m)-알키닐, O-알킬레닐-O-알킬, 알키닐, 알크아릴, 아르알킬, O-알크아릴, O-아르알킬, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ 또는 $OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$으로부터 선택되며, 여기서 각각의 R_m 및 R_n은 독립적으로 H, 아미노 보호기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬, 및 Cook 등의 미국 특허 제6,531,584호; Cook 등의 미국 특허 제5,859,221호; 및 Cook 등의 미국 특허 제6,005,087호에 기재된 2'-치환기이다. 이들 2'-치환기의 특정 구현예는 하이드록실, 아미노, 알콕시, 카복시, 벤질, 페닐, 니트로(NO_2), 티올, 티오알콕시, 티오알킬, 할로겐, 알킬, 아릴, 알케닐 및 알키닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 선형으로 변형된 비-바이사이클릭 당 모이어티에 적합한 4'-치환기의 예는 알콕시(예를 들어, 메톡시), 알킬 및 Manoharan 등의 WO 2015/106128호에 기재된 것들을 포함하나 이들에 제한되지 않는다. 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티에 적합한 5'-치환기의 예는 5'-메틸(R 또는 S), 5'-비닐, 및 5'-메톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 비-바이사이클릭 변형된 당은 하나 초과의 비-브릿징 당 치환기, 예를 들어, 2'-F-5'-메틸 당 모이어티, 및 Migawa 등의 WO 2008/101157호 및 Rajeev 등의 US2013/0203836호에 기재된 변형된 당 모이어티 및 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

[0288] 특정 구현예에서, 2'-치환된 뉴클레오시드 또는 2'-비-바이사이클릭 변형된 뉴클레오시드는 F, NH_2, N_3, OCF_3, OCH_3, $O(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, 및 N-치환된 아세트아미드($OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$)로부터 선택된 선형의 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 포함하며, 여기서 각각의 R_m 및 R_n은 독립적으로 H, 아미노 보호기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬이다.

[0289] 특정 구현예에서, 2'-치환된 뉴클레오시드 또는 2'-비-바이사이클릭 변형된 뉴클레오시드는 F, OCF_3, OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N$-$(CH_3)_2$ 및 $OCH_2C(=O)$-N(H)CH_3("NMA")로부터 선택된 선형의 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 포함한다.

[0290] 특정 구현예에서, 2'-치환된 뉴클레오시드 또는 2'-비-바이사이클릭 변형된 뉴클레오시드는 F, OCH_3 및 $OCH_2CH_2OCH_3$로부터 선택된 선형의 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 포함한다.

[0291] 변형된 당 모이어티, 예를 들어, 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 뉴클레오시드의 당 모이어티 상의 치환(들)의 위치(들)에 의해 언급된다. 예를 들어, 2'-치환된 또는 2-변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 2'-치환된 뉴클레오시드 또는 2-변형된 뉴클레오시드로 언급된다.

[0292] 특정 변형된 당 모이어티는 두번째 고리를 형성하여 바이사이클릭 당 모이어티를 초래하는 브릿징 당 치환기를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 바이사이클릭 당 모이어티는 4'과 2' 푸라노스 고리 원자 사이에 브릿지를 포함한다. 이러한 4'에서 2'으로의 브릿징 당 치환기의 예는 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2'("LNA"), 4'-CH_2-S-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2'("ENA"), 4'-$CH(CH_3)$-O-2'(S 입체형태인 경우 "구속된 에틸" 또는 "cEt"로 언급됨), 4'-CH_2-O-CH_2-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2'("구속된 MOE" 또는 "cMOE") 및 이의 유사체(예를 들어, Seth 등의 미국 특허 제7,399,845호, Bhat 등의 미국 특허 제7,569,686호, Swayze 등의 미국 특허 제7,741,457호 및 Swayze 등의 미국 특허 제8,022,193호 참조), 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' 및 이의 유사체(예를 들어, Seth 등의 미국 특허 제8,278,283호 참조), 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' 및 이의 유사체(예를 들어, Prakash 등의 미국 특허 제8,278,425호 참조), 4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2'(예를 들어, Allerson 등의 미국 특허 제7,696,345호 및 Allerson 등의 미국 특허 제8,124,745호 참조), 4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2'(예를 들어, 문헌[Zhou, *et al.*, *J. Org. Chem.*,2009, 74, 118-134] 참조), 4'-CH_2-$C(=CH_2)$-2' 및 이의 유사체(예를 들어, Seth 등의 미국 특허 제8,278,426호 참조), 4'-$C(R_aR_b)$-N(R)-O-2', 4'-$C(R_aR_b)$-O-N(R)-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2', 및 4'-CH_2-N(R)-O-2'를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 R, R_a 및 R_b는 독립적으로 H, 보호기, 또는 C_1-C_{12} 알킬(예를 들어, Imanishi 등의 미국 특허 제7,427,672호 참조)이다.

[0293] 특정 구현예에서, 이러한 4'에서 2'으로의 브릿지는 독립적으로 -$[C(R_a)(R_b)]_n$-, -$[C(R_a)(R_b)]_n$-O-,

$-C(R_a)=C(R_b)-$, $-C(R_a)=N-$, $-C(=NR_a)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_a)_2-$, $-S(=O)_x-$, 및 $-N(R_a)-$로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 연결된 기를 포함하며;

[0294] 여기서,

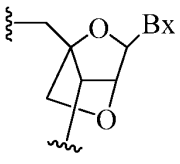
[0295] x는 0, 1 또는 2이고;

[0296] n은 1, 2, 3 또는 4이고;

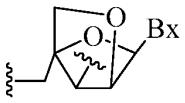
[0297] 각각의 R_a 및 R_b는 독립적으로 H, 보호기, 하이드록실, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 헤테로사이클 라디칼, 치환된 헤테로사이클 라디칼, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C_5-C_7 무고리 라디칼, 치환된 C_5-C_7 무고리 라디칼, 할로겐, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, 아실(C(=O)-H), 치환된 아실, CN, 설포닐($S(=O)_2$-J_1), 또는 설폭실(S(=O)-J_1)이고; 각각의 J_1 및 J_2는 독립적으로 H, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 아실(C(=O)-H), 치환된 아실, 헤테로사이클 라디칼, 치환된 헤테로사이클 라디칼, C_1-C_{12} 아미노알킬, 치환된 C_1-C_{12} 아미노알킬, 또는 보호기이다.

[0298] 추가의 바이사이클릭 당 모이어티가 해당 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Freier *et al., Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443], 문헌[Albaek *et al., J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740], 문헌[Singh *et al., Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456]; 문헌[Koshkin *et al., Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630]; 문헌[Wahlestedt *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 5633-5638]; 문헌[Kumar *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222]; 문헌[Singh *et al., J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039]; 문헌[Srivastava *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 20017, 129, 8362-8379]; 문헌[Elayadi *et al., Curr. Opinion Invens. Drugs*, 2001, 2, 558-561]; 문헌[Braasch *et al., Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7]; 문헌[Orum *et al., Curr. Opinion Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243]; Wengel 등의 미국 특허 제7,053,207호, Imanishi 등의 미국 특허 제6,268,490호, Imanishi 등의 미국 특허 제6,770,748호, Imanishi 등의 미국 특허 제RE44,779호; Wengel 등의 미국 특허 제6,794,499호, Wengel 등의 미국 특허 제6,670,461호; Wengel 등의 미국 특허 제7,034,133호, Wengel 등의 미국 특허 제8,080,644호; Wengel 등의 미국 특허 제8,034,909호; Wengel 등의 미국 특허 제8,153,365호; Wengel 등의 미국 특허 제7,572,582호; 및 Ramasamy 등의 미국 특허 제6,525,191호, Torsten 등의 WO 2004/106356호, Wengel 등의 WO 91999/014226호; Seth 등의 WO 2007/134181호; Seth 등의 미국 특허 제7,547,684호; Seth 등의 미국 특허 제7,666,854호; Seth 등의 미국 특허 제8,088,746호; Seth 등의 미국 특허 제7,750,131호; Seth 등의 미국 특허 제8,030,467호; Seth 등의 미국 특허 제8,268,980호; Seth 등의 미국 특허 제8,546,556호; Seth 등의 미국 특허 제8,530,640호; Migawa 등의 미국 특허 제9,012,421호; Seth 등의 미국 특허 제8,501,805호; 및 Allerson 등의 미국 특허 공개 제US2008/0039618호 및 Migawa 등의 US2015/0191727호를 참조한다.

[0299] 특정 구현예에서, 바이사이클릭 당 모이어티 및 이러한 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 이성질체 입체형태에 의해 추가로 정의된다. 예를 들어, LNA 뉴클레오시드(본원에 기재됨)는 α-L 입체형태 또는 β-D 입체형태로 존재할 수 있다.



LNA (β-D-입체형태)
브릿지 = 4'-CH_2-O-2'



α-*L*-LNA (α-*L*-입체형태)
브릿지 = 4'-CH_2-O-2'

[0300]

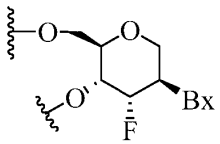
[0301] α-L-메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') 또는 α-L-LNA 바이사이클릭 뉴클레오시드는 안티센스 활성을 나타낸 올리고뉴클레오티드에 혼입되었다(문헌[Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, *21*, 6365-6372]). 본원에서, 바이사이클릭 뉴클레오시드의 일반적인 기재는 둘 모두의 이성질체 입체형태를 포함한다. 특정 바이사이클릭 뉴클레오시드(예를 들어, LNA 또는 cEt)의 위치가 본원의 예시적 구현예에서 확인되는 경우, 이들은 달리 명시되지

않는 한 β-D 입체형태로 존재한다.

[0302] 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 하나 이상의 비-브릿징 당 치환기 및 하나 이상의 브릿징 당 치환기(예를 들어, 5'-치환된 및 4'-2' 브릿징된 당)를 포함한다.

[0303] 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 당 대용물이다. 이러한 특정 구현예에서, 당 모이어티의 산소 원자는, 예를 들어, 황, 탄소 또는 질소 원자로 대체된다. 이러한 특정 구현예에서, 이러한 변형된 당 모이어티는 또한 본원에 기재된 바와 같은 브릿징 및/또는 비-브릿징 치환기를 포함한다. 예를 들어, 특정 당 대용물은 4'-황 원자 및 2'-위치(예를 들어, Bhat 등의 미국 특허 제7,875,733호 및 Bhat 등의 미국 특허 제7,939,677호 참조) 및/또는 5' 위치에서의 치환을 포함한다.

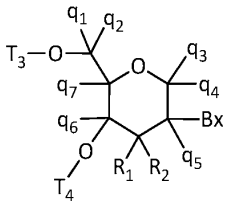
[0304] 특정 구현예에서, 당 대용물은 5개가 아닌 원자를 갖는 고리를 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 당 대용물은 6-원 테트라하이드로피란("THP")을 포함한다. 이러한 테트라하이드로피란은 추가로 변형되거나 치환될 수 있다. 이러한 변형된 테트라하이드로피란을 포함하는 뉴클레오시드는 헥시톨 핵산("HNA"), 아니톨 핵산("ANA"), 만니톨 핵산("MNA")(예를 들어, 문헌[Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, *10*, 841-854] 참조), 플루오로 HNA:



F-HNA

[0305]

[0306] ("F-HNA", 예를 들어, Swayze 등의 미국 특허 제8,088,904호; Swayze 등의 미국 특허 제8,440,803호; Swayze 등의 미국 특허; 및 Swayze 등의 미국 특허 제9,005,906호 참조, F-HNA는 또한 F-THP 또는 3'-플루오로 테트라하이드로피란으로 언급될 수 있음), 및 화학식:



[0307] 을 갖는 추가의 변형된 THP 화합물을 포함하는 뉴클레오시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않으며,

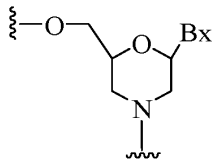
[0308] 상기 식에서, 독립적으로, 상기 변형된 THP 뉴클레오시드의 각각에 대해,

[0309] Bx는 핵염기 모이어티이고;

[0310] T_3 및 T_4는 각각 독립적으로 올리고뉴클레오티드의 나머지에 변형된 THP 뉴클레오시드를 연결하는 뉴클레오시드간 연결기이거나, T_3 및 T_4 중 하나는 올리고뉴클레오티드의 나머지에 변형된 THP 뉴클레오시드를 연결하는 뉴클레오시드간 연결기이고, T_3 및 T_4 중 다른 하나는 H, 하이드록실 보호기, 연결된 컨쥬게이트 기, 또는 5' 또는 3'-말단기이고; q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 또는 치환된 C_2-C_6 알키닐이고; R_1 및 R_2 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$, 및 CN으로부터 선택되고, 여기서 X는 O, S 또는 NJ_1이고, 각각의 J_1, J_2 및 J_3는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0311] 특정 구현예에서, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7이 각각 H인 변형된 THP 뉴클레오시드가 제공된다. 특정 구현예에서, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정 구현예에서, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7 중 적어도 하나는 메틸이다. 특정 구현예에서, R_1 및 R_2 중 하나가 F인 변형된 THP 뉴클레오시드가 제공된다. 특정 구현예에서, R_1은 F이고, R_2는 H이고, 특정 구현예에서, R_1은 메톡시이고, R_2는 H이고, 특정 구현예에서, R_1은 메톡시에톡시이고, R_2는 H이다.

[0312] 특정 구현예에서, 당 대용물은 5개 초과의 원자 및 하나 초과의 헤테로원자를 갖는 고리를 포함한다. 예를 들어, 모르폴리노 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드 및 올리고뉴클레오티드에서의 이의 용도가 보고되었다(예를 들어, 문헌[Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510] 및 Summerton 등의 미국 특허 제5,698,685호; Summerton 등의 미국 특허 제5,166,315호; Summerton 등의 미국 특허 제5,185,444호; 및 Summerton 등의 미국 특허 제5,034,506호 참조). 본원에서 사용되는 용어 "모르폴리노"는 하기 구조를 갖는 당 대용물을 의미한다:

[0313] 

[0314] 특정 구현예에서, 모르폴리노는, 예를 들어, 상기 모르폴리노 구조로부터 다양한 치환기를 첨가하거나 변경시킴으로써 변형될 수 있다. 이러한 당 대용물은 "변형된 모르폴리노"로 본원에서 언급된다.

[0315] 특정 구현예에서, 당 대용물은 무고리 모이어티를 포함한다. 이러한 무고리 당 대용물을 포함하는 뉴클레오시드 및 올리고뉴클레오티드의 예는 펩티드 핵산("PNA"), 무고리 부틸 핵산(예를 들어, 문헌[Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, *11*, 5853-5865] 참조), 및 Manoharan 등의 WO2011/133876호에 기재된 뉴클레오시드 및 올리고뉴클레오티드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0316] 변형된 뉴클레오시드에 사용될 수 있는 많은 다른 바이사이클릭 및 트리사이클릭 당 및 당 대용물 고리 시스템은 해당 분야에 공지되어 있다.

[0317] *2. 변형된 핵염기*

[0318] 핵염기(또는 염기) 변형 또는 치환은 천연 발생 또는 합성의 변형되지 않은 핵염기와 구조적으로 구별 가능하나, 기능적으로는 상호교환 가능하다. 천연 및 변형 핵염기 둘 모두는 수소 결합에 참여할 수 있다. 이러한 핵염기 변형은 안티센스 화합물에 뉴클레아제 안정성, 결합 친화성 또는 일부 다른 유익한 생물학적 특성을 부여할 수 있다.

[0319] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형되지 않은 핵염기를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형된 핵염기를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 무염기 뉴클레오시드로 언급되는 핵염기를 포함하지 않는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다.

[0320] 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘, 알킬 또는 알키닐 치환된 피리미딘, 알킬 치환된 퓨린, 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 2-아미노프로필아데닌, 5-하이드록시메틸 시토신, 5-메틸시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 6-N-메틸구아닌, 6-N-메틸아데닌, 2-프로필아데닌 , 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-프로피닐(C≡C-CH3) 우라실, 5-프로피닐시토신, 6-아조우라실, 6-아조시토신, 6-아조티민, 5-리보실우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실, 8-아자 및 다른 8-치환된 퓨린, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸, 5-할로우라실, 및 5-할로시토신, 7-메틸구아닌, 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노아데닌, 7-데아자구아닌, 7-데아자아데닌, 3-데아자구아닌, 3-데아자아데닌, 6-N-벤조일아데닌, 2-N-이소부티릴구아닌, 4-N-벤조일시토신, 4-N-벤조일우라실, 5-메틸 4-N-벤조일시토신, 5-메틸 4-N-벤조일우라실, 보편적 염기, 소수성 염기, 무차별 염기(promiscuous base), 크기-확장된 염기, 및 플루오르화 염기로부터 선택된다. 추가의 변형된 핵염기는 트리사이클릭 피리미딘, 예를 들어, 1,3-디아자페녹사진-2-온, 1,3-디아자페노티아진-2-온 및 9-(2-아미노에톡시)-1,3-디아자페녹사진-2-온(G-클램프)을 포함한다. 변형된 핵염기는 또한 퓨린 또는 피리미딘 염기가 다른 헤테로사이클, 예를 들어, 7-데아자-아데닌, 7-데아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈으로 대체된 핵염기를 포함할 수 있다. 추가의 핵염기는 Merigan 등의 미국 특허 제3,687,808호에 개시된 핵염기, 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859]; 문헌[Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]; 문헌[Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288]에 개시된 핵염기; 및 문헌[Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed.,

CRC Press, 2008, 163-166 및 442-443]의 챕터 6 및 15에 개시된 핵염기를 포함한다.

[0321] 특정한 상기 기재된 변형된 핵염기뿐만 아니라 다른 변형된 핵염기의 제조를 교시하는 간행물은 Manoharan 등의 US2003/0158403호, Manoharan 등의 US2003/0175906호; Dinh 등의 미국 특허 제4,845,205호; Spielvogel 등의 미국 특허 제5,130,302호; Rogers 등의 미국 특허 제5,134,066호; Bischofberger 등의 미국 특허 제5,175,273호; Urdea 등의 미국 특허 제5,367,066호; Benner 등의 미국 특허 제5,432,272호; Matteucci 등의 미국 특허 제5,434,257호; Gmeiner 등의 미국 특허 제5,457,187호; Cook 등의 미국 특허 제5,459,255호; Froehler 등의 미국 특허 제5,484,908호; Matteucci 등의 미국 특허 제5,502,177호; Hawkins 등의 미국 특허 제5,525,711호; Haralambidis 등의 미국 특허 제5,552,540호; Cook 등의 미국 특허 제5,587,469호; Froehler 등의 미국 특허 제5,594,121호; Switzer 등의 미국 특허 제5,596,091호; Cook 등의 미국 특허 제5,614,617호; Froehler 등의 미국 특허 제5,645,985호; Cook 등의 미국 특허 제5,681,941호; Cook 등의 미국 특허 제5,811,534호; Cook 등의 미국 특허 제5,750,692호; Cook 등의 미국 특허 제5,948,903호; Cook 등의 미국 특허 제5,587,470호; Cook 등의 미국 특허 제5,457,191호; Matteucci 등의 미국 특허 제5,763,588호; Froehler 등의 미국 특허 제5,830,653호; Cook 등의 미국 특허 제5,808,027호; Cook 등의 제6,166,199호; 및 Matteucci 등의 미국 특허 제6,005,096호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0322] 특정 구현예에서, 표적 핵산에 표적화된 화합물은 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0323] *3. 변형된 뉴클레오시드간 결합*

[0324] RNA 및 DNA의 천연 발생 뉴클레오시드간 결합은 3'에서 5'으로의 포스포디에스테르 결합이다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 변형된, 즉, 천연 발생이 아닌 뉴클레오시드간 결합을 갖는 본원에 기재된 화합물이 천연 발생 뉴클레오시드간 결합을 갖는 화합물에 우선하여 종종 선택되는데, 이는, 예를 들어, 향상된 세포 흡수, 표적 핵산에 대한 향상된 친화성, 및 뉴클레아제의 존재 하에서의 증가된 안정성과 같은 바람직한 특성 때문이다.

[0325] 특정 구현예에서, 표적 핵산에 표적화된 화합물은 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 결합이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물의 각각의 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다.

[0326] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 변형된 뉴클레오시드간 결합을 갖는 올리고뉴클레오티드는 인 원자를 보유하는 뉴클레오시드간 결합뿐만 아니라 인 원자를 갖지 않는 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 대표적인 인 함유 뉴클레오시드간 결합은 포스포디에스테르, 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, 포스포르아미데이트, 및 포스포로티오에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 인-함유 및 인-비함유 결합의 제조 방법은 널리 공지되어 있다.

[0327] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오시드는 임의의 뉴클레오시드간 결합을 이용하여 함께 연결될 수 있다. 뉴클레오시드간 연결기의 2개의 주요 부류는 인 원자의 존재 또는 부재에 의해 정의된다. 대표적인 인-함유 뉴클레오시드간 결합은 포스포디에스테르 결합("P=O")(변형되지 않은 또는 천연 발생 결합으로도 언급됨)을 포함하는 포스페이트, 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, 포스포르아미데이트, 및 포스포로티오에이트("P=S"), 및 포스포로디티오에이트("HS-P=S")를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 인-비함유 뉴클레오시드간 연결기는 메틸렌메틸이미노(-CH2-N(CH3)-O-CH2-), 티오디에스테르, 티오노카바메이트(-O-C(=O)(NH)-S-); 실록산(-O-SiH2-O-); 및 N,N'-디메틸하이드라진(-CH2-N(CH3)-N(CH3)-)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 천연 발생 포스페이트 결합에 비해 변형된 뉴클레오시드간 결합은 올리고뉴클레오티드의 뉴클레아제 내성을 변경시키기 위해, 통상적으로 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 키랄 원자를 갖는 뉴클레오시드간 결합은 라세미 혼합물 또는 개별 거울상 이성질체로 제조될 수 있다. 대표적인 키랄 뉴클레오시드간 결합은 알킬포스포네이트 및 포스포로티오에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 인-함유 및 인-비함유 뉴클레오시드간 결합의 제조 방법은 해당 분야의 숙련자에게 널리 공지되어 있다.

[0328] 중성 뉴클레오시드간 결합은 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, MMI(3'-CH2-N(CH3)-O-5'), 아미드-3(3'-CH2-C(=O)-N(H)-5'), 아미드-4(3'-CH2-N(H)-C(=O)-5'), 포름아세탈(3'-O-CH2-O-5'), 메톡시프로필, 및 티오포름아세탈(3'-S-CH2-O-5')을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가의 중성 뉴클레오시드간 결합은 실록산(디알킬실록산), 카복실레이트 에스테르, 카복사미드, 설파이드, 설포네이트 에스테르 및 아미드를 포함하는 비이온성 결합을 포함한다(예를 들어, 문헌[Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65] 참조). 추가의 중성 뉴클레오시드간

결합은 혼합된 N, O, S 및 CH2 성분 부분을 포함하는 비이온성 결합을 포함한다.

[0329] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 정의된 패턴 또는 변형된 뉴클레오시드간 결합 모티프에서 올리고뉴클레오티드 또는 이의 영역을 따라 배열된 변형된 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 뉴클레오시드간 결합은 갭이 있는 모티프 내에 배열된다. 이러한 구현예에서, 2개의 윙 영역 각각에서의 뉴클레오시드간 결합은 갭 영역 내의 뉴클레오시드간 결합과 상이하다. 특정 구현예에서, 윙 내의 뉴클레오시드간 결합은 포스포디에스테르이고, 갭 내의 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트이다. 뉴클레오시드 모티프는 독립적으로 선택되고, 따라서 갭이 있는 뉴클레오시드간 결합 모티프를 갖는 이러한 올리고뉴클레오티드는 갭이 있는 뉴클레오시드 모티프를 갖거나 이를 갖지 않을 수 있고, 갭이 있는 뉴클레오시드 모티프를 갖는 경우, 윙 및 갭 길이는 동일하거나 동일하지 않을 수 있다.

[0330] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 교대하는 뉴클레오시드간 결합 모티프를 갖는 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 균일하게 변형된 뉴클레오시드간 결합의 영역을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합에 의해 균일하게 연결된 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트에 의해 균일하게 연결된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오시드간 결합은 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오시드간 결합은 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트로부터 선택되며, 적어도 하나의 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트이다.

[0331] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 6개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 8개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 10개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 6개의 연속적 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 8개의 연속적 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 10개의 연속적 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 12개의 연속적 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 적어도 하나의 이러한 블록은 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에 위치된다. 이러한 특정 구현예에서, 적어도 하나의 이러한 블록은 올리고뉴클레오티드의 3' 말단의 3개의 뉴클레오시드 내에 위치된다.

[0332] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 메틸포스포네이트 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머 뉴클레오시드 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드는 1개 또는 2개의 메틸포스포네이트 결합을 제외한 모든 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 결합 모티프를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나의 메틸포스포네이트 결합은 갭머 뉴클레오시드 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드의 중심 갭에 존재한다.

[0333] 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지시키기 위해 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합 및 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 결합의 수를 조정하는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지시키기 위해 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합의 수 및 위치 및 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 결합의 수 및 위치를 조정하는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합의 수는 감소될 수 있고, 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 결합의 수는 증가될 수 있다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 여전히 유지시키면서, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합의 수는 감소될 수 있고, 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 결합의 수는 증가될 수 있다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지시키면서 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합의 수를 감소시키는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지시키면서 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 결합의 수를 증가시키는 것이 바람직하다.

[0334] *4. 특정 모티프*

[0335] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는 모티프, 예를 들어, 변형되지 않은 및/또는 변형된 당 모이어티, 핵염기, 및/또는 뉴클레오시드간 결합의 패턴을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형된 당을 포함하는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형된 핵염기를 포함하는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 이러한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 변형된, 변형되지 않은 및 상이하게 변형된 당 모이어티, 핵염기, 및/또는 뉴클레오시드간 결합은 패턴 또는 모티프를 정의한다. 특정 구현예에서, 당 모이어티, 핵염기, 및 뉴클레오시드간 결합의 패턴은 각각 서로 독립적이다. 따라서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 이

의 당 모티프, 핵염기 모티프 및/또는 뉴클레오시드간 결합 모티프(본원에서 사용되는 바와 같이, 핵염기 모티프는 핵염기의 서열과 독립적인 핵염기에 대한 변형을 기재함)에 의해 기재될 수 있다.

[0336] 1. 특정 당 모티프

[0337] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 정의된 패턴 또는 당 모티프 내에 올리고뉴클레오티드 또는 이의 영역을 따라 배열된 하나 이상의 유형의 변형된 당 및/또는 변형되지 않은 당 모이어티를 포함한다. 특정 예에서, 이러한 당 모티프는 임의의 본원에 논의된 당 변형을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0338] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 2개의 외부 영역 또는 "윙" 및 중심 또는 내부 영역 또는 "갭"을 포함하는 갭머 모티프를 갖는 영역을 포함하거나, 이로 이루어진다. 갭머 모티프의 3개의 영역(5'-윙, 갭, 및 3'-윙)은 각각의 윙의 뉴클레오시드의 당 모이어티의 적어도 일부가 갭의 뉴클레오시드의 당 모이어티의 적어도 일부와 상이한 뉴클레오시드의 인접 서열을 형성한다. 특히, 적어도 갭에 가장 가까운 각각의 윙의 뉴클레오시드(5'-윙의 가장 3'의 뉴클레오시드 및 3'-윙의 가장 5'의 뉴클레오시드)의 당 모이어티는 이웃하는 갭 뉴클레오시드의 당 모이어티와 상이하며, 이에 따라 윙과 갭 사이의 경계(즉, 윙/갭 접합부)를 정의한다. 특정 구현예에서, 갭 내의 당 모이어티는 서로 동일하다. 특정 구현예에서, 갭은 갭의 하나 이상의 다른 뉴클레오시드의 당 모이어티와 상이한 당 모이어티를 갖는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 2개의 윙의 당 모티프는 서로 동일하다(대칭 갭머). 특정 구현예에서, 5'-윙의 당 모티프는 3'-윙의 당 모티프와 상이하다(비대칭 갭머).

[0339] 특정 구현예에서, 갭머의 윙은 1 내지 5개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 윙은 2 내지 5개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 윙은 3 내지 5개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 뉴클레오시드는 모두 변형된 뉴클레오시드이다.

[0340] 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 7 내지 12개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 7 내지 10개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 8 내지 10개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 10개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭의 각각의 뉴클레오시드는 변형되지 않은 2'-데옥시 뉴클레오시드이다.

[0341] 특정 구현예에서, 갭머는 데옥시 갭머이다. 이러한 구현예에서, 각각의 윙/갭 접합부의 갭 측면 상의 뉴클레오시드는 변형되지 않은 2'-데옥시 뉴클레오시드이고, 각각의 윙/갭 접합부의 윙 측면 상의 뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오시드이다. 이러한 특정 구현예에서, 갭의 각각의 뉴클레오시드는 변형되지 않은 2'-데옥시 뉴클레오시드이다. 이러한 특정 구현예에서, 각각의 윙의 각각의 뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오시드이다.

[0342] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 완전히 변형된 당 모티프를 가지며, 여기서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오시드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 완전히 변형된 당 모티프를 갖는 영역을 포함하거나 이로 이루어지며, 영역의 각각의 뉴클레오시드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 완전히 변형된 당 모티프를 갖는 영역을 포함하거나 이로 이루어지며, 완전히 변형된 영역 내의 각각의 뉴클레오시드는 균일하게 변형된 당 모티프로 본원에서 언급되는 동일한 변형된 당 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 완전히 변형된 올리고뉴클레오티드는 균일하게 변형된 올리고뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, 균일하게 변형된 각각의 뉴클레오시드는 동일한 2'-변형을 포함한다.

[0343] 2. 특정 핵염기 모티프

[0344] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 정의된 패턴 또는 모티프 내에 올리고뉴클레오티드 또는 이의 영역을 따라 배열된 변형된 및/또는 변형되지 않은 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 각각의 핵염기는 변형된다. 특정 구현예에서, 핵염기 중 어느 것도 변형되지 않는다. 특정 구현예에서, 각각의 퓨린 또는 각각의 피리미딘은 변형된다. 특정 구현예에서, 각각의 아데닌은 변형된다. 특정 구현예에서, 각각의 구아닌은 변형된다. 특정 구현예에서, 각각의 티민은 변형된다. 특정 구현예에서, 각각의 우라실은 변형된다. 특정 구현예에서, 각각의 시토신은 변형된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드 내의 시토신 핵염기 중 일부 또는 전부는 5-메틸시토신이다.

[0345] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형된 핵염기의 블록을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오티드의 3'-말단에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오티드의 3'-말단의 3개의 뉴클레오시드 내에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오티드의 5'-말단에 존재한다. 특정 구

현예에서, 블록은 올리고뉴클레오티드의 5'-말단의 3개의 뉴클레오시드 내에 존재한다.

[0346] 특정 구현예에서, 갭머 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드는 변형된 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 변형된 핵염기를 포함하는 하나의 뉴클레오시드는 갭머 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드의 중심 갭에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 상기 뉴클레오시드의 당 모이어티는 2'-데옥시리보실 모이어티이다. 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 2-티오피리미딘 및 5-프로핀피리미딘으로부터 선택된다.

[0347] 3. 특정 뉴클레오시드간 결합 모티프

[0348] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 정의된 패턴 또는 모티프 내에 올리고뉴클레오티드 또는 이의 영역을 따라 배열된 변형된 및/또는 변형되지 않은 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 본질적으로 각각의 뉴클레오시드간 연결기는 포스페이트 뉴클레오시드간 결합(P=O)이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트(P=S)이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 및 포스페이트 뉴클레오시드간 결합으로부터 독립적으로 선택된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 당 모티프는 갭머이고, 갭 내의 뉴클레오시드간 결합은 모두 변형된다. 이러한 특정 구현예에서, 윙 내의 뉴클레오시드간 결합의 일부 또는 전부는 변형되지 않은 포스페이트 결합이다. 특정 구현예에서, 말단 뉴클레오시드간 결합은 변형된다.

[0349] *5. 특정 변형된 올리고뉴클레오티드*

[0350] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 변형(당, 핵염기, 뉴클레오시드간 결합)은 변형된 올리고뉴클레오티드 내로 혼입된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 이들의 변형, 모티프 및 전체 길이에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 이러한 파라미터는 각각 서로 독립적이다. 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 갭머 당 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오시드간 결합은 변형되거나 변형되지 않을 수 있고, 당 변형의 갭머 변형 패턴을 따르거나 따르지 않을 수 있다. 예를 들어, 당 갭머의 윙 영역 내의 뉴클레오시드간 결합은 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 당 모티프의 갭 영역의 뉴클레오시드간 결합과 동일하거나 상이할 수 있다. 마찬가지로, 이러한 갭머 올리고뉴클레오티드는 당 변형의 갭머 패턴과 독립적인 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함할 수 있다. 또한, 특정 예에서, 올리고뉴클레오티드는 전체 길이 또는 범위에 의해, 그리고 둘 이상의 영역(예를 들어, 특정 당 변형을 갖는 뉴클레오시드의 영역)의 길이 또는 길이 범위에 의해 기재되며, 이러한 환경에서, 특정 범위 밖에 있는 전체 길이를 갖는 올리고뉴클레오티드를 초래하는 각 범위에 대한 수를 선택하는 것이 가능할 수 있다. 이러한 환경에서, 두 요소 모두가 만족되어야 한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 15 내지 20개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, 3개의 영역, A, B 및 C로 이루어진 당 모티프를 가지며, 영역 A는 특정 당 모티프를 갖는 2 내지 6개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, 영역 B는 특정 당 모티프를 갖는 6 내지 10개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, 영역 C는 특정 당 모티프를 갖는 2 내지 6개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 이러한 구현예는 (그들 뉴클레오티드의 수가 A, B 및 C에 대한 요건 내에서 허용될지라도) A 및 C가 각각 6개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, B가 10개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하지 않는데, 이는 이러한 올리고뉴클레오티드의 전체 길이가 22이고, 이는 변형된 올리고뉴클레오티드의 전체 길이의 상한(20)을 초과하기 때문이다. 본원에서, 올리고뉴클레오티드의 기재가 하나 이상의 파라미터와 관련하여 언급하지 않는다면, 이러한 파라미터는 제한되지 않는다. 따라서, 추가 기재 없이 갭머 당 모티프를 갖는 것으로만 기재된 변형된 올리고뉴클레오티드는 임의의 길이, 뉴클레오시드간 결합 모티프, 및 핵염기 모티프를 가질 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 변형은 핵염기 서열과 독립적이다.

[0351] **특정 컨쥬게이트된 화합물**

[0352] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드(변형되거나 변형되지 않음) 및 선택적으로 하나 이상의 컨쥬게이트 기 및/또는 말단 기를 포함하거나 이로 이루어진다. 컨쥬게이트 기는 하나 이상의 컨쥬게이트 모이어티 및 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 연결시키는 컨쥬게이트 링커로 이루어진다. 컨쥬게이트 기는 올리고뉴클레오티드의 어느 한 말단 또는 양 말단 및/또는 임의의 내부 위치에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 변형된 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오시드의 2'-위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 어느 한 말단 또는 양 말단에 부착되는 컨쥬게이트 기는 말단 기이다. 이러한 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기 또는 말단 기는 올리고뉴클레오티드의 3' 및/또는 5'-말단에 부착된다. 이러한 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기(또는 말단 기)는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단 가까이에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기(또는 말단

기)는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 가까이에 부착된다.

[0353] 말단 기의 예는 컨쥬게이트 기, 캡핑 기, 포스페이트 모이어티, 보호기, 변형되거나 변형되지 않은 뉴클레오시드, 및 독립적으로 변형되거나 변형되지 않는 2개 이상의 뉴클레오시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0354] **GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티**

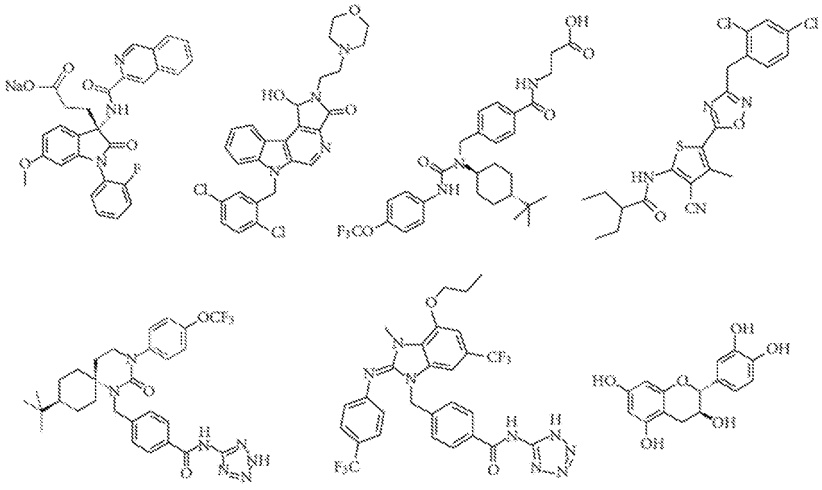
[0355] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 연결한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 변형된 올리고뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티는 소분자, 압타머, 항체 또는 펩티드를 포함한다.

[0356] *1. 특정 GLP-1 수용체 소분자 컨쥬게이트 모이어티*

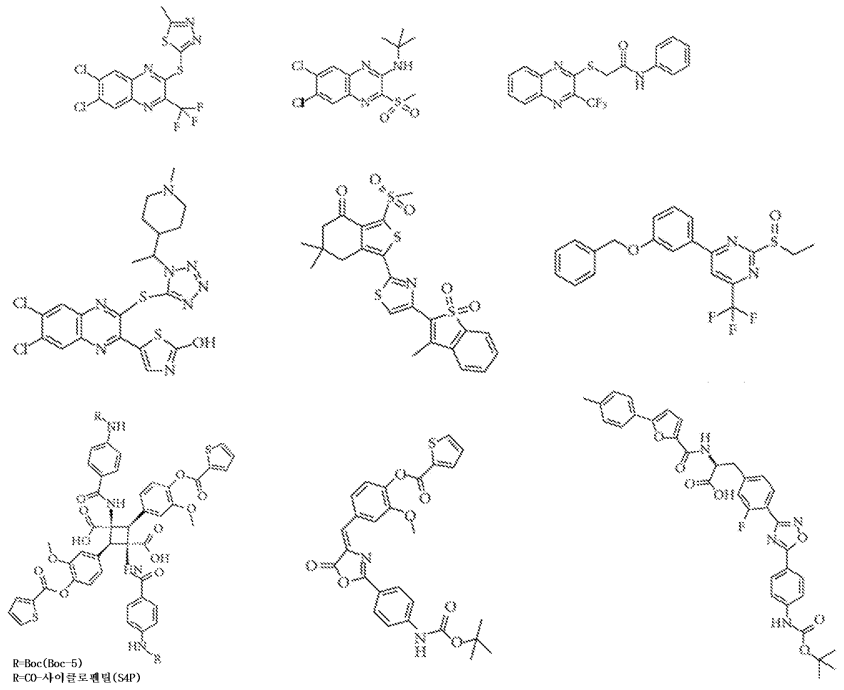
[0357] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드 및 GLP-1 수용체에 결합할 수 있는 소분자 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 수용체에 결합할 수 있는 소분자 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 변형된 올리고뉴클레오티드이다.

[0358] 해당 분야에 알려져 있는 GLP-1 수용체에 결합할 수 있는 임의의 소분자 컨쥬게이트 모이어티가 몇몇의 구현예에 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, GLP-1 수용체에 결합할 수 있는 소분자 컨쥬게이트 모이어티는 그들 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Willard et al., "Small Molecule Drug Discovery at the Glucagon-like Peptide-1 Receptor," *Experimental Diabetes Research* Vol. 2012 pgs. 1-9]; 문헌[Sloop et al., "Novel Small Molecule Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Stimulates Insulin Secretion in Rodents and From Human Islets," Diabetes Vol, 59, 2010 pgs. 3099-3107]; 문헌[Knudsen et al., "Small-molecule agonists for the glucagon-like peptide 1 receptor," *PNAS* 2007 Jan 16;104(3):937-42]; 또는 문헌[Wang et al., "Non-peptidic glucose-like peptide-1 receptor agonists: aftermath of a serendipitous discovery," *Acta Pharmacologica Sinica* (2010) 31: 1026-1030]에 기재된 소분자 GLP-1 수용체 길항제이다.

[0359] 특정 구현예에서, GLP-1 수용체에 결합할 수 있는 소분자 컨쥬게이트 모이어티는 하기의 화학식 중 임의의 것을 갖는다:

[0360] 

[0361]



[0362]

[0363] *2. 특정 GLP-1 수용체 항체 컨쥬게이트 모이어티*

[0364] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드 및 GLP-1 수용체에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 GLP-1 수용체에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 변형된 올리고뉴클레오티드이다. 해당 분야에 알려져 있는 GLP-1 수용체에 결합할 수 있는 임의의 항체 또는 이의 단편은 몇몇의 구현예에서 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드 및 이들 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2005018536호, US 20060275288호, 미국 특허 제8,389,689호 또는 WO 2011056644호에 기재된 GLP-1 수용체에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 이들 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2005018536호, US 20060275288호, 미국 특허 제8,389,689호 또는 WO2011056644호에 기재된 GLP-1 수용체에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 단편을 포함한다.

[0365] *3. 특정 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티*

[0366] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드 및 GLP-1 펩티드 또는 이의 단편 또는 돌연변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 펩티드 또는 이의 단편 또는 돌연변

이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 변형된 올리고뉴클레오티드이다. 해당 분야에 알려져 있는 임의의 GLP-1 펩티드 또는 이의 단편 또는 돌연변이체는 몇몇의 구현예에서 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드 및 이들 전문이 본원에 참조로 포함되는 US 20140206607호; 미국 특허 제9,187,522호; 미국 특허 제8,329,419호; 또는 WO 2007/124461호에 기재된 GLP-1 펩티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 이들 전문이 본원에 참조로 포함되는 US 20140206607호; 미국 특허 제9,187,522호; 미국 특허 제8,329,419호; 또는 WO 2007/124461호에 기재된 GLP-1 펩티드를 포함한다.

[0367] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly(SEQ ID NO: 1)인 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG-NH_2(SEQ ID NO: 1)의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0368] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly(SEQ ID NO: 1)인 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG-NH_2(SEQ ID NO: 1)의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0369] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0370] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 이의 전체 길이에 걸쳐 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성인 8 내지 50개 아미노산 길이인 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 이의 전체 길이에 걸쳐 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성인 8 내지 50개 아미노산 길이인 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0371] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 이의 전체 길이에 걸쳐 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 8 내지 50개 아미노산 길이인 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 이의 전체 길이에 걸쳐 GLP-1(7-37)의 아미노산 서

열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 8 내지 50개 아미노산 길이인 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0372] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0373] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0374] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH_2(SEQ ID NO: 2)인 GLP-1(7-36)아미드의 아미노산 서열: HAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH_2를 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH_2(SEQ ID NO: 2)인 GLP-1(7-36)아미드의 아미노산 서열: HAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH_2를 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg(SEQ ID NO: 2)인 GLP-1(7-36)의 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg(SEQ ID NO: 2)인 GLP-1(7-36)의 아미노산 서열: HAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGR을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0375] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 GLP-1(7-36)아미드의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 2)로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1(7-36)아미드의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 2)로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 GLP-1(7-36)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 2)로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1(7-36)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 2)로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0376] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 3)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG를 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG-NH_2(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 3)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG를 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG-NH_2(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0377] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 3)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG-NH_2(SEQ ID NO: 3)로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 3)인 아미노산 서열:

EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKG-NH_2(SEQ ID NO: 3)로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0378] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 4)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG를 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG-NH_2(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 4)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG를 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG-NH_2(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0379] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 4)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG-NH_2(SEQ ID NO: 4)로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 관례적인 3-문자 코드가 Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 4)인 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 아미노산 서열: EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG-NH_2(SEQ ID NO: 4)로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0380] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 리라글루티드(liraglutide)(노보 노르디스크(Novo Nordisk)로부터의 빅토자(VICTOZA)®); 알비글루티드(albiglutide)(글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)으로부터의 신크리아(SYNCRIA)®); 타스포글루티드(taspoglutide)(호프만 라-로슈(Hoffman La-Roche)); LY2189265(엘리 릴리 앤드 컴퍼니(Eli Lilly and Company)); LY2428757(엘리 릴리 앤드 컴퍼니); 데스아미노-His7,Arg26,Lys34-((nε(γ-Glu(N-α-헥사데카노일)))-GLP-1(7-37); 데스아미노-His7,Arg26,Lys34(nε-옥타노일)-GLP-1(7-37); Arg26,34,Lys38(Nε-(Ω-카복시펜타데카노일))-GLP-1(7-38); Arg26,34,Lys36(Nε-(γ-Glu(N-α-헥사데카노일)))-GLP-1(7-36); Aib8.35,Arg26,34, Phe31-GLP-1(7-36))(SEQ ID NO: 5); Xaa8이 A, V 또는 G이며; Xaa22가 G, K 또는 E이며; Xaa23이 Q 또는 K이며; Xaa30이 A 또는 E이며; Xaa33이 V 또는 K이며; Xaa34가 K, N 또는 R이며; Xaa36이 R 또는 G이며; Xaa37이 G, H, P 또는 부재인 HXaa8EGTFTSDVSSYLEXaa22Xaa23AAKEFIXaa30WLXaa33Xaa34G Xaa36Xaa37(SEQ ID NO: 6); Arg34-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 7); Glu30-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 8); Lys22-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 9); Gly8.36,Glu22-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 10); Val8,Glu22,Gly36-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 11); Gly8.36,Glu22,Lys33,Asn34-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 12); Val8,Glu22,Lys33,Asn34,Gly36-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 13); Gly8.36,Glu22,Pro37-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 14); Val8,Glu22,Gly36Pro37-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 15); Gly8.36,Glu22,Lys33,Asn34,Pro37-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 16); Val8,Glu22,Lys33,Asn34,Gly36Pro37-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 17); Gly8.36,Glu22-GLP-1(7-36)(SEQ ID NO: 18); Val8,Glu22,Gly36-GLP-1(7-36)(SEQ ID NO: 19); Val8,Glu22,Asn34,Gly36-GLP-1(7-36)(SEQ ID NO: 20); Gly8.36,Glu22,Asn34-GLP-1(7-36)(SEQ ID NO: 21)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티의 유사체를 포함한다. 상기 유사체 중 임의의 것은 선택적으로 아미드화될 수 있다.

[0381] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 리라글루티드, 타스포글루티드, 엑세나티드(exenatide), 릭시세나티드(lixisenatide), 세마글루티드(semaglutide)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티의 유사체를 포함한다. 이들 유사체는 이의 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Lorenz M et al., "Recent progress and future options in the development of GLP-1

receptor agonists for the treatment of diabesity," *Bioorg Med Chem Lett*. 2013 Jul 15;23(14):4011-8]에 기재되어 있다.

[0382] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: H-AibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGAPPPSC-NH_2(SEQ ID NO: 22)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys(SEQ ID NO: 22)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다.

[0383] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: H-AibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGAPPPSX-NH_2(SEQ ID NO: 23)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, X는 페니실라민이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Pen(SEQ ID NO: 23)을 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Pen는 페니실라민이다.

[0384] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Cys(SEQ ID NO: 24)인 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRC를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRC-NH_2(SEQ ID NO: 24)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0385] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS(SEQ ID NO: 25)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2(SEQ ID NO: 25)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, H는 N-말단을 나타내며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0386] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 Ala-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Ala-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys(SEQ ID NO: 26)인 아미노산 서열: AGEGTF TSDVSSYLEGQAAKEAIAWLVKGGPSSGAPPPSC를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: AGEGTF TSDVSSYLEGQAAKEAIAWLVKGGPSSGAPPPSC-NH_2(SEQ ID NO: 26)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0387] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 Ala-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Ala-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Pen이며, Pen이 페니실라민인(SEQ ID NO: 27) 아미노산 서열: AGEGTF TSDVSSYLEGQAAKEAIAWLVKGGPSSGAPPPSX를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, X는 페니실라민이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: AGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEAIAWLVKGGPSSGAPPPSX-NH_2(SEQ ID NO: 27)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, X는 페니실라민이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0388] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-

Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val(SEQ ID NO: 28)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLV를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLV-NH_2(SEQ ID NO: 28)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0389] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys(SEQ ID NO: 29)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVK를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVK-NH_2(SEQ ID NO: 29)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0390] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly(SEQ ID NO: 30)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKG-NH_2(SEQ ID NO: 30)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0391] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly(SEQ ID NO: 31)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGG를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGG-NH_2(SEQ ID NO: 31)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0392] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro(SEQ ID NO: 32)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGP를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGP-NH_2,(SEQ ID NO: 32)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0393] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser(SEQ ID NO: 33)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPS를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPS-NH_2(SEQ ID NO: 33)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0394] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser(SEQ ID NO: 34)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSS를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다. 특정 구

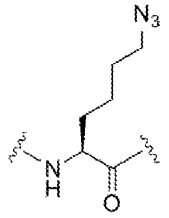
현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSS-NH_2(SEQ ID NO: 34)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0395] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly(SEQ ID NO: 35)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSG를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSG-NH_2(SEQ ID NO: 35)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0396] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala(SEQ ID NO: 36)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGA를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGA-NH_2(SEQ ID NO: 36)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

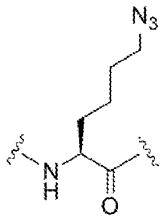
[0397] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro(SEQ ID NO: 37)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGAP를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGAP-NH_2(SEQ ID NO: 37)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0398] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Zaa(SEQ ID NO: 38)인 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

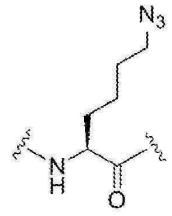
[0399] 

.

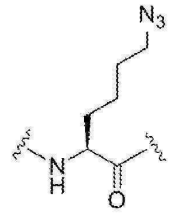
[0400] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSZ-NH_2(SEQ ID NO: 38)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0401] 

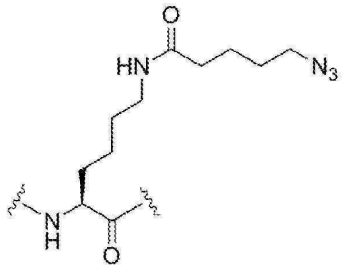
[0402] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-Zaa(SEQ ID NO: 39)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0403] 

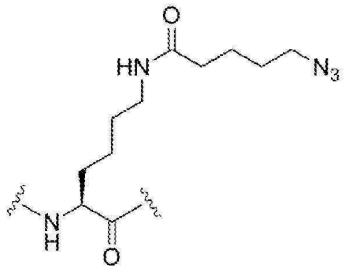
[0404] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGZ-NH_2(SEQ ID NO: 39)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0405] 

[0406] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Asn-Xaa-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly(SEQ ID NO: 40)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEGQAANXEFIAWLVRGRG를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, X 또는 Xaa는 하기 화학식을 갖는 라이신(5 아지도 펜탄산 아미드)이다:

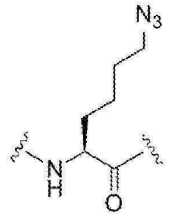
[0407] 

[0408] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEGQAANXEFIAWLVRGRG-NH_2(SEQ ID NO: 40)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, X 또는 Xaa는 하기 화학식을 갖는 라이신(5 아지도 펜탄산 아미드)이다:

[0409] 

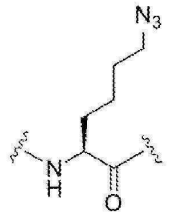
.

[0410] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Aib-Arg-Zaa(SEQ ID NO: 41)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVK-AibRZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0411] 

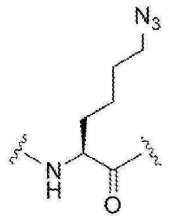
.

[0412] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVK-AibRZ-NH_2(SEQ ID NO: 41)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0413] 

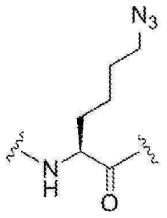
.

[0414] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Ser-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Zaa(SEQ ID NO: 42)인 아미노산 서열: HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0415] 

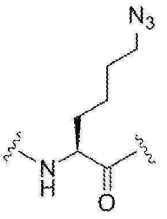
.

[0416] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRZ-NH_2(SEQ ID NO: 42)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0417] 

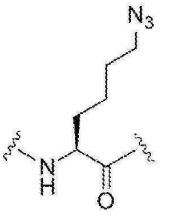
.

[0418] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Zaa(SEQ ID NO: 43)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGAPPZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0419] 

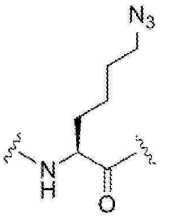
.

[0420] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGAPPZ-NH_2(SEQ ID NO: 43)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0421] 

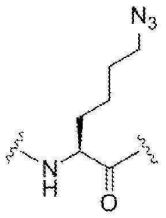
.

[0422] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Zaa(SEQ ID NO: 44)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0423] 

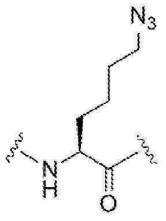
.

[0424] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSZ-NH_2(SEQ ID NO: 44)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0425] 

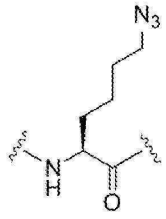
.

[0426] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Zaa(SEQ ID NO: 45)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0427] 

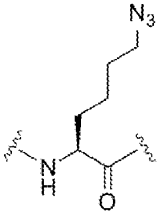
.

[0428] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKZ-NH_2(SEQ ID NO: 45)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0429] 

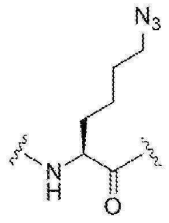
.

[0430] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Zaa(SEQ ID NO: 46)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0431] 

.

[0432] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVZ-NH_2(SEQ ID NO: 46)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

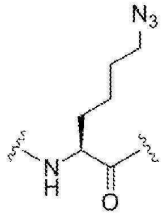
[0433] 

.

[0434] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Cys(SEQ ID NO: 47)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVC를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이다.

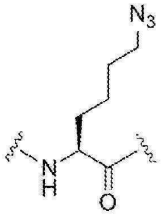
[0435] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVC-NH_2(SEQ ID NO: 47)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0436] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Zaa(SEQ ID NO: 48)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0437] 

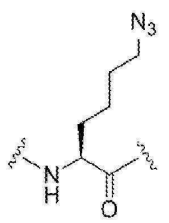
.

[0438] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLZ-NH_2(SEQ ID NO: 48)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0439] 

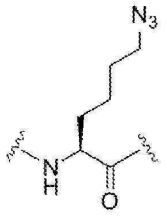
.

[0440] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Zaa(SEQ ID NO: 49)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0441] 

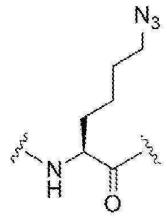
.

[0442] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWZ-NH_2(SEQ ID NO: 49)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:



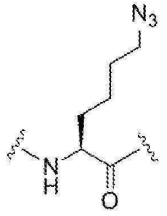
[0443] .

[0444] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Zaa(SEQ ID NO: 50)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:



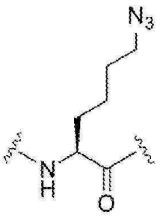
[0445] .

[0446] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAZ-NH_2(SEQ ID NO: 50)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:



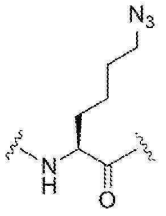
[0447] .

[0448] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Zaa(SEQ ID NO: 51)인 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:



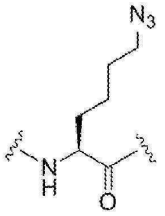
[0449] .

[0450] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGZ-NH_2(SEQ ID NO:51)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0451] 

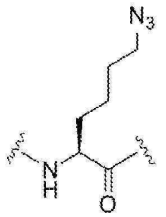
.

[0452] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Zaa(SEQ ID NO: 52)인 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0453] 

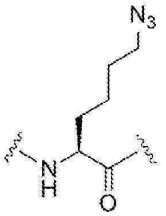
.

[0454] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNZ-NH_2(SEQ ID NO: 52)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0455] 

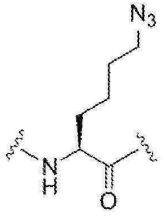
.

[0456] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Zaa(SEQ ID NO: 53)인 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0457] 

.

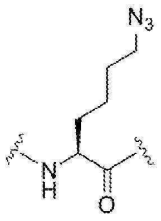
[0458] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKZ-NH_2(SEQ ID NO: 53)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0459] 

.

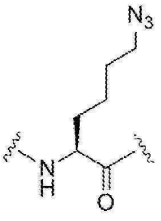
[0460] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-

Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Zaa(SEQ ID NO: 54)인 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:



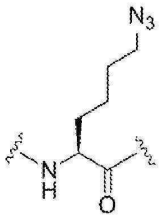
[0461] .

[0462] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLZ-NH_2(SEQ ID NO: 54)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:



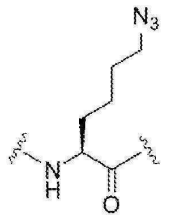
[0463] .

[0464] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Zaa(SEQ ID NO: 55)인 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:



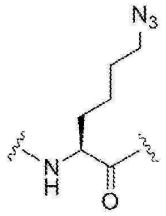
[0465] .

[0466] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWZ-NH_2(SEQ ID NO: 55)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

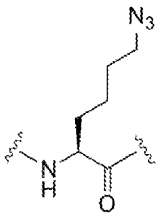


[0467] .

[0468] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Zaa(SEQ ID NO: 56)인 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGAPPPSZ를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0469] 

[0470] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGAPPPSZ-NH_2(SEQ ID NO: 56)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, Aib는 아미노이소부티르산이며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타내며, Z 또는 Zaa는 하기를 포함하는 4-아지도노르류신이다:

[0471] 

[0472] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 관례적인 3-문자 코드가 His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys(SEQ ID NO: 57)인 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSC를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0473] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 아미노산 서열: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSC-NH_2(SEQ ID NO: 57)를 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, NH_2는 C-말단 아미드를 나타낸다.

[0474] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열의 동일한 길이 부분과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 인접 아미노산 부분을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0475] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 이의 전체 길이에 걸쳐 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성인 8 내지 50개 아미노산 길이인 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 이의 전체 길이에 걸쳐 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상동성인 8 내지 50개 아미노산 길이인 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0476] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 이의 전체 길이에 걸쳐 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 8 내지 50개 아미노산 길이인 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 이의 전체 길이에 걸쳐 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 8 내지 50개 아미노산 길이인 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어

티를 포함한다.

[0477] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 비교하는 경우 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 아미노산 치환, 삽입, 결실 또는 이의 둘 이상의 조합을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 GLP-1(7-37)의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 비교하는 경우 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 아미노산 치환, 삽입, 결실 또는 이의 둘 이상의 조합을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0478] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 선택적으로 컨쥬게이트 링커, 및 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 및 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열과 비교하는 경우 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 아미노산 치환, 삽입, 결실 또는 이의 둘 이상의 조합을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커, 및 SEQ ID NO: 1 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열과 비교하는 경우 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 아미노산 치환, 삽입, 결실 또는 이의 둘 이상의 조합을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다.

[0479] 상기 구현예 중 어느 하나에서, GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티는 보존적 아미노산 치환, 아미노산 유사체 또는 아미노산 유도체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 보존적 아미노산 치환은 지방족 아미노산의 또 다른 지방족 아미노산으로의 대체; 세린의 트레오닌으로의 대체 또는 그 반대; 산성 잔기의 또 다른 산성 잔기로의 대체; 아미드 기를 지니는 잔기의 아미드 기를 지니는 또 다른 잔기로의 대체; 염기성 잔기의 또 다른 염기성 잔기로의 교환; 또는 방향족 잔기의 또 다른 방향족 잔기로의 대체, 또는 이들의 조합을 포함하고, 지방족 잔기는 알라닌, 발린, 류신, 이소류신 또는 이의 합성 등가물을 포함하거나; 산성 잔기는 아스파르트산, 글루탐산 또는 이의 합성 등가물을 포함하거나; 아미드 기를 포함하는 잔기는 아스파르트산, 글루탐산 또는 이의 합성 등가물을 포함하거나; 염기성 잔기는 라이신, 아르기닌 또는 이의 합성 등가물을 포함하거나; 방향족 잔기는 페닐알라닌, 티로신 또는 이의 합성 등가물을 포함한다.

[0480] 본원에 제공되는 구현예에 사용될 수 있는 추가의 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티 또는 유사체는 US 20140206607호; 미국 특허 제9,187,522호; WO 2007/124461호; WO 2014/096179호; WO 2009/030738호; WO 2016/055610호; 및 미국 특허 제8,329,419호에 기재되어 있으며, 이들 모두는 이들 전체내용이 본원에 참조로 모두 포함된다.

[0481] **컨쥬게이트 링커**

[0482] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 연결시킨다. 특정 화합물에서, GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티는 단일 결합을 통하여 컨쥬게이트 링커를 통해 올리고뉴클레오티드에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 사슬 구조, 예를 들어, 하이드로카빌 사슬 또는 반복 단위, 예를 들어, 에틸렌 글리콜, 뉴클레오시드 또는 아미노산 단위의 올리고머를 포함한다.

[0483] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬, 아미노, 옥소, 아미드, 디설파이드, 폴리에틸렌 글리콜, 에테르, 티오에테르 및 하이드록실아미노로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬, 아미노, 옥소, 아미드 및 에테르 기로부터 선택되는 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬 및 아미드 기로부터 선택되는 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬 및 에테르 기로부터 선택되는 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 적어도 하나의 인 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 적어도 하나의 포스페이트 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 적어도 하나의 중성 연결기를 포함한다.

[0484] 특정 구현예에서, 상기 기재된 컨쥬게이트 링커를 포함하는 컨쥬게이트 링커는 이작용성 연결 모이어티, 예를 들어, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드와 같은 모체 화합물에 컨쥬게이트 기를 부착시키는 데 유용한 것으로 해당 분야에 공지된 이작용성 연결 모이어티이다. 일반적으로, 이작용성 연결 모이어티는 적어도 2개의 작용기를 포함한다. 작용기 중 하나는 화합물 상의 특정 부위에 결합하도록 선택되며, 나머지 하나는 컨쥬게이트 기에 결합하도록 선택된다. 이작용성 연결 모이어티에서 사용되는 작용기의 예는 친핵성 기와 반응시키기 위한 친전자체 및 친전자성 기와 반응시키기 위한 친핵체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 이작용성 연결 모이어티는 아미노, 하이드록실, 카복실산, 티올, 알킬, 알케닐, 및 알키닐로부터 선택되는 하나 이상

의 기를 포함한다.

[0485] 컨쥬게이트 링커의 예는 피롤리딘, 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(ADO), 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC) 및 6-아미노헥산산(AHEX 또는 AHA)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 컨쥬게이트 링커는 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_{10} 알케닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_{10} 알키닐을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 바람직한 치환기의 비제한적인 목록은 하이드록실, 아미노, 알콕시, 카복시, 벤질, 페닐, 니트로, 티올, 티오알콕시, 할로겐, 알킬, 아릴, 알케닐 및 알키닐을 포함한다.

[0486] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 1 내지 10개의 링커-뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 이러한 링커-뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 이러한 링커-뉴클레오시드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 링커-뉴클레오시드는 변형되지 않는다. 특정 구현예에서, 링커-뉴클레오시드는 퓨린, 치환된 퓨린, 피리미딘 또는 치환된 피리미딘으로부터 선택되는 선택적으로 보호된 헤테로사이클릭 염기를 포함한다. 특정 구현에에서, 절단 가능한 모이어티는 우라실, 티민, 시토신, 4-N-벤조일시토신, 5-메틸시토신, 4-N-벤조일-5-메틸시토신, 아데닌, 6-N-벤조일아데닌, 구아닌 및 2-N-이소부티릴구아닌으로부터 선택되는 뉴클레오시드이다. 전형적으로, 화합물이 표적 조직에 도달한 후에 링커-뉴클레오시드가 화합물로부터 절단되는 것이 바람직하다. 따라서, 링커-뉴클레오시드는 전형적으로 절단 가능한 결합을 통하여 서로 그리고 화합물의 나머지에 연결된다. 특정 구현예에서, 이러한 절단 가능한 결합은 포스포디에스테르 결합이다.

[0487] 본원에서, 링커-뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 일부인 것으로 간주되지 않는다. 따라서, 화합물이 특정 수 또는 범위의 연결된 뉴클레오시드 및/또는 참조 핵산에 대한 특정 상보성 백분율로 이루어진 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 화합물이 또한 링커-뉴클레오시드를 포함하는 컨쥬게이트 링커를 포함하는 컨쥬게이트 기를 포함하는 구현예에서, 이들 링커-뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 길이에 계산되지 않으며, 참조 핵산에 대한 올리고뉴클레오티드의 상보성 백분율의 결정에 사용되지 않는다. 예를 들어, 화합물은 (1) 8 내지 30개의 뉴클레오시드로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드 및 (2) 변형된 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오시드와 인접한 1 내지 10개의 링커-뉴클레오시드를 포함하는 컨쥬게이트 기를 포함할 수 있다. 이러한 화합물에서 인접한 연결된 뉴클레오시드의 총 개수는 30개 초과이다. 대안적으로, 화합물은 8 내지 30개의 뉴클레오시드로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 컨쥬게이트 기를 포함하지 않을 수 있다. 이러한 화합물에서 인접한 연결된 뉴클레오시드의 총 개수는 30개 이하이다. 다르게 명시되지 않는 한, 컨쥬게이트 링커는 10개 이하의 링커-뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 5개 이하의 링커-뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 3개 이하의 링커-뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 2개 이하의 링커-뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 1개 이하의 링커-뉴클레오시드를 포함한다.

[0488] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기가 올리고뉴클레오티드로부터 절단되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 특정 환경에서, 특정 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 화합물은 특정 세포 유형에 의해 더 잘 흡수되지만, 일단 화합물이 흡수되면, 컨쥬게이트 기가 절단되어, 컨쥬게이트되지 않은 또는 모체 올리고뉴클레오티드를 방출하는 것이 바람직하다. 따라서, 특정 컨쥬게이트는 전형적으로 컨쥬게이트 링커 내에 하나 이상의 절단 가능한 모이어티를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 절단 가능한 결합이다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 적어도 하나의 절단 가능한 결합을 포함하는 원자의 기이다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 1, 2, 3, 4개 또는 4개 초과의 절단 가능한 결합을 갖는 원자의 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 세포 또는 하위세포 구획, 예를 들어, 리소좀 내측에서 선택적으로 절단된다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 내인성 효소, 예를 들어, 뉴클레아제에 의해 선택적으로 절단된다.

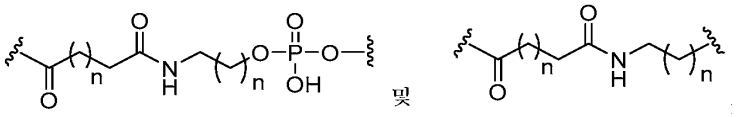
[0489] 특정 구현예에서, 절단 가능한 결합은 아미드, 에스테르, 에테르, 포스포디에스테르의 하나 또는 둘 모두의 에스테르, 포스페이트 에스테르, 카바메이트, 또는 디설파이드로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 결합은 포스포디에스테르의 하나 또는 둘 모두의 에스테르이다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 포스페이트 또는 포스포디에스테르를 포함한다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 올리고뉴클레오티드와 컨쥬게이트 모이어티 또는 컨쥬게이트 기 사이의 포스페이트 결합이다.

[0490] 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 하나 이상의 링커-뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어진다. 이러한 특정 구현예에서, 하나 이상의 링커-뉴클레오시드는 절단 가능한 결합을 통하여 서로 및/또는 화합물의 나머지에 연결된다. 특정 구현예에서, 이러한 절단 가능한 결합은 변형되지 않은 포스포디에스테르 결합이다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 포스페이트 뉴클레오시드간 결합에 의해 올리고뉴클레오티드의 3' 또는

5'-말단 뉴클레오시드 중 어느 하나에 부착되고, 포스페이트 또는 포스포로티오에이트 결합에 의해 컨쥬게이트 링커 또는 컨쥬게이트 모이어티의 나머지에 공유적으로 부착된 2'-데옥시 뉴클레오시드이다. 이러한 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 2'-데옥시아데노신이다.

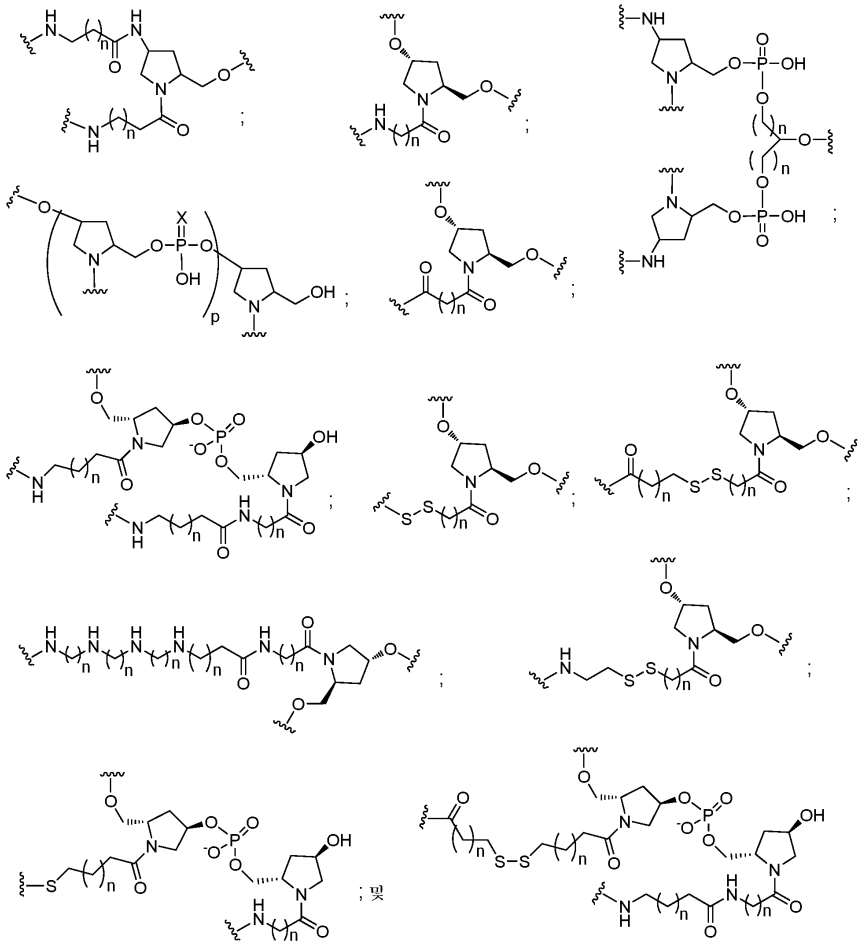
[0491] *1. 특정 헥실아미노 링커*

[0492] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 구조로부터 선택되는 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다:

[0493] 

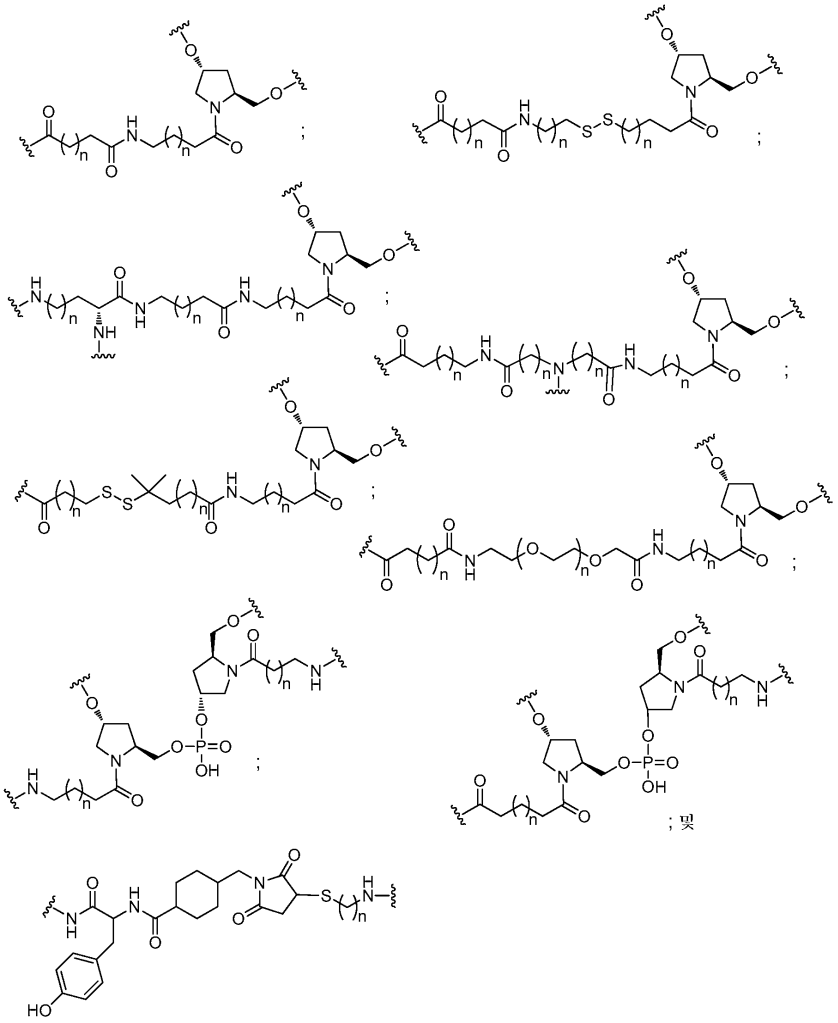
[0494] 상기 식에서, 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7로부터 선택된다.

[0495] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 구조로부터 선택되는 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다:

[0496] 

[0497] 상기 식에서, 각각의 n은 독립적으로 1 내지 20이며; p는 1 내지 6이다.

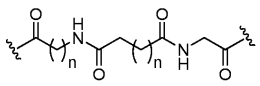
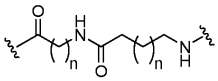
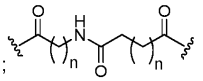
[0498] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 구조로부터 선택되는 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다:

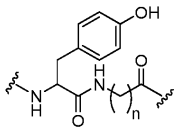
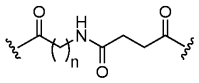
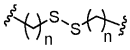
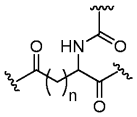


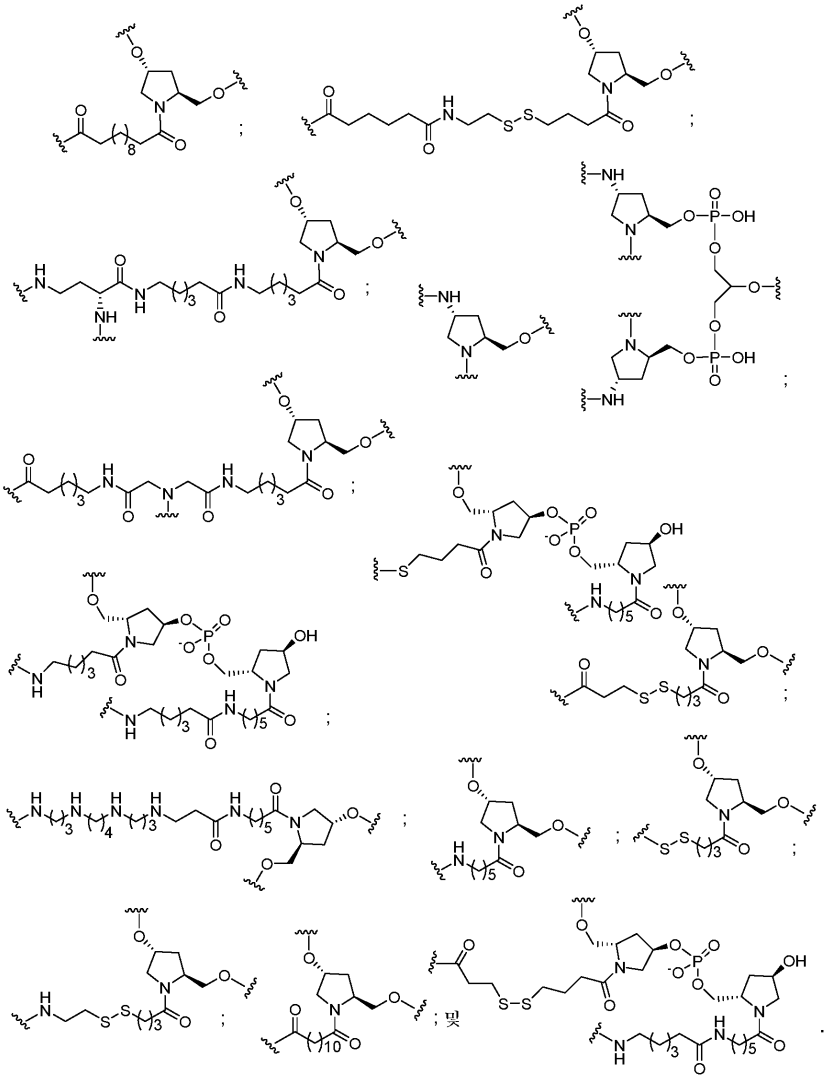
[0499]

[0500] 상기 식에서, 각각의 n은 독립적으로 1 내지 20이다.

[0501] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 구조로부터 선택되는 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다:

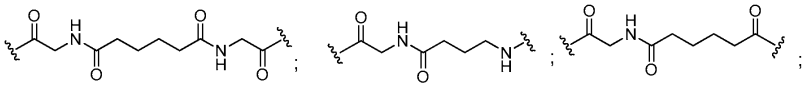
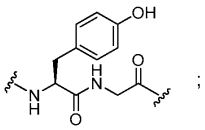
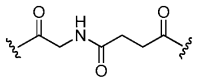
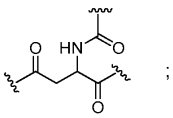
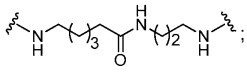
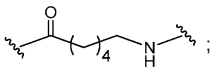
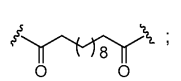
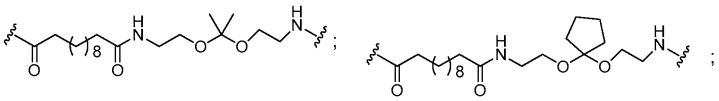
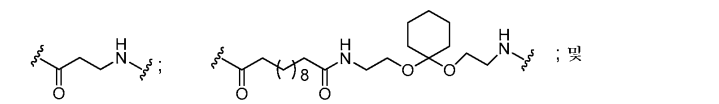

;

;

;

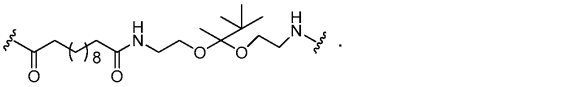

;

;

;

;



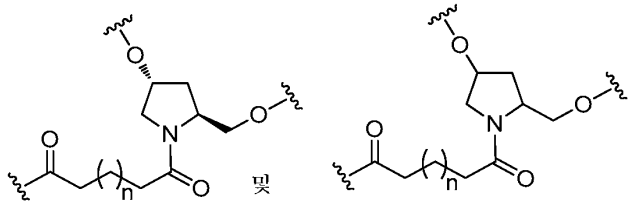
[0505]

[0506] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 구조로부터 선택되는 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다:

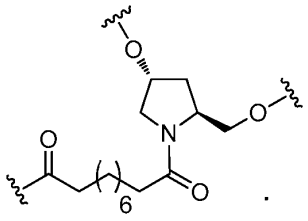











[0507]

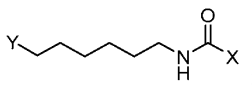
[0508] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 구조로부터 선택되는 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다:


[0509]

[0510] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 구조를 갖는 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다:


[0511]

[0512] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 구조를 갖는 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다:


[0513]

[0514] 상기 식에서,

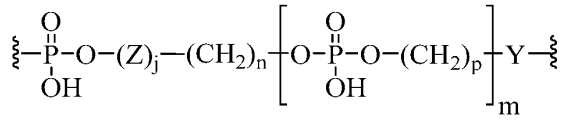
[0515] X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0516] Y는 변형된 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

[0517] 특정 구현예에서, 화합물은 본원에 그의 전체내용이 참조로 포함되는 WO 2014/179620호에 기재된 임의의 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0518] *2. 특정 알킬 포스페이트 링커*

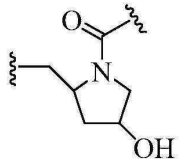
[0519] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 구조를 갖는 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다:

[0520] 

[0521] 상기 식에서,

[0522] 포스페이트 기는 변형된 올리고뉴클레오티드에 연결되며, Y는 컨쥬게이트 기에 연결되며;

[0523] Y는 포스포디에스테르 또는 아미노(-NH-) 기이며;

[0524] Z는 화학식  를 갖는 피롤리디닐 기이며;

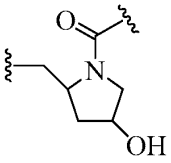
[0525] j는 0 또는 1이며;

[0526] n은 약 1 내지 약 10이며;

[0527] p는 1 내지 약 10이며;

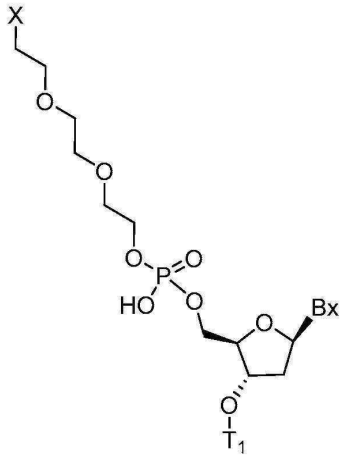
[0528] m은 0 또는 1 내지 4이며;

[0529] Y가 아미노인 경우, m은 1이다.

[0530] 특정 구현예에서, Y는 아미노(-NH-)이다. 특정 구현예에서, Y는 포스포디에스테르 기이다. 특정 구현예에서, n은 3이며, p는 3이다. 특정 구현예에서, n은 6이며, p는 6이다. 특정 구현예에서, n은 2 내지 10이며, p는 2 내지 10이다. 특정 구현예에서, n 및 p는 상이하다. 특정 구현예에서, n 및 p는 동일하다. 특정 구현예에서, m은 0이다. 특정 구현예에서, m은 1이다. 특정 구현예에서, j는 0이다. 특정 구현예에서, j는 1이며, Z는 화학식  을 갖는다.

[0531] 특정 구현예에서, n은 2이며, p는 3이다. 특정 구현예에서, n은 5이며, p는 6이다.

[0532] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 구조를 갖는 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다:

[0533] 

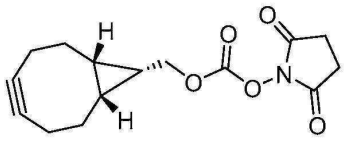
[0534] 상기 식에서, X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

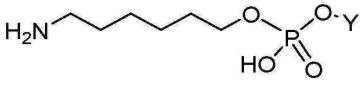
[0535] T_1은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하며; Bx는 변형되거나 변형되지 않은 핵염기이다.

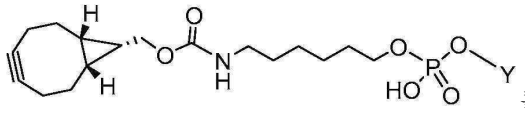
[0536] *3. 특정 클릭 화학 링커*

[0537] 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 컨쥬게이트 링커는 해당 분야에 알려져 있는 클릭 화학을 사용하여 제조된다. 화합물을 클릭 화학을 사용하여 제조하였으며, 고체 지지체에 부착된 올리고머 화합물 상의 알키닐 포스포네이트 뉴클레오시드간 결합은 1,2,3-트리아졸릴포스포네이트 뉴클레오시드간 결합으로 전환된 다음, 고체 지지체로부터 절단된다(그의 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Krishna *et al., J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134(28)*, 11618-11631]). 몇몇의 구현예에 사용하기에 적합한 추가의 링커는 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌["Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science" Ed. Joerg Laham, Wiley 2009]에 기재된 클릭 화학에 의해 제조될 수 있다.

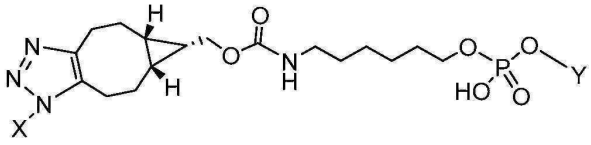
[0538] 특정 구현예에서,

[0539]  를 하기의 화합물:

[0540]  를 포함하나 이에 제한되지는 않는 말단 아민을 갖는 올리고뉴클레오티드와 반응시켜,

[0541]  를 제공하며,

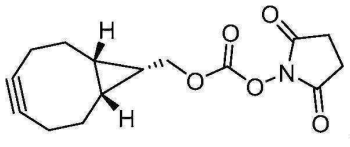
[0542] 이를 아지드를 갖는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티와 반응시켜,

[0543]  를 제공함으로써, 클릭 반응을 사용하여 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티와 올리고뉴클레오티드를 연결할 수 있으며,

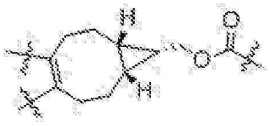
[0544] 상기 식에서, Y는 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며,

[0545] N-N=N은 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 아지도 기를 나타내며, X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 나머지에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

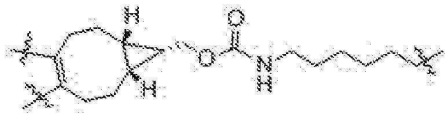
[0546] 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 컨쥬게이트 링커는 하기의 화합물로부터 제조된다:

[0547] .

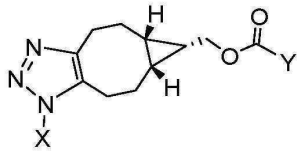
[0548] 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 컨쥬게이트 링커는 하기를 포함한다:

[0549]  .

[0550] 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 컨쥬게이트 링커는 하기를 포함한다:

[0551]  .

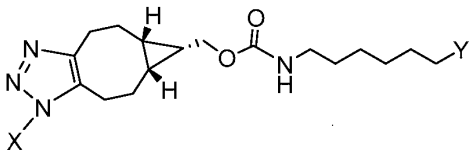
[0552] 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 화합물은 하기를 포함한다:

[0553]  ;

[0554] 상기 식에서, N-N=N은 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 아지도 기를 나타내며, X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 나머지에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0555] Y는 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

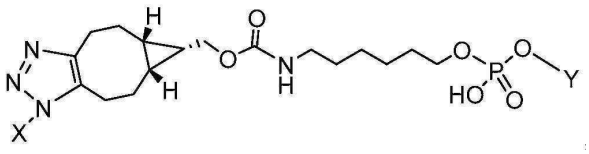
[0556] 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 화합물은 하기를 포함한다:

[0557]  ;

[0558] 상기 식에서, N-N=N은 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 아지도 기를 나타내며, X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 나머지에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0559] Y는 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

[0560] 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 화합물은 하기를 포함한다:

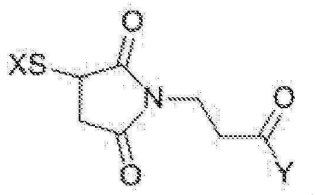
[0561]  ;

[0562] 상기 식에서, N-N=N은 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 아지도 기를 나타내며, X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티의 나머지에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0563] Y는 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

[0564] *4. 특정 말레이미드 링커*

[0565] 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 컨쥬게이트 링커는 하기를 포함한다:

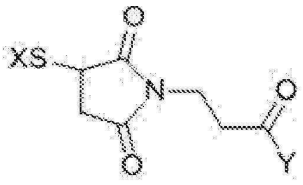
[0566] 

,

[0567] X는 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0568] Y는 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

[0569] 특정 구현예에서, 상기 컨쥬게이트 링커는 펩티드를 올리고뉴클레오티드에 연결할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 펩티드에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 컨쥬게이트 링커는 하기를 포함한다:

[0570] 

[0571] X는 펩티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되며;

[0572] Y는 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

[0573] *5. 특정 이황화 결합*

[0574] 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 컨쥬게이트 링커는 이황화 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티와 이황화 결합을 형성하는 활성화된 이황화물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티와 절단 가능하거나 가역적인 결합을 형성할 수 있는 활성화된 이황화물 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커 없이 이황화 결합에 의해 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티에 직접 부착된 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0575] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드와 활성화된 이황화물 모이어티 사이에 링커를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 활성화된 이황화물 모이어티는 화학식 -S-S(O)2-치환되거나 치환되지 않은 C1-C12 알킬 또는 -S-S-C(O)O-치환되거나 치환되지 않은 C1-C12 알킬을 갖는다. 바람직한 활성화된 이황화물 모이어티는 메탄 티오설포네이트 및 디티오카보메톡시이다. 추가의 구현예에서, 활성화된 이황화물은 치환되거나 치환되지 않은 디티오피리딜, 치환되거나 치환되지 않은 디티오벤조티아졸릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 디티오테트라졸릴이다. 바람직한 활성화된 이황화물은 2-디티오피리딜, 2-디티오-3-니트로피리딜, 2-디티오-5-니트로피리딜, 2-디티오벤조티아졸릴, N-(C1-C12 알킬)-2-디티오피리딜, 2-디티오피리딜-N-옥시드 또는 2-디티오-1-메틸-1H-테트라졸릴이다.

[0576] 일부 구현예에서, 활성화된 이황화물 모이어티는 화학식 $-S-S(O)_n-R_1$을 가지며,

[0577] n은 0, 1 또는 2이며;

[0578] R_1은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭, 치환되거나 치환되지 않은 지방족 또는 $-C(O)O-R_2$로부터 선택되며, R_2는 치환되거나 치환되지 않은 지방족이다.

[0579] 또 다른 구현예에서, 활성화된 이황화물 모이어티는 화학식 $-S-S(O)_2-$치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{12}알킬 또는 -S-S-C(O)O-치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{12}알킬을 갖는다. 특정 구현예에서, 활성화된 이황화물 모이어티는 메탄 티오설포네이트 및 디티오카보메톡시를 포함한다. 추가의 구현예에서, 활성화된 이황화물은 치환되거나 치환되지 않은 디티오피리딜, 치환되거나 치환되지 않은 디티오벤조티아졸릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 디티오테트라졸릴일 수 있다. 활성화된 이황화물의 추가의 예는 2-디티오피리딜, 2-디티오-3-니트로피리딜, 2-디티오-5-니트로피리딜, 2-디티오벤조티아졸릴, N-(C_1-C_{12}알킬)-2-디티오피리딜, 2-디티오피리딜-N-옥사이드 및 2-디티오-1-메틸-1*H*-테트라졸릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

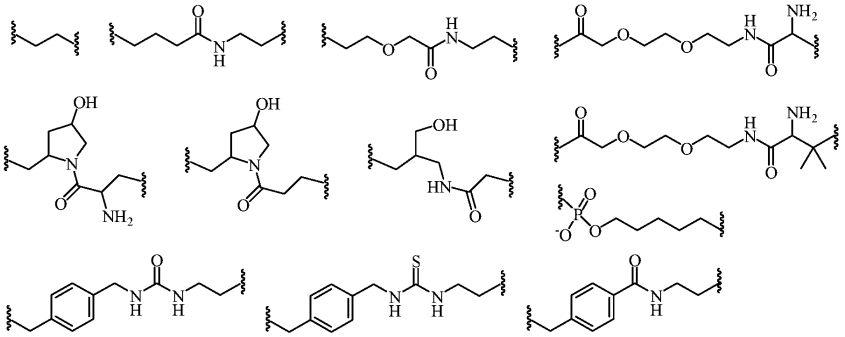
[0580] 일부 구현예에서, 2가 연결기는 치환되거나 치환되지 않은 2가 지방족 기이다. 또 다른 구현예에서, 2가 연결기는 화학식 $-Q_1-G-Q_2-$를 가지며,

[0581] Q_1 및 Q_2는 독립적으로 부재이거나 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{12}알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 알크아릴렌 또는 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$로부터 선택되며,

[0582] 각 m 및 p는 독립적으로 1 내지 약 10의 정수이며;

[0583] G는 -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH-, -NH-C(S)-NH-, -NH-O-, NH-C(O)-O- 또는 $-O-CH_2-C(O)-NH-$이다.

[0584] 2가 연결기의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0585] 

[0586] 특정 구현예에서, 화합물은 이의 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제7,713,944호에 기재된 이황화 결합에 의해 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 올리고뉴클레오티드는 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제7,713,944호에 기재된 활성화된 이황화물을 포함한다.

[0587] 특정 구현예에서, 직접적으로든지 또는 본원에 기재된 컨쥬게이트 링커에 의해서든지 이황화 결합에 의해 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 상기 화합물 중 임의의 것은 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티의 시스테인, 페니실라민, 호모시스테인, 머캅토프로피온산 또는 β-머캅토-β,β,-사이클로펜타메틸렌 프로피온산 모이어티와 올리고뉴클레오티드 또는 컨쥬게이트 링커 사이에 이황화 결합을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 이황화 결합에 의해 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티에 직접 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 이황화 결합에 의해 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티에 직접 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 이황화 결합은 올리고뉴클레오티드와 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티의 시스테인, 페니실라민, 호모시스테인, 머캅토프로피온산 또는 β-머캅토-β,β,-사이클로펜타메틸렌 프로피온산 모이어티 사이에 존재한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, 이황화 결합은 컨쥬게이트 링커와 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 연결시키며, 올리고뉴클레오티드는 컨쥬게이트 링커에 부착된다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드, 컨쥬게이트 링커 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티를 포함하며, 이황화 결합은 컨쥬게이트 링커를 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티의 시스테인, 페니실라민, 호모시스테인, 머캅토프로피온산 또는 β-머캅토-β,β,-사이클로펜타메틸렌 프로피온산 모이어티에 연결시키며, 올리고뉴클레오티드는 컨쥬게이트 링커에 부착된다. 특정 구현예에서, 시스테인, 페니실라민, 호모시스테인, 머캅토프로피온산 또는 β-머캅토-β,β,-사이클로펜타메틸렌 프로피온산 모이어티는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티의 N-말단, C-말단, 측쇄 또는 내부 아미노산 위치에 존재한다.

[0588] *6. 특정 효소 절단 가능한 결합*

[0589] 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 링커에 의해 GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티에 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 컨쥬게이트 링커는 효소 절단 가능한 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, GLP-1 수용체 리간드 컨쥬게이트 모이어티는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트 모이어티이다. 특정 구현예에서, 효소 절단 가능한 모이어티는 펩티드, 예를 들어, 디펩티드이다.

[0590] 프로드러그를 활성화시키는 데 사용하기 위한 해당 분야에 알려져 있는 효소를 사용하여 특정 구현예에 제공되는 효소 절단 가능한 모이어티를 절단할 수 있다. 특정 구현예에서, 효소 절단 가능한 모이어티는 DT 디아포라제(diaphorase), 플라스민, 카복시펩티다제 G2, 티미딘 키나제(바이러스), 시토신 데아미나제, 글루코스 옥시다

제, 잔틴 옥시다제, 카복시펩티다제 A, α-갈락토시다제, β-글루코시다제, 아조리덕타제(azoreductase), γ-글루타밀트랜스퍼라제, β-글루쿠로니다제, β-락타마제, 알칼리성 포스파타제, 아미노펩티다제, 페니실린 아미다제 또는 니트로리덕타제(nitroreductase)에 의해 절단될 수 있다.

[0591] 특정 구현예에서, 효소 절단 가능한 모이어티는 프로테아제 또는 펩티다제에 의해 절단 가능하다. 특정 구현예에서, 효소 절단 가능한 모이어티는 가스트릭신(gastricsin), 메맙신(memapsin)-2, 키모신(chymosin), 레닌(renin), 레닌-2, 카텝신(cathepsin) D, 카텝신 E, 페니실로펩신(penicillopepsin), 리조푸스펩신(rhizopuspepsin), 무코르펩신(mucorpepsin), 배리어펩신(barrierpepsin), 아스페르길로펩신(aspergillopepsin) I, 엔도티아펩신(endothiapepsin), 사카로펩신(saccharopepsin), 피텝신(phytepsin), 플라스멥신(plasmepsin)-1, 플라스멥신-2, 얍신(yapsin)-1, 얍신-2, 네펜테신(nepenthesin), 메맙신-1, 납신(napsin) A, HIV-1 레트로펩신(retropepsin), HIV-2 레트로펩신, 유인원 면역결핍 바이러스 레트로펩신, 말과 감염성 빈혈 바이러스 레트로펩신, 고양이과 면역결핍 바이러스 레트로펩신, 쥣과 백혈병 바이러스-유형 레트로펩신, 메이슨-파이저(Mason-Pfizer) 백혈병 바이러스 레트로펩신, 인간 내인성 레트로바이러스 K 레트로펩신, 레트로펩신(인간 T-세포 백혈병 바이러스), 소 백혈병 바이러스 레트로펩신, 라우스 육종 바이러스 레트로펩신, 사이탈리도글루타믹(scytalidoglutamic) 펩티다제, 아스페르길로글루타믹(aspergilloglutamic) 펩티다제, 테르몹신(thermopsin), 신호 펩티다제 II, 스푸마펩신(spumapepsin), 4형 프레필린(prepilin) 펩티다제 1, 옴프틴(omptin), 플라스미노겐 활성화제 Pla, 파파인, 키모파파인, 카리카인(caricain), 글리실 엔도펩티다제, 스템 브로멜라인(stem bromelain), 피카인(ficain), 액티니다인(actinidain), 카텝신(cathepsin) V, 비그나인(vignain), 카텝신(cathepsin) X, 진지페인(zingipain), 카텝신 F, 아나나인(ananain), 과일 브로멜라인(fruit bromelain), 카텝신 L, 카텝신 L1(파시올라(Fasciola) 종), 카텝신 S, 카텝신 K, 카텝신 H, 알류레인(aleurain), 히스톨리사인(histolysain), 카텝신 B, 디펩티딜-펩티다제 I, 펩티다제 1(진드기), CPB 펩티다제, 크루지페인(cruzipain), V-캐쓰(cath) 펩티다제, 블레오마이신 하이드롤라제(동물), 블레오마이신 하이드롤라제(효모), 아미노펩티다제 C, CPC 펩티다제, 칼페인(calpain)-1, 칼페인-2, 칼페인-3, Tpr 펩티다제(포르피로모나스 진지발리스(Porphyromonas gingivalis)), 폴리오바이러스-유형 피코르나인(picornain) 3C, A형 간염 바이러스-유형 피코르나인 3C, 인간 리노바이러스 2-유형 피코르나인 3C, 구제역 바이러스 피코르나인 3C, 엔테로바이러스 피코르나인 2A, 리노바이러스 피코르나인 2A, 핵-봉입-a 펩티다제(nuclear-inclusion-a peptidase)(자두 곰병(plum pox virus)), 담배 에치 바이러스(tobacco etch virus) NIa 펩티다제, 아데나인(adenain), 감자 바이러스 Y-유형 헬퍼 성분 펩티다제, 신드비스(sindbis) 바이러스-유형 nsP2 펩티다제, 스트렙토페인(streptopain), 클로스트리페인(clostripain), 유비퀴티닐 하이드롤라제-L1, 유비퀴티닐 하이드롤라제-L3, 레구메인(legumain)(식물 베타 형), 레구메인, 동물-유형, 카스파제-1, 카스파제-3, 카스파제-7, 카스파제-6, 카스파제-8, 카스파제-9, 피로글루타밀-펩티다제 I(원핵생물), 피로글루타밀-펩티다제 I(척색동물), 쥣과 간염 코로나바이러스 파파인-유사 펩티다제 1, 유비퀴틴-특이적 펩티다제 5, 티모바이러스 펩티다제, 토끼 출혈성 질병 바이러스 3C-유사 펩티다제, 진지페인 RgpA, 진지페인 Kgp, 감마-글루타밀 하이드롤라제, 구제역 바이러스 L-펩티다제, 돼지 전염성 위장염 바이러스-유형 주요 펩티다제, 칼리시비린(calicivirin), 스타포페인(staphopain) A, Ulp1 펩티다제, 세파라제(separase)(효모-유형), YopJ 단백질, PfpI 펩티다제, 소르타제(sortase) A(스타필로코커스(Staphylococcus)-유형), 아미노펩티다제 N, 라이실 아미노펩티다제(박테리아), 아미노펩티다제 A, 류코트리엔 A4 하이드롤라제, 피로글루타밀-펩티다제 II, 시토졸 알라닐 아미노펩티다제, 시스티닐 아미노펩티다제, 아미노펩티다제 B, 아미노펩티다제 Ey, 안지오텐신-전환 효소 펩티다제 유닛 1, 펩티딜-디펩티다제 Acer, 안지오텐신-전환 효소 펩티다제 유닛 2, 안지오텐신-전환 효소-2, 티메트(thimet) 올리고펩티다제, 뉴로라이신(neurolysin), 사카로라이신(saccharolysin), 올리고펩티다제 A, 펩티딜-디펩티다제 Dcp, 미토콘드리아 중간체 펩티다제, 올리고펩티다제 F, 써모라이신(thermolysin), 비브리오라이신(vibriolysin), 슈도라이신(pseudolysin), 코코라이신(coccolysin), 아우레오라이신(aureolysin), 스테아로라이신(stearolysin), 마이코라이신(mycolysin), 스나파라이신(snapalysin), 레이슈마노라이신(leishmanolysin), 박테리아 콜라게나제 V, 박테리아 콜라게나제 G/A, 매트릭스 메탈로펩티다제-1, 매트릭스 메탈로펩티다제-8, 매트릭스 메탈로펩티다제-2, 매트릭스 메탈로펩티다제-9, 매트릭스 메탈로펩티다제-3, 매트릭스 메탈로펩티다제-10(호모 사피엔스(Homo sapiens)-유형), 매트릭스 메탈로펩티다제-11, 매트릭스 메탈로펩티다제-7, 매트릭스 메탈로펩티다제-12, 엔벨라이신(envelysin), 매트릭스 메탈로펩티다제-13, 막-유형 매트릭스 메탈로펩티다제-1, 막-유형 매트릭스 메탈로펩티다제-2, 매트릭스 메탈로펩티다제-20, 프라질라이신(fragilysin), 매트릭스 메탈로펩티다제-26, 세라라이신(serralysin), 아에루기노라이신(aeruginolysin), 가메토라이신(gametolysin), 아스타신(astacin), 메프린(meprin) 알파 서브유닛, 프로콜라겐 C-펩티다제, 코리오라이신(choriolysin) L, 코리오라이신 H, 플라바스타신(flavastacin), 피브롤라제(fibrolase), 자라라진(jararhagin), 아다마라이신(adamalysin), 아트로라이신

(atrolysin) A, 아트로라이신 B, 아트로라이신 C, 아트로라이신 E, 아트록사제(atroxase), 루셀라이신(russellysin), ADAM1 펩티다제, ADAM9 펩티다제, ADAM10 펩티다제, 쿠즈바니안(Kuzbanian) 펩티다제(비-포유류), ADAM12 펩티다제, ADAM17 펩티다제, ADAMTS4 펩티다제, ADAMTS1 펩티다제, ADAMTS5 펩티다제, ADAMTS13 펩티다제, 프로콜라겐 I N-펩티다제, 네프릴라이신(neprilysin), 엔도텔린-전환 효소 1, 올리고펩티다제 O1, 네프릴라이신-2, PHEX 펩티다제, 카복시펩티다제 A1, 카복시펩티다제 A2, 카복시펩티다제 B, 카복시펩티다제 N, 카복시펩티다제 E, 카복시펩티다제 M, 카복시펩티다제 T, 카복시펩티다제 B2, 카복시펩티다제 A3, 메탈로카복시펩티다제 D 펩티다제 유닛 1, 메탈로카복시펩티다제 D 펩티다제 유닛 2, 아연 D-Ala-D-Ala 카복시펩티다제(스트렙토마이세스(Streptomyces)-유형), vanY D-Ala-D-Ala 카복시펩티다제, vanX D-Ala-D-Ala 디펩티다제, 피트릴라이신(pitrilysin), 인슐라이신(insulysin), 미토콘드리아 프로세싱 펩티다제 베타-서브유닛, 나딜라이신(nardilysin), 류신 아미노펩티다제 3, 류실 아미노펩티다제(식물-유형), 아미노펩티다제 I, 아스파르틸 아미노펩티다제, 막 디펩티다제, 글루타메이트 카복시펩티다제, 펩티다제 T, 카복시펩티다제 Ss1, 베타-용해 메탈로펩티다제, 스타필로라이신(staphylolysin), 라이소스타핀(lysostaphin), 메티오닐 아미노펩티다제 1(에스케리키아(Escherichia)-유형), 메티오닐 아미노펩티다제 2, Xaa-Pro 디펩티다제(박테리아-유형), 아미노펩티다제 P(박테리아), 아미노펩티다제 P2, Xaa-Pro 디펩티다제(진핵생물), IgA1-특이적 메탈로펩티다제, 텐톡시라이신(tentoxilysin), 본톡시라이신(bontoxilysin), 아미노펩티다제 Y, 아미노펩티다제 Ap1, 아미노펩티다제 S(스트렙토마이세스-유형), 글루타메이트 카복시펩티다제 II, 카복시펩티다제 Taq, 탄저병 치사 인자, 듀테로라이신(deuterolysin), 펩티딜-Lys 메탈로펩티다제, FtsH 펩티다제, m-AAA 펩티다제, i-AAA 펩티다제, AtFtsH2 펩티다제, 파파라이신(pappalysin)-1, Ste24 펩티다제, 디펩티딜-펩티다제 III, 부위 2 펩티다제, 포자형성 인자 SpoIVFB, HybD 펩티다제, gpr 펩티다제, 키모트립신 A(소-유형), 그랜자임(granzyme) B(호모 사피엔스-유형), 인자 VII-활성화 펩티다제, 트립신(스트렙토마이세스 그리세우스(Streptomyces griseus)-유형), 하이포더민(hypodermin) C, 엘라스타제(elastase)-2, 카텝신(cathepsin) G, 마이엘로블라스틴(myeloblastin), 그랜자임 A, 그랜자임 M, 키마제(chymase)(호모 사피엔스-유형), 비만 세포 펩티다제 1(라투스(Rattus)-유형), 듀오데나제(duodenase), 트립타제 알파, 그랜자임 K, 비만 세포 펩티다제 5(마우스 넘버링), 트립신 1, 키모트립신 B, 엘라스타제-1, 췌장 엔도펩티다제 E, 췌장 엘라스타제 II, 엔테로펩티다제, 키모트립신 C, 프로스타신(prostasin), 칼리크레인(kallikrein) 1, 칼리크레인-관련 펩티다제 2, 칼리크레인-관련 펩티다제 3, 칼리크레인 1(무스 무스쿨러스(Mus musculus)), 칼리크레인 1-관련 펩티다제 b3, 칼리크레인 1-관련 펩티다제 c2(라투스 노르베지쿠스(Rattus norvegicus)), 칼리크레인 13(무스 무스쿨러스), 안크로드(ancrod), 보트롬빈(bothrombin), 보체 인자 D, 보체 성분 활성화된 C1r, 보체 성분 활성화된 C1s, 보체 인자 Bb, 만난-결합 렉틴-회합 세린 펩티다제 1, 보체 인자 I, 응고 인자 XIIa, 혈장 칼리크레인, 응고 인자 XIa, 응고 인자 IXa, 응고 인자 VIIa, 응고 인자 Xa, 트롬빈, 단백질 C(활성화), 응고 인자 C(리물러스(Limulus), 타키플레우스(Tachypleus)), 활성형, 응고 인자 B(리물러스, 타키플레우스), 활성형, 응고 효소(타키플레우스-유형), 아크로신(acrosin), 헵신(hepsin), 만난-결합 렉틴-회합 세린 펩티다제 2, 우로키나제-유형 플라스미노겐 활성화제, t-플라스미노겐 활성화제, 플라스민(plasmin), 칼리크레인-관련 펩티다제 6, 플라스미노겐 활성화제(데스모두스(Desmodus)-유형), 칼리크레인-관련 펩티다제 8, 칼리크레인-관련 펩티다제 4, 스트렙토그리신(streptogrisin) A, 스트렙토그리신 B, 스트렙토그리신 E, 알파-용해 엔도펩티다제, 글루타밀 펩티다제 I, DegP 펩티다제, HtrA2 펩티다제, 라이실 엔도펩티다제(박테리아), 칼리크레인-관련 펩티다제 7, 마트립타제(matriptase), 토가비린(togavirin), IgA1-특이적 세린 펩티다제(나이세리아(Neisseria)-유형), 플라비비린(flavivirin), 서브틸리신 칼스버그(subtilisin Carlsberg), 서브틸리신 렌투스(subtilisin lentus), 써미타제(thermitase), 서브틸리신 Ak1, 락토세핀(lactocepin) I, C5a 펩티다제, 덴틸리신(dentilisin), 서브틸리신 BPN', 서브틸리신 E, 아쿠아라이신(aqualysin) 1, 세레비신(cerevisin), 오리진(oryzin), 엔도펩티다제 K, 써모마이콜린(thermomycolin), 부위-1 펩티다제, 켁신(kexin), 푸린(furin), PCSK1 펩티다제, PCSK2 펩티다제, PCSK4 펩티다제, PCSK6 펩티다제, PCSK5 펩티다제, PCSK7 펩티다제, 트리펩티딜-펩티다제 II, 쿠쿠미신(cucumisin), 프롤릴 올리고펩티다제, 디펩티딜-펩티다제 IV(진핵생물), 아실아미노아실-펩티다제, 섬유아세포 활성화 단백질 알파 서브유닛, 올리고펩티다제 B, 카복시펩티다제 Y, 세린 카복시펩티다제 A, 세린 카복시펩티다제 C, 세린 카복시펩티다제 D, kex 카복시펩티다제, D-Ala-D-Ala 카복시펩티다제 A, K15-유형 DD-트랜스펩티다제, D-Ala-D-Ala 카복시펩티다제 B, 아미노펩티다제 DmpB, D-Ala-D-Ala 펩티다제 C, 펩티다제 Clp(1형), Xaa-Pro 디펩티딜-펩티다제, Lon-A 펩티다제, PIM1 펩티다제, 어셈블린(assemblin), 사이토메갈로바이러스 어셈블린, 헤르페스바이러스 8-형 어셈블린, 억제제 LexA, UmuD 단백질, 신호 펩티다제 I, 미토콘드리아 내막 펩티다제 1, 신호 펩티다제 SipS, 시그널라제(signalase)(동물) 21 kDa 성분, 리소좀 Pro-Xaa 카복시펩티다제, 디펩티딜-펩티다제 II, 헤파시비린(hepacivirin), 포티바이러스(potyvirus) P1 펩티다제, 페스티바이러스(pestivirus) NS3 폴리단백질 펩티다제, 말과 동맥염 바이러스 세린 펩티다제, 프롤릴 아미노펩티다제, C-말단 프로세싱 펩티다제-1, C-말단 프로세싱

펩티다제-2, 트리콘(tricorn) 코어 펩티다제(고세균), 신호 펩티드 펩티다제 A, 감염성 췌장 괴사 비르나바이러스(birnavirus) Vp4 펩티다제, 디펩티다제 E, 세돌리신(sedolisin), 세돌리신-B, 트리펩티딜-펩티다제 I, 쿠마몰리신(kumamolisin), 피사롤리신(physarolisin), SpoIVB 펩티다제, 아키언(archaean) 프로테아좀, 베타 성분, 박테리아 프로테아좀, 베타 성분, HslUV 펩티다제의 HslV 성분, 구성성 프로테아좀 촉매 서브유닛 1, 구성성 프로테아좀 촉매 서브유닛 2, 구성성 프로테아좀 촉매 서브유닛 3, 감마-글루타밀트랜스퍼라제 1(박테리아-유형), 무레인(murein) 테트라펩티다제 LD-카복시펩티다제(에스케리키아-유형), PepA 아미노펩티다제, 프레세닐린(presenilin) 1, 폴리포로펩신(polyporopepsin), 칸디트롭신(canditropsin), 칸디다펩신(candidapepsin) SAP2, 카스파제-2, 카스파제 DRONC(드로소필라 멜라노개스터(Drosophila melanogaster))-유형 펩티다제, 유비퀴틴-특이적 펩티다제 7, 인간 코로나바이러스 229E 주요 펩티다제, SARS 코로나바이러스 피코르나인 3C-유사 펩티다제, AvrPphB 펩티다제, 소르타제(sortase) B, 호냉 알칼리성 메탈로펩티다제(슈도모나스 종), 아큐톨라이신(acutolysin) A, 아미노펩티다제 S(스타필로코커스-유형), 카복시펩티다제 Pfu, 이소아스파르틸 디펩티다제(메탈로-유형), D-아미노펩티다제 DppA 및 무레인 엔도펩티다제로부터 선택되는 프로테아제 또는 펩티다제에 의해 절단 가능하다. 특정 구현예에서, 효소 절단 가능한 모이어티는 카텝신 프로테아제 또는 펩티다제에 의해 절단 가능하다.

[0592] *약학적 조성물을 제형화시키기 위한 조성물 및 방법*

[0593] 본원에 기재된 화합물은 약학적 조성물 또는 제형의 제조를 위하여 약학적으로 허용되는 활성 또는 비활성 물질과 혼합될 수 있다. 약학적 조성물의 제형화를 위한 조성물 및 방법은 투여 경로, 질병의 정도 또는 투여될 용량을 포함하나 이들에 제한되지는 않는 다수의 기준에 의존적이다.

[0594] 특정 구현예는 하나 이상의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 멸균 염수 용액 및 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 이러한 약학적 조성물은 멸균 염수 용액 및 하나 이상의 화합물로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균 염수는 약학적 등급 염수이다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 및 멸균수를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 하나의 화합물 및 멸균수로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균수는 약학적 등급의 물이다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 및 인산염-완충 염수(PBS)를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 및 멸균 PBS로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균 PBS는 약학적 등급 PBS이다.

[0595] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 이러한 에스테르의 염 또는 인간을 포함하는 동물로의 투여 시에 (직접적으로 또는 간접적으로) 생물학적 활성 대사산물 또는 그의 잔류물을 제공할 수 있는 임의의 다른 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예는 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그, 이러한 프로드러그의 약학적으로 허용되는 염 및 다른 생물학적 등가물에 관한 것이다. 적합한 약학적으로 허용되는 염은 나트륨 및 칼륨 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0596] *비제한적인 개시 및 참조에 의한 포함*

[0597] 본원에 기재된 특정 화합물, 조성물 및 방법이 특정 구현예에 따라 상세하게 기재되었으나, 하기 실시예는 본원에 기재된 화합물을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 이를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0598] 과학 문헌, 특허 공보, GenBank 수탁 번호 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 본원에 인용된 참고문헌 각각은 이의 전체내용이 참조로서 포함된다.

[0599] 본 출원에 수반되는 서열 목록은 각각의 서열을 필요에 따라 "RNA" 또는 "DNA"로 확인하나, 실제로는 이들 서열은 화학적 변형의 임의의 조합으로 변형될 수 있다. 해당 분야의 숙련자는 변형된 올리고뉴클레오티드를 기재하기 위해 "RNA" 또는 "DNA"와 같은 이러한 표기가 특정 예에서 임의적이라는 것을 용이하게 인지할 것이다. 예를 들어, 2'-OH 당 모이어티 및 티민 염기를 포함하는 뉴클레오시드를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 변형된 당을 갖는 DNA(DNA의 하나의 2'-H 대신에 2'-OH) 또는 변형된 염기를 갖는 RNA(RNA의 우라실 대신에 티민(메틸화된 우라실))로 기재될 수 있다. 따라서, 서열 목록 내의 핵산 서열을 포함하나 이에 제한되지는 않는 본원에 제공된 핵산 서열은 변형된 핵염기를 갖는 이러한 핵산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 천연 또는 변형된 RNA 및/또는 DNA의 임의의 조합을 함유하는 핵산을 포함하는 것으로 의도된다. 추가 예로서 및 비제한적으로, 핵염기 서열 "ATCGATCG"를 갖는 올리고머 화합물은 변형되든지 변형되지 않든지 RNA 염기를 포함하는 이러한 화합물, 예를 들어, 서열 "AUCGAUCG"를 갖는 화합물 및 일부 DNA 염기 및 일부 RNA 염기, 예를 들어, "AUCGATCG"를 갖

는 화합물, 및 다른 변형된 핵염기, 예를 들어, "ATmCGAUCG"를 갖는 올리고머 화합물로서, mC가 5'-위치에 메틸기를 포함하는 시토신 염기를 나타내는 올리고머 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 이러한 핵염기 서열을 갖는 임의의 올리고머 화합물을 포함한다.

[0600] 본원에 기재된 화합물은 예를 들어, 당 아노머에 대하여 α 또는 β로서, 또는 예를 들어, 아미노산 등에 대하여 (D) 또는 (L)로서 (R) 또는 (S)를 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 이들의 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 이러한 모든 가능한 이성질체가 본원에 제공되는 화합물에 포함된다. 이와 같이, 모든 시스- 및 트랜스-이성질체 및 토토머 형태도 또한 포함된다. 본원에 기재된 화합물은 키랄적으로 순수하거나 농축된 혼합물 및 라세미 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 복수의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 갖는 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합의 키랄성이 제어되거나 무작위인 이러한 화합물을 포함한다.

[0601] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 올리고머 화합물을 포함하는 임의의 화합물은 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

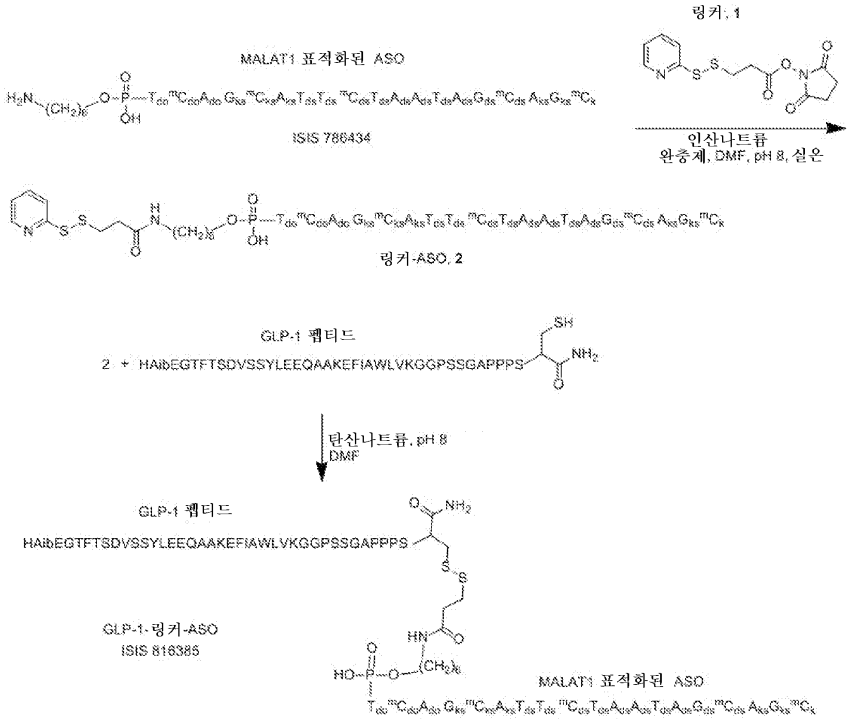
[0602] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 원자가 표기된 원소의 비-방사성 동위원소 또는 방사성 동위원소로 대체된 변이를 포함한다. 예를 들어, 수소 원자를 포함하는 본원의 화합물은 ^{1}H 수소 원자의 각각에 대하여 모든 가능한 중수소 치환을 포함한다. 본원의 화합물에 의해 포함된 동위원소 치환은 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: ^{1}H 대신에 ^{2}H 또는 ^{3}H, ^{12}C 대신에 ^{13}C 또는 ^{14}C, ^{14}N 대신에 ^{15}N, ^{16}O 대신에 ^{17}O 또는 ^{18}O, 및 ^{32}S 대신에 ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S 또는 ^{36}S.

[0603] **실시예**

[0604] **실시예 1: GLP-1 펩티드와 컨쥬게이트되는 MALAT1에 표적화된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)의 제조**

[0605] 3-머캅토프로피오네이트 링커를 통하여 컨쥬게이트되는 5' 위치에 GLP-1을 포함하는 컨쥬게이트되는 변형된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법

[0606] 달리 언급되지 않는 한, 올리고머 화합물의 합성을 위해 사용되는 모든 시약 및 용액은 상업적 공급처로부터 구매한다. 표준 포스포르아미디트 빌딩 블록 및 고체 지지체는 예를 들어, T, A, G 및 mC 잔기를 포함하는 뉴클레오시드 잔기의 혼입을 위해 사용된다. 무수 아세토니트릴 중 0.1 M 포스포르아미디트 용액을 2'-데옥시리보뉴클레오시드, cEt BNA 뉴클레오시드 및 적합하게 보호된 6-아미노-헥산올을 위해 사용하였다.



[0607]

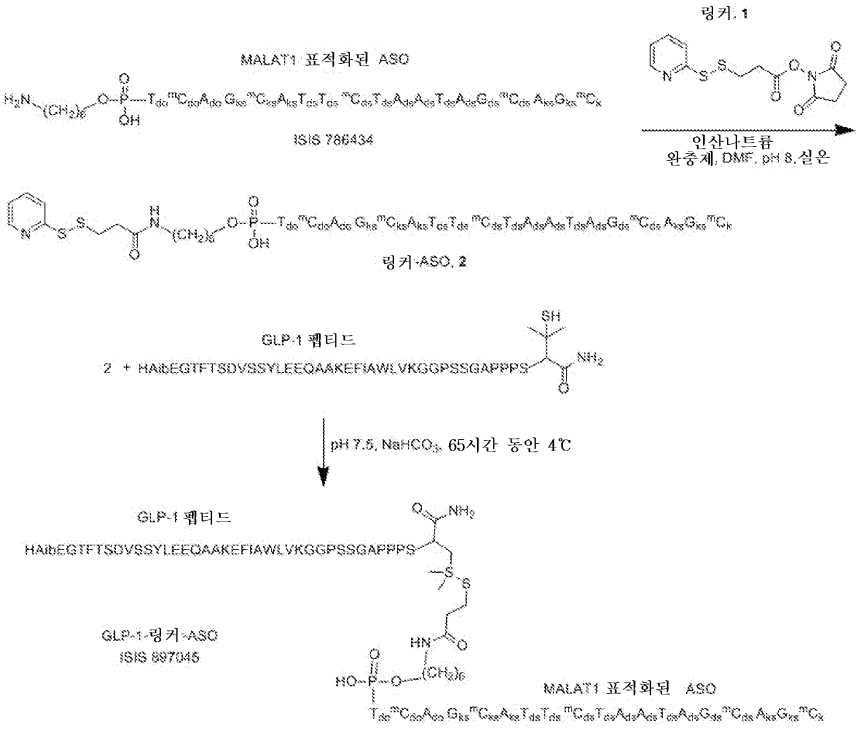
[0608] 5'-헥실아미노 변형된 올리고뉴클레오티드(ISIS 786434)(핵염기 서열: TCAGCATTCTAATAGCAGC)(SEQ ID NO: 58)를

표준 고체상 올리고뉴클레오티드 절차를 사용하여 합성하고 정제하였다. 변형된 올리고뉴클레오티드의 5' 말단은 헥사메틸렌 링커 및 말단 아민을 포함한다. 화합물 1(3-(2-피리딜디티오 프로피온산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르))을 켐-임펙스(Chem-Impex)(카탈로그 번호 11566)로부터 수득하였다. 변형된 올리고뉴클레오티드(약 6 μmol)를 125 ㎖ 인산나트륨 완충제, pH 8에 용해시키고, 12 μmol의 화합물 1을 DMF에 용해시켰다. 화합물 1의 용액을 변형된 올리고뉴클레오티드 용액에 적가하고, 실온에서 반응되게 하였다. 2 내지 3시간 후에 반응을 완료하고, 완충제 A 100 mM NH_4OAc/30% ACN/H_2O 및 완충제 B 100 mM NH_4OAc/30% ACN/H_2O + 1.5M NaBr을 사용하여 소스(source) 30Q 수지 상에서 HPLC에 의해 산물 2를 정제하고, 역상 컬럼 상에서 HPLC에 의해 탈염시켰다. 산물 분획을 농축시키고, -20℃에 보관하였다.

[0609] 화합물 2를 GLP-1 펩티드 HisAibGluGlyThrPheThrSerAspValSerSerTyrLeuGluGluGlnAlaAlaLysGluPheIleAlaTrpLeuValLysGlyGlyProSerSerAla ProProProSerCys-NH_2(SEQ ID NO: 22)와의 반응을 위한 출발 물질로서 사용하였으며, 이를 표준 고체상 펩티드 합성을 통해 합성하였다. Aib는 2-아미노이소부티르산이다. 화합물 2를 탈기된 물에 용해시키고, 0.1 M $NaHCO_3$를 첨가하여, pH를 약 8.0으로 조정하였다. GLP-1 펩티드를 50/50 0.1 M $NaHCO_3$(pH 8):DMF(디메틸포름아미드)에 용해시켰다. 펩티드 용액을 5분 간격으로 조금씩(매회 총 부피의 30%) 화합물 2에 첨가하였다. 약 1시간 후에, 반응 혼합물을 물(반응 용액 부피의 5배 V/V)로 희석하고, 산물을 완충제 A 100 mM NH_4OAc/30% ACN/H_2O 및 완충제 B 100 mM NH_4OAc/30% ACN/H_2O + 1.5M NaBr을 사용하여 소스 30Q 수지 상에서 HPLC에 의해 정제하였다. 역상 컬럼 상에서 HPLC에 의해 산물 분획을 탈염시켜, ISIS 816385를 제공하였다.

[0610] **실시예 2: GLP-1 펩티드와 컨쥬게이트되는 MALAT1에 표적화된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)의 제조**

[0611] 3-머캅토프로피오네이트 링커를 통하여 C-말단 페니실라민에 컨쥬게이트되는 5' 위치에 GLP-1을 포함하는 컨쥬게이트되는 변형된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법



[0612]

[0613] 화합물 2를 실시예 1에서와 같이 합성하고, GLP-1 펩티드: HisAibGluGlyThrPheThrSerAspValSerSerTyrLeuGluGluGlnAlaAlaLysGluPheIleAlaTrpLeuValLysGlyGlyProSerSerAla ProProProSerPen-NH_2(SEQ ID NO: 23)와의 반응을 위한 출발 물질로서 사용하였으며, 이를 표준 고체상 펩티드 합성을 통해 합성하였다. Aib는 2-아미노이소부티르산이며, Pen은 페니실라민이다. 화합물 2를 탈기된 물에 용해시키고, 0.1 M $NaHCO_3$를 첨가하여, pH를 약 8.0으로 조정하였다. GLP-1 펩티드를 탈기된 물에 용해시켰다. 화합물 2의 용액 및 펩티드 용액을 온건하게 와류시키면서 혼합하고, pH를 점검하였다. 0.1 M $NaHCO_3$를 첨가하여,

pH를 약 7.5로 조정하였다. 약 2시간 후에, 추가의 펩티드를 첨가하고, $NaHCO_3$를 첨가하여 pH를 상향 조정하였다. 반응물을 약 65시간 동안 4℃로 옮기고, 산물을 실시예 1에 기재된 바와 같이 HPLC에 의해 정제하였다.

[0614] **실시예 3: GLP-1 펩티드와 컨쥬게이트되는 FOXO1에 표적화된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)의 제조**

[0615] 3-머캅토프로피오네이트 링커를 통하여 컨쥬게이트되는 5' 위치에 GLP-1을 포함하는 컨쥬게이트되는 변형된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법.

[0616] ION 913193, FOXO1에 표적화된, 5'-GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 ASO를 화학적 변형: Tdo mCdo Ado Tks mCks Tds Tds mCds Tds Tds Ads Ads Ads Aks Tes Aks mCes mCks mCk(k = cEt; d = 2'-데옥시; e = 2'-MOE; mC = 5-메틸시토신; o = 포스포디에스테르; 및 s = 포스포로티오에이트)를 갖는 5'-헥실아미노 변형된 올리고뉴클레오티드(ION 913192)(핵염기 서열: TCATCTTCTTAAAATACCC)(SEQ ID NO: 59)로 시작하여 실시예 1의 절차에 따라 제조하였다.

[0617] ION 913195, FOXO1과 불일치된 핵염기 서열을 갖는 대조군 5'-GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 ASO를 화학적 변형: Tdo mCdo Ado Gks Gks mCks mCds Ads Ads Tds Ads mCds Gds mCds mCds Gds Tks mCks Ak(k = cEt; d = 2'-데옥시; e = 2'-MOE; mC = 5-메틸시토신; o = 포스포디에스테르; 및 s = 포스포로티오에이트)를 갖는 5'-헥실아미노 변형된 올리고뉴클레오티드(ION 913194)(핵염기 서열: TCAGGCCAATACGCCGTCA)(SEQ ID NO: 60)로 시작하여 실시예 1의 절차에 따라 제조하였다.

[0618] **실시예 4: GLP-1 펩티드와 컨쥬게이트되는 인슐린에 표적화된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)의 제조**

[0619] 머캅토프로피오네이트 링커를 통하여 컨쥬게이트되는 5' 위치에 GLP-1을 포함하는 컨쥬게이트되는 변형된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법.

[0620] ION 919553, 인슐린에 표적화된 5'-GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 ASO를 화학적 변형: Tdo mCdo Ado Ges mCes mCes Aes Aes Gds Gds Tds mCds Tds Gds Ads Ads Gds Gds Tes mCes Aes mCes mCe(k = cEt; d = 2'-데옥시; e = 2'-MOE; mC = 5-메틸시토신; o = 포스포디에스테르; 및 s = 포스포로티오에이트)를 갖는 5'-헥실아미노 변형된 올리고뉴클레오티드(ION 919553)(핵염기 서열: TCAGCCAAGGTCTGAAGGTCACC)(SEQ ID NO: 61)로 시작하여 실시예 1의 절차에 따라 제조하였다.

[0621] **실시예 5: GLP-1 펩티드와 컨쥬게이트되는 MALAT1에 표적화된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO) 듀플렉스의 제조**

[0622] 화학적 변형: Ges mCeo Tdo Gdo mCdo Tdo Ado Tdo Tdo Ado Gdo Ado Ado Tds Ges mCe(d = 2'-데옥시; e = 2'-MOE; mC = 5-메틸시토신; o = 포스포디에스테르; 및 s = 포스포로티오에이트)을 갖는 ION 951976(핵염기 서열: GCTGCTATTAGAATGC)(SEQ ID NO: 62)을 표준 고체상 올리고뉴클레오티드 절차를 사용하여 합성하고, 정제하였다. 실시예 1에 기재된 ISIS 816385를 ION 951976과 하이브리드화시켜, 2개의 올리고뉴클레오티드의 듀플렉스를 생성하였다.

[0623] **실시예 6: GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 ASO에 의한 생체 내에서의 췌장 베타 췌도 세포의 특이적 표적화**

[0624] <u>연구 1</u>

[0625] ASO로의 GLP-1 펩티드의 컨쥬게이션이 췌장으로의 ASO 전달을 증가시키는지를 결정하기 위하여, 음식물을 먹인 수컷 C57BL/6 마우스에 쥣과 MALAT1을 표적화하는 3-10-3 cEt ASO(ISIS 556089)(핵염기 서열: GCATTCTAATAGCAGC)(SEQ ID NO: 63) 또는 실시예 1에 기재된 GLP-1 컨쥬게이트된 MALAT1 ASO(ISIS 816385) 중 어느 하나의 2회의 정맥내 주사를 1.8. 0.6 또는 0.2 μmol/kg의 농도로 제공하였다. 조직을 최종 주사로부터 72시간 후에 수집하여, 화합물의 전달 및 효력을 평가하였다.

[0626] MALAT1 발현을 퀀티진(QuantiGene) ViewRNA 조직 검정(아피메트릭스(Affymetrix), 카탈로그 번호 QVT0011)을 사용하여 검출하였다. 종-특이적 MALAT1 프로브를 아피메트릭스(카탈로그 번호 VB-11110-01/마우스; VF1-13963/원숭이)로부터 구입하였다. 약술하면, 마우스 조직을 10% 중성-완충된 포르말린에서 고정하고, 파라핀 내로 포매시키고, 4-㎜ 절편으로 절편화시켰다. 파라핀 제거 후에, 조직 슬라이드를 아피메트릭스 전처리 용액에서 10 내지 30분 동안 끓인 다음, 조직에 따라 10 내지 40분 동안 40℃에서 프로테아제로 처리하였다. MALAT1 RNA 프로브를 1:40 희석으로 사용하고, 40℃에서 120분 동안 시료와 인큐베이션시켰다. 세척 후에, MALAT1 RNA/프로브 복합체를 40℃에서 각각 25, 15 및 15분 동안 사전증폭제, 증폭제 및 AP-올리고뉴클레오티드와 하이브리드화시켰다. PBS에서의 세척에 의한 유리 AP 올리고뉴클레오티드의 제거 후에, 슬라이드를 실온에서 30분 동안 패스트

레드(Fast Red) 기질과 인큐베이션시켰다. 조직 이미지를 아페리오(Aperio) 스캐너를 사용하여 획득하였다. 문헌[Hung et al., 2013 *Nuc Acid Ther.* 369-78].

[0627] 동소 하이드리드화 분석에 의해, GLP-1 펩티드 컨쥬게이션이 췌장의 베타 췌도 세포에서 MALAT1 염색을 감소시키지만, 선방 세포에서는 그렇지 않은 것이 나타났다. 췌장 절편의 ASO 염색에 의해, GLP-1 컨쥬게이트가 조직으로의 ASO 전달을 증가시킴으로써 효력을 개선시키는 것이 입증되었다. GLP-1 컨쥬게이트된 MALAT1 ASO(ISIS 816385)로 처리된 마우스는 췌장 베타 췌도 세포에서 감소된 MALAT1 발현을 나타내었지만, 컨쥬게이트되지 않은 MALAT1 ASO(ISIS 556089)로 처리된 마우스는 그렇지 않았다. 다양한 용량의 ISIS 816385로 처리된 마우스는 췌장 베타 췌도 세포에서 감소된 MALAT1 발현을 나타내었다. GLP-1 컨쥬게이트된 MALAT1 ASO(ISIS 816385)로 처리된 마우스는 췌장 베타 췌도 세포에서 ASO 축적을 나타내었으나, 컨쥬게이트되지 않은 MALAT1 ASO(ISIS 556089)로 처리된 마우스는 그렇지 않았다. GLP-1 컨쥬게이트된 MALAT1 ASO(ISIS 816385)는 처리된 마우스의 췌장 베타 췌도 세포에서 용량 의존적 방식으로 축적되었다.

[0628] **연구 2**

[0629] 췌장 MALAT1 발현에 대한 실시예 1에 기재된 GLP-1 컨쥬게이트된 MALAT1 ASO(ISIS 816385)의 용량 반응을 결정하기 위하여, 음식물을 먹인 수컷 C57BL/6 마우스에게 ISIS 816385 또는 상기 기재된 컨쥬게이트되지 않은 MALAT1 ASO(ISIS 556089)의 단일의 정맥내 주사를 0.2, 0.06 및 0.02 μmol/kg의 농도로 제공하였다.

[0630] MALAT1 발현을 상기 기재된 퀀티진 ViewRNA 조직 검정을 사용하여 검출하였다.

[0631] 동소 하이드리드화 분석에 의해, GLP-1 펩티드 컨쥬게이션이 0.2 μmol/kg 용량 및 0.06 μmol/kg 용량에서 췌장의 베타 췌도 세포 내의 MALAT1 염색을 감소시키는 것이 나타났다. 임의의 용량에 있어서 ISIS 816385 또는 ISIS 556089의 관찰 가능한 효과가 간에서 관찰되지 않았다.

[0632] **실시예 7: 인간 GLP-1 수용체를 과발현하는 HEK293 세포에서 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용한 MALAT1 및 FOXO1의 안티센스 억제**

[0633] MALAT1 및 FOXO1을 표적으로 하도록 설계된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 글루카곤 유사 펩티드 1 수용체 펩티드 효능제(GLP-1 펩티드)에 컨쥬게이트시키고, 인간 GLP-1 수용체의 안정한 구성성 발현을 갖는 HEK293 세포주(hGLP1R-HEK)를 사용하여 인간 표적 유전자 발현에서의 이들의 영향에 대하여 시험하였다.

[0634] Flp-IN™ 293 세포에서 hGLP1R을 발현시킴으로써 hGLP1R-HEK 세포주를 생성하였다. 배양된 hGLP1R-HEK 세포를 96 웰 플레이트에 웰마다 30,000개 세포의 밀도로 씨딩하고, 대략 24시간 동안 염수, 상기 기재된 MALAT1에 표적화된 100 nM 또는 10 μM의 컨쥬게이트되지 않은 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드 ISIS 556089 또는 FOXO1에 표적화된 ISIS 776102(핵염기 서열: TCTTCTTAAAATACCC)(SEQ ID NO: 64), 또는 상응하는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드(상기 기재된 MALAT1에 표적화된 ISIS 816385 또는 상기 기재된 FOXO1에 표적화된 ION 913193)로 처리하였다. 처리 기간 후에, 세포를 수집하고, mRNA를 분리하고, 나노드롭 UV-Vis 분광광도계에 의해 측정되는 바와 같은 전체 RNA 함량으로 조정하였다. MALAT1 또는 FOXO1 mRNA 수준을 정량적 리얼-타임(real-time) PCR에 의해 측정하고, 동일한 시료에서 하우스 키핑 유전자(RPLP0)의 mRNA 수준에 대해 정규화시켰다. 유전자 발현 검정 HS00273907을 사용하여 인간 MALAT1 mRNA 수준을 측정하고, 검정 Hs01054576(어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems))을 사용하여 FOXO1 mRNA 수준을 측정하였다. 정방향 서열 CCATTCTATCATCAACGGGTACAA(SEQ ID NO: 66), 역방향 서열 AGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC(SEQ ID NO: 67)를 사용하는 프라이머 프로브 세트를 사용하여 하우스 키핑 유전자 RPLP0의 mRNA 수준을 측정하였다.

[0635] 데이터는 처리되지 않은 대조군 세포에 비한 MALAT1 또는 FOXO1 mRNA의 억제 백분율로서 제시되어 있다. 백색 기호는 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드로의 처리를 나타내는 한편, 흑색 기호는 GLP-1 펩티드에 컨쥬게이트된 안티센스 뉴클레오티드로의 처리를 나타낸다. 도 1에 예시된 바와 같이, hGLP1R-HEK 세포주에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드에 비하여 GLP-1 펩티드에 컨쥬게이트되는 경우, MALAT1 또는 FOXO1 mRNA를 더욱 강력하게 억제하였다.

[0636] **실시예 8: 야생형 및 인간 GPR40 또는 GLP-1 수용체를 과발현하는 HEK293 세포에서의 컨쥬게이트되지 않은 모체 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드로의 처리 후의 MALAT1의 용량 의존적 안티센스 억제**

[0637] 실시예 7로부터의 MALAT1 안티센스 올리고뉴클레오티드를 야생형, hGPR40 및 hGLP1R-HEK 세포에서 다양한 농도로 추가로 시험하였다.

[0638] 배양된 hGLP1R-HEK, 야생형 HEK293(WT HEK293) 세포 또는 hGPR40 수용체를 발현하는 세포를 96 웰 플레이트에 웰마다 30,000개 세포의 밀도로 씨딩하고, 대략 24시간 동안 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 또는 30 μM의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 표 2에 나타낸 바와 같은 농도로 처리하였다. 처리 기간 후에, 세포를 수집하고, mRNA를 분리하고, MALAT1 mRNA 수준을 본원(실시예 7)에 기재된 바와 같은 프라이머 프로브 세트를 사용한 정량적 리얼-타임 PCR에 의해 측정하였다. 데이터는 하우스 키핑 유전자(RPLP0)에 비하여 정규화된 MALAT1 mRNA 수준으로 제시되어 있다. 백색 기호는 MALAT1을 표적으로 하는 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드(ISIS 556089)로의 처리를 나타내는 한편, 흑색 기호는 GLP-1 펩티드에 컨쥬게이트된 동일한 안티센스 뉴클레오티드(ISIS 816385)로의 처리를 나타낸다.

[0639] 각 올리고뉴클레오티드의 반수 최대 억제 농도(IC50)는 하기 표에 제시되어 있다.

표 1

[0640]

처리	hGLP1R-HEK 세포	WT HEK293 세포
ISIS 556089	IC50 = 0.87 μM	IC50 = 0.74 μM
ISIS 816385	IC50 = 0.02 μM	IC50 = 2.21 μM

[0641] 안티센스 올리고뉴클레오티드는 hGLP1R-HEK 세포주(도 2a)에서 GLP-1 펩티드 효능제에 컨쥬게이트되는 경우 MALAT1 유전자 발현을 40배 더 강력하게 억제하였지만, WT HEK293(도 2b) 또는 hGPR40-HEK 세포주(도 2c)에서는 그렇지 않았다.

[0642] **실시예 9: 컨쥬게이트되지 않은 모체 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트되는 안티센스 올리고뉴클레오티드로의 처리 후의 마우스 일차 랑게르한스섬에서의 MALAT1 및 FOXO1의 안티센스 억제**

[0643] MALAT1 및 FOXO1을 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 마우스 일차 랑게르한스섬에서 유전자 발현을 감소시키는 능력에 대하여 추가로 시험하였다.

[0644] 방혈된 12 내지 15주령 암컷 C57BL/6Crl 마우스로부터 수집된 췌장으로부터의 콜라게나제 분해에 의해 췌도를 분리하였다. 사용할 때까지 췌도를 조직 배양에서 유지하였다. 췌도를 낮은 세포외 칼슘 농도를 함유하는 배지에서 진탕시킴으로써 단일의 세포로 분리하였다. 10 내지 20개의 온전한 또는 분리된 췌도를 플라스틱 페트리 디쉬(Petri Dish)에 플레이팅하고, 대략 24시간 동안 10 μM의 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리하였다. 처리 기간 후에, 세포를 수집하고, RNA를 분리하고, 리보그린(RIBOGREEN)®에 의해 측정되는 바와 같은 전체 RNA 함량으로 조정하였다. MALAT1 또는 FOXO1 mRNA 수준을 정량적 리얼-타임 PCR에 의해 측정하였다. 마우스 Malat1 mRNA 수준을 어플라이드 바이오시스템즈로부터의 유전자 발현 검정 Mm01227912_s1을 사용하여 측정하는 한편, 마우스 FOXO1 mRNA 수준을 정방향 서열 CAGTCACATACGGCCAATCC(SEQ ID NO: 68), 역방향 서열 CGTAACTTGATTTGCTGTCCTGAA(SEQ ID NO: 69) 및 프로브 서열 TGAGCCCTTTGCCCCAGATGCCTAT(SEQ ID NO: 70)를 사용하는 프라이머 프로브 세트를 사용하여 측정하였다. 모든 데이터를 동일한 시료에서 하우스 키핑 유전자(RPLP0)의 mRNA 수준에 대해 정규화시키고, 정방향 서열 GAGGAATCAGATGAGGATATGGGA(SEQ ID NO: 71), 역방향 서열 AAGCAGGCTGACTTGGTTGC(SEQ ID NO: 72) 및 프로브 서열 TCGGTCTCTTCGACTAATCCCGCCAA(SEQ ID NO: 73)를 사용하는 프라이머 프로브 세트를 사용하여 측정하였다.

[0645] 데이터는 하우스 키핑 유전자(RPLP0)에 비한 MALAT1 또는 FOXO1 mRNA의 수준으로서 도 3에 제시되어 있다. 별표 기호는 처리 부재를 나타내며, 백색 원은 컨쥬게이트되지 않은 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드(MALAT1에 표적화된 ISIS 556089 또는 FOXO1에 표적화된 ISIS 776102)로의 처리를 나타내며, 백색 사각형은 GLP1 펩티드에 컨쥬게이트된 스크램블드 FOXO1 안티센스 올리고뉴클레오티드 서열(ION 913195)로의 처리를 나타내는 한편, 흑색 기호는 MALAT1(ISIS 816385) 또는 FOXO1(ISIS 919193)에 대한 GLP1 펩티드 컨쥬게이트되는 안티센스 올리고뉴클레오티드로의 처리를 나타낸다.

[0646] **실시예 10: 컨쥬게이트되지 않은 모체 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드로의 처리 후의 마우스 일차 랑게르한스섬에서의 FOXO1의 안티센스 억제 및 Foxo1 단백질의 감소**

[0647] FOXO1을 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 마우스 일차 랑게르한스섬에서 단백질 수준을 감소시키기 위한 능력에 대하여 시험하였다.

[0648] 췌도를 안락사된 12 내지 15주령 암컷 B6.Cg-Lepob/J 마우스로부터 수집된 췌장으로부터 콜라게나제 분해에 의해 분리하고, 사용할 때까지 조직 배양에서 유지하였다. 150개의 온전한 췌도를 플라스틱 페트리 디쉬에 두고, 24시간마다 3시간 동안 1 μM의 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리하고, 각각 대략 24시간, 48시간 또는 96시간의 총 처리 시간 후에 수집하였다. 처리 기간 후에, 췌도를 수집하고, 췌도의 절반을 사용하여 본원에 기재된 바와 같이(실시예 9) FOXO1 mRNA 수준을 측정하였다. 췌도의 절반을 프로테아제 억제제 칵테일(컴플리트 미니 및 포스포스탑(Complete Mini and phosphoSTOP), 로슈 디아그노스틱스(Roche Diagnostics))을 함유하는 M-PER 단백질 추출 시약(써모 사이언티픽(Thermo Scientific))에서 균질화시켰다. 용해물의 단백질 함량을 BCA 검정 시약(피어스(Pierce))을 사용하여 정량화시켰다. FoxO1 단백질을 FoxO1에 대한 일차 항체 C29H4(셀 시그널링(Cell Signalling), #2880)를 사용하여 웨스턴 블롯 분석에 의해 검출하였다. α-튜불린을 시그마로부터의 일차 항체(#T6074)를 사용하여 겔 상의 시료 로딩을 위한 대조군으로서 측정하였다. 항-FoxO1 항체에 있어서, 이차 항체는 HRP-컨쥬게이트된 폴리클로널 염소 항-토끼 P0448(DAKO)이었으며, 항-α-튜불린 항체에 있어서, 이차 항체는 HRP-컨쥬게이트된 폴리클로널 염소 항-마우스 P0447(DAKO)이었다. 검출을 위하여 증강 화학발광 시약(피어스)을 사용하였다.

[0649] FOXO1 mRNA의 억제는 하우스 키핑 유전자에 비한 FOXO1 mRNA로서 제시되어 있으며, 하기의 표에 처리되지 않은 세포의 백분율로서 표현되며, 컨쥬게이트되지 않은 안티센스 올리고뉴클레오티드(ISIS 776102)는 mRNA의 미미한 감소를 보여주며, GLP-1 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ION 913193)는 70% 초과의 감소를 보인다.

표 2

대조군(RPLP0)에 대한 췌도 FOXO1 mRNA 수준

[0650]

처리	24시간	48시간	96시간
비히클	100%	100%	100%
ISIS 776102	82%	86%	92%
ION 913193	31%	30%	25%

[0651] 웨스턴 블롯에 의해, 96시간 동안 비히클 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리된 췌도에서 측정된 FoxO1 단백질 수준의 감소가 나타났다. α-튜불린의 세기에 대해 정규화된 겔 상의 밴드의 세기를 측정함으로써 단백질 수준을 정량화하고, 비히클 처리된 췌도의 백분율로서 표현하였다. FoxO1 단백질 수준을 비히클 처리된 췌도에서 100%로 설정하였다. 대조적으로 FoxO1 단백질 수준은 GLP-1-FOXO1 ASO 처리된 췌도에서 5%였다.

[0652] **실시예 11: MALAT1을 표적으로 하는 컨쥬게이트되지 않은 모체 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 C57BL/6Crl 마우스로의 투여 후에 췌장 내의 랑게르한스섬 동소에서의 안티센스 올리고뉴클레오티드의 흡수**

[0653] MALAT1에 표적화된 컨쥬게이트되지 않은 모체 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 생체 내에서 추가로 시험하여, 처리제의 정맥내 또는 피하 투여 후에 췌도에서의 안티센스 올리고뉴클레오티드의 흡수를 평가하였다.

[0654] 암컷 C57BL/6Crl 마우스를 5개의 처리군에 배치하였다. 2개의 군에는 비히클(염수) 또는 2 μmol/kg의 GLP-1 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ISIS 816385)를 꼬리 정맥 주사에 의해 제공하였다. 3개의 군에는 염수, 2 μmol/kg의 컨쥬게이트되지 않은 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드(ISIS 556089) 또는 2 μmol/kg의 GLP-1 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ISIS 816385)를 2주 동안 주 2회의 피하 투여에 의해 제공하였다. 모든 동물을 마지막 투여로부터 대략 72시간 후에 희생시키고, 면역조직화학에 의한 안티센스 올리고뉴클레오티드의 흡수의 생체 외 분석을 위하여 췌장을 수집하였다.

[0655] 모든 조직을 실온에서 32시간 동안 10% 중성 완충된 포르말린에서 고정하였다. 고정 후에, 시료를 표준 에탄올 연속물에 이어서 자일렌을 사용하여 탈수시키고, 파라핀에 포매시켰다. 조직 절편을 4 ㎛ 두께로 절단하고, 슈퍼프로스트(superfrost)®플러스(Plus) 슬라이드 상에 봉입한 다음, 드라이 오븐에서 60℃에서 1시간 동안 베이킹시켰다. 안티센스 올리고뉴클레오티드의 검출을 위한 면역조직화학을 제조처의 권고에 따라 벤타나 디스커버리(Ventana Discovery) XT 면역염색기(벤타나 메디컬 시스템, 인코포레이티드(Ventana Medical System, Inc))에서 수행하였으며, 모든 시약은 벤타나 제품(스위스 바젤 소재의 로슈 디아그노스틱스(Roche Diagnostics))이

었다. 프로테아제 1을 8분 동안의 인큐베이션과 함께 효소 항원 회수로서 사용하였다. 백그라운드의 감소를 위하여 항체 차단제를 4분 동안 첨가한 후에, 37℃에서 1시간 동안 토끼 항-ASO 2.5를 첨가하였다(희석 1:5000, 이오니스 파마슈티컬즈(Ionis Pharmaceuticals)). 이차 검출을 위하여, OmiMap 항-토끼 HRP를 16분 동안 인큐베이션시킨 후에, 디스커버리(DISCOVERY) 크로모맙(ChromoMap) DAB 키트(RUO)를 사용하여 색원체 검출을 행하였다. 슬라이드를 4분 동안 헤마톡실린으로 대비염색한 후에, 4분 동안 블루잉(bluing)시켰다. 염색된 슬라이드를 표준 명-시야 현미경 하에서 분석하였다.

[0656] 안티센스 올리고뉴클레오티드는 피하 또는 정맥내 투여에 의해 투여되는 ISIS 816385로 처리된 동물 유래의 췌장의 랑게르한스섬에서 검출되었다. 안티센스 올리고뉴클레오티드는 ISIS 556089로 피하 처리된 동물 내의 랑게르한스섬에서 검출되지 않았다.

[0657] **실시예 12: 컨쥬게이트되지 않은 모체 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 C57BL/6Crl 마우스 내의 투여 후에 췌장 내의 랑게르한스섬 동소에서의 MALAT1의 안티센스 억제**

[0658] MALAT1에 대한 컨쥬게이트되지 않은 모체 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 생체내에서 추가로 시험하여, 처리제의 정맥내 또는 피하 투여 후의 췌장 내의 MALAT1의 안티센스 억제를 평가하였다.

[0659] 암컷 C57BL/6Crl 마우스를 본원(실시예 11)에 기재된 바와 같이 5개의 처리군에 배치하였다 마지막 투여로부터 대략 72시간 후에 모든 동물을 희생시키고, 동소 하이브리드화에 의한 MALAT1 발현의 생체 외 분석을 위하여 췌장을 수집하였다.

[0660] 조직을 본원, 실시예 11에 기재된 바와 같이 준비하였다. 동소 mRNA 증폭 및 표지화 프로세스를 어드밴스드 셀 디아그노스틱스(Advanced Cell Diagnostics)(ACD)에 기반한 RNAscope® VS 검정을 사용하여 벤타나 디스커버리 울트라(ULTRA), 자동화 ISH 플랫폼(벤타나 메디컬 시스템, 인코포레이티드)에서 수행하였다. MALAT1 mRNA의 검출을 위하여 주문제작 프로브를 ACD로부터 수득하였으며, 다양한 파라미터를 시험하여 ISH를 위하여 신규한 RNAscope 방법을 최적화시켰다. 신호를 다수의 단계를 사용하여 증폭시킨 후에, 프로브로 표지화하고, RNAscope ®2.5 VS 시약 키트-RED를 사용하여 검출하였다. 염색된 슬라이드를 표준 명-시야 현미경 하에서 분석하였다.

[0661] MALAT1 발현은 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ISIS 816385)로 피하 또는 정맥내 처리된 동물 유래의 췌장의 랑게르한스섬에서 감소되었지만, 외분비 조직에서는 그렇지 않았다. MALAT1 발현은 컨쥬게이트되지 않은 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드(ISIS 556089)로 피하 처리된 동물에서 감소되지 않았다.

[0662] **실시예 13: MALAT1을 표적으로 하는 컨쥬게이트되지 않은 모체 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 C57BL/6Crl 마우스로의 투여로부터 72시간 후에 간에서의 안티센스 올리고뉴클레오티드의 흡수**

[0663] MALAT1에 대한 컨쥬게이트되지 않은 모체 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 생체내에서 추가로 시험하여, 정맥내 또는 피하 투여 경로에 의한 간에서의 안티센스 올리고뉴클레오티드의 흡수를 평가하였다.

[0664] 동물을 본원, 실시예 11에 기재된 바와 같이 처리에 배치하였다. 모든 동물을 마지막 투여로부터 대략 72시간 후에 희생시키고, 면역조직화학에 의한 안티센스 올리고뉴클레오티드의 흡수의 생체 외 분석을 위하여 간을 수집하였다.

[0665] 조직을 준비하고, 면역조직화학을 본원, 실시예 12에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0666] 안티센스 올리고뉴클레오티드는 표기된 바와 같이 피하 또는 정맥내 투여에 의해 투여되는 ISIS 816385 및 ISIS 556089 둘 모두로 처리된 동물 유래의 간에서의 간세포 및 쿠퍼 세포에서 검출되었다.

[0667] **실시예 14: 컨쥬게이트되지 않은 모체 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 C57BL/6Crl 마우스 내의 투여 후의 간에서의 MALAT1의 안티센스 억제**

[0668] MALAT1에 대한 컨쥬게이트되지 않은 모체(ISIS 556089) 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 생체 내에서 추가로 시험하여, 정맥내 및 피하 투여 경로에 의한 간에서의 MALAT1의 안티센스 억제를 평가하였다.

[0669] 암컷 C57BL/6Crl 마우스를 본원(실시예 13)에 기재된 바와 같이 5개의 처리군으로 배치하였다. 모든 동물을 마지막 투여로부터 대략 72시간 후에 희생시키고, 동소 하이브리드화에 의한 MALAT1 발현의 생체 외 분석을 위하

여 간을 수집하였다.

[0670] 본원에서, 실시예 12에 기재된 바와 같이, 조직을 준비하고, 동소 하이브리드화를 수행하였다.

[0671] 간 MALAT1 발현은 피하 투여로 투여되는 ISIS 556089로 처리된 동물의 간세포에서보다 더 큰 정도로 ISIS 816385로 처리된 동물의 간세포에서 감소되었다. 또한, 정맥내 투여에 의해 ISIS 816385를 투여한 동물에서 간 MALAT1은 비히클 대조군에 비하여 감소되었다.

[0672] **실시예 15: C57BL/6Crl 마우스에서 컨쥬게이트되지 않은 모체 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 단일의 용량의 투여로부터 72시간 후에 분리된 랑게르한스섬 및 간에서의 MALAT1의 용량 의존적 안티센스 억제**

[0673] 컨쥬게이트되지 않은 모체 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 생체 내에서 추가로 시험하여, 단일의 피하 투여로부터 72시간 후에 간에 비하여 분리된 췌장의 랑게르한스섬에서의 MALAT1의 안티센스 억제의 효력을 평가하였다.

[0674] 암컷 C57BL/6Crl 마우스를 8개의 처리군에 배치하여, 비히클, 0.01 μmol/kg, 0.03 μmol/kg, 0.1 μmol/kg 또는 1 μmol/kg의 ISIS 816385의 단일의 피하 주사를 제공하였으며, 또 다른 3개의 처리군에는 0.01 μmol/kg, 0.1 μmol/kg 또는 1 μmol/kg의 ISIS 556089를 제공하였다. 모든 동물을 마지막 투여로부터 72시간 후에 희생시켰다. mRNA 분석을 위하여 본원(실시예 9)에 기재된 바와 같이 간 시료를 수집하고, 췌도를 분리하였다. MALAT1 mRNA 수준을 본원(실시예 9)에 기재된 바와 같이 정량화하고, 비히클 처리 동물(대조군)의 백분율로 표현하였다.

[0675] MALAT1의 유의미한 안티센스 억제가 임의의 처리군의 간에서 또는 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드(ISIS 556089)로 처리된 동물 유래의 랑게르한스섬에서 관찰되지 않았다. GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드는 MALAT1 mRNA 수준을 용량 의존적으로 억제하였으며, 추정되는 ED50은 0.07 μmol/kg이었다.

[0676] **실시예 16: C57BL/6Crl 마우스에서 단일의 용량의 컨쥬게이트되지 않은 모체 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 투여로부터 72시간 후에 분리된 랑게르한스섬 및 간에서의 FOXO1의 용량 의존적 안티센스 억제**

[0677] 컨쥬게이트되지 않은 모체 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 생체 내에서 추가로 시험하여, 단일의 용량의 피하 투여로부터 72시간 후에 간에 비하여 분리된 췌장의 랑게르한스섬에서의 FOXO1의 안티센스 억제의 효력을 평가하였다.

[0678] 암컷 C57BL/6Crl 마우스를 7개의 처리군으로 배치하여, 비히클, 0.01 μmol/kg, 0.03 μmol/kg, 0.1 μmol/kg 또는 1 μmol/kg의 ION 913193의 단일의 피하 주사를 제공하였으며, 2개의 처리군에는 0.01 μmol/kg 또는 1 μmol/kg의 ISIS 776102를 제공하였다. 모든 동물을 마지막 투여롭터 72시간 후에 희생시켰다. mRNA 분석을 위하여 본원(실시예 9)에 기재된 바와 같이 간 시료를 수집하고, 췌도를 분리하였다. FOXO1 mRNA 수준을 본원(실시예 9)에 기재된 바와 같이 정량화하고, 비히클 처리 동물(대조군)의 백분율로 표현하였다.

[0679] FOXO1의 유의미한 안티센스 억제가 임의의 처리군의 간에서 또는 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드(ISIS 776102)로 처리된 랑게르한스섬에서 관찰되지 않았다. GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드는 FOXO1 mRNA 수준을 용량 의존적으로 억제하였으며, 추정되는 ED50은 0.04 μmol/kg이었다.

[0680] **실시예 17: 컨쥬게이트되지 않은 모체 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트되는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 ob/ob 마우스로의 반복 투여 6주 후의 분리된 랑게르한스섬 및 간에서의 FOXO1의 안티센스 억제**

[0681] 컨쥬게이트되지 않은 모체 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 생체 내에서 추가로 시험하여, 6주의 처리 후에, 간에 비하여 분리된 췌장의 랑게르한스섬에서의 FOXO1의 안티센스 억제의 효력을 평가하였다.

[0682] 수컷 ob/ob 마우스(할런 소재의 B6.V-Lepob/J1aHsd)를 5개의 처리군에 배치하여, 비히클, 0.1 μmol/kg의 ISIS 776102, 0.1 μmol/kg의 ION 913195, 0.03의 ION 913193 또는 1 μmol/kg의 ION 913193을 제공하였다. 모든 동물을 6주 동안 주 1회 처리하였다. 마지막 투여로부터 대략 120시간 후에 모든 동물을 희생시키고, mRNA 분석을 위하여 본원(실시예 9)에 기재된 바와 같이 간 시료를 수집하고, 췌도를 분리하였다. FOXO1 mRNA 수준을 본원(실시예 9)에 기재된 바와 같이 정량화하고, mRNA 수준을 각 시료에서 하우스키핑 유전자(RPLP0)에 비하여 표현하였다.

[0683] FOXO1의 유의미한 안티센스 억제가 임의의 처리군의 간에서 또는 모체 안티센스 올리고뉴클레오티드(ISIS 776102) 또는 GLP-1 펩티드에 컨쥬게이트된 스크램블드 FOXO1 안티센스 올리고뉴클레오티드 서열(ION 913195)로 처리된 랑게르한스섬에서 관찰되지 않았다. GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드(ION 913193) 처리된 동물은 시험된 분리된 랑게르한스섬에서 두 용량 수준 모두에서 감소된 FOXO1 mRNA 수준(0.03 μmol/kg에서 평균 42% FOXO1 mRNA 감소 및 0.1 μmol/kg에서 평균 72% FOXO1 mRNA 감소)을 가졌으며, 이는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이션이 생체 내에서 췌장 랑게르한스섬 내의 안티센스 억제를 증진시키는 것을 나타낸다.

[0684] **실시예 18: 6주 동안 컨쥬게이트되지 않은 모체 또는 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리된 ob/ob 마우스로부터 분리된 랑게르한스섬에서의 FoxO1 단백질 수준의 감소**

[0685] 컨쥬게이트되지 않은 모체 및 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 6주 동안 처리된 ob/ob 마우스로부터 분리된 마우스 췌장 랑게르한스섬에서 FoxO1 단백질 수준을 감소시키는 능력에 대하여 추가로 시험하였다.

[0686] 수컷 ob/ob 마우스를 본원(실시예 17)에 기재된 바와 같이 5개의 처리군으로 배치하였다 마지막 투여로부터 120시간 후에, 모든 동물을 희생시키고, 본원(실시예 10)에 기재된 바와 같이 FoxO1 단백질 분석을 위하여 췌도를 분리하였다. 무작위 시료를 각 처리군으로부터 선택하고, 각 처리군으로부터의 적어도 하나의 시료가 동일한 겔에서 분석되도록 각 겔 상에 로딩하였다. 세기를 정량화함으로써 FoxO1 단백질 수준을 측정하고, 동일한 시료에서 α-튜불린 수준에 대하여 정규화시켰다. 개별 겔 내의 모든 시료를 ION 913195를 제공한 동물의 췌도에서 측정된 수준의 백분율로서 표현하였다.

[0687] Foxo1 단백질 수준은 ION 913193으로 처리된 동물에서 감소하였으며; 각각 0.03 μmol/kg 및 0.1 μmol/kg을 제공한 동물에서 ION 913195에 비하여 57% 및 81%였고, 0.1 μmol/kg의 ISIS 776102로 처리된 동물에 비하여 64% 및 36%였다.

[0688] **실시예 19: MALAT1에 표적화된 GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 제조**

[0689] ION 962963, MALAT1에 표적화된 5'-GLP-1 펩티드 컨쥬게이트된 ASO를 화학적 변형 Gks mCks Aks Tds Tds mCds Tds Ads Ads Tds Ads Gds mCds Aks Gks mCk(k = cEt; d = 2'-데옥시; e = 2'-MOE; mC = 5-메틸시토신; o = 포스포디에스테르; 및 s = 포스포로티오에이트)를 갖는 5'-헥실아미노 변형된 올리고뉴클레오티드(ISIS 722061)(핵염기 서열: GCATTCTAATAGCAGC)(SEQ ID NO: 65)로 시작하여, 실시예 1의 절차에 따라 제조하였다.

[0690] **실시예 20: 클릭 링커를 통해 GLP-1 펩티드에 컨쥬게이트되는 MALAT1에 표적화된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 제조**

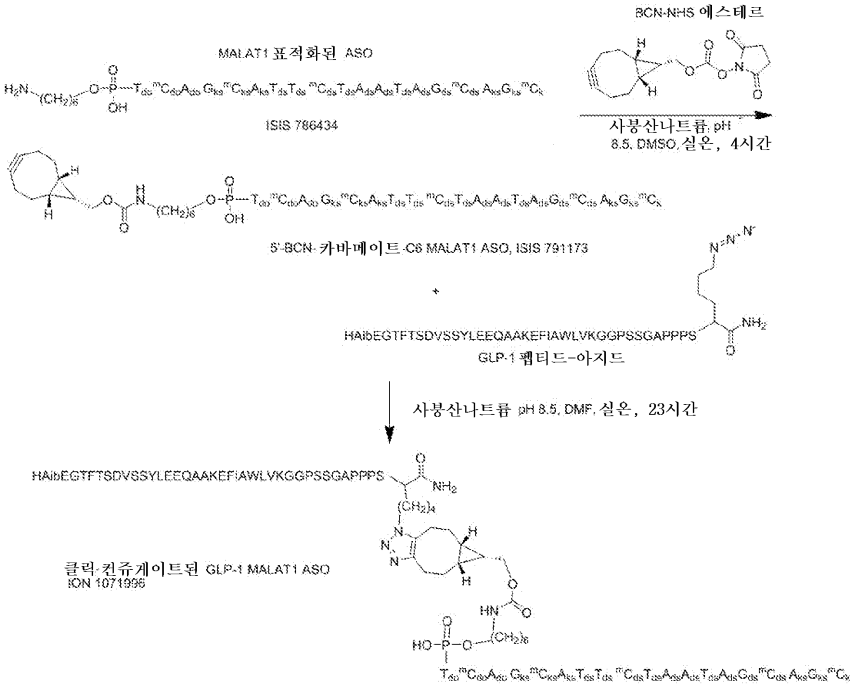
[0691] 클릭 링커를 통해 컨쥬게이트되는 5' 위치에 GLP-1을 포함하는 컨쥬게이트되는 변형된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법.

[0692] 5'-BCN MALAT-1 표적화된 올리고뉴클레오티드 ISIS 791173의 제조:

[0693] 5'-헥실아미노 변형된 올리고뉴클레오티드(ISIS 786434)(핵염기 서열: TCAGCATTCTAATAGCAGC)(SEQ ID NO: 58)를 표준 고체상 올리고뉴클레오티드 절차를 사용하여 합성하고 정제하였다. 변형된 올리고뉴클레오티드의 5' 말단은 헥사메틸렌 링커 및 말단 아민을 포함한다. BCN-NHS 에스테르(분자량 291.11 g/mol, 7441R,8S,9s)-바이사이클로(6.1.0)논-4-인-9-일메틸 N-석신이미딜 카보네이트)를 알드리치(Aldrich)로부터 수득하였다. 변형된 올리고뉴클레오티드(약 1g)를 5 ㎖의 사붕산나트륨 완충제, pH 8.5에 용해시켰다. 13.4 ㎎의 BCN-NHS 에스테르를 10㎖의 DMSO에 용해시키고, ASO 용액에 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M NaCl 용액으로 희석하고, 역상 컬럼 상에서 HPLC에 의해 탈염시켰다.

[0694] GLP-1 클릭-컨쥬게이트된 ASO(ION 1071996)의 제조

[0695] 12 ㎎의 변형된 올리고뉴클레오티드 ISIS 791173을 1 ㎖의 0.1 M 사붕산나트륨, pH 8.5(ASO 용액)에 용해시키고, 12 ㎎의 N-말단 아지도-GLP-1 펩티드를 400 ㎕의 DMF(펩티드 용액)에 용해시켰다. 펩티드 용액을 ASO 용액에 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간에, 침전물이 관찰되었으며, 1 ㎖의 추가의 DMF를 첨가하였다. 추가 5시간 동안 반응이 진행되게 하였다. 산물을 완충제 A 100 mM NH_4OAc/30% ACN/H_2O 및 완충제 B 1.5 M NaBr/NH_4OAc/30% ACN/H_2O를 사용하여 SAX 컬럼 상에서 HPLC에 의해 정제하고, 역상 컬럼 상에서 HPLC에 의해 탈염시켰다. 산물 분획을 수집하고, 동결건조시켜, 예상되는 컨쥬게이트된 ASO, ION 1071996을 제공하였다.



[0696]

[0697] **실시예 21: 컨쥬게이트되지 않은 모체 또는 다양한 링커로 GLP-1 펩티드-컨쥬게이트된 ASO로의 처리 후의 마우스 일차 랑게르한스섬에서의 MALAT1의 안티센스 억제**

[0698] ASO로의 GLP-1 펩티드의 컨쥬게이션의 화학성질이 췌장으로의 ASO 전달에 영향을 미치는지 결정하기 위하여, 수컷 C57BL/6 마우스에 0.6 μmol/kg/주의 비히클(염수), ISIS 556089(컨쥬게이트되지 않은 모체 ASO), ISIS 816395(이황화 링커 및 5' TCA 링커로 GLP-1 컨쥬게이트된 ASO), ION 962963(이황화 링커가 존재하며, 5' 뉴클레오티드 스페이서가 존재하지 않는 GLP-1 컨쥬게이트된 ASO) 또는 ION 1071996(클릭 링커를 통해 컨쥬게이트되는 GLP-1 컨쥬게이트된 ASO)의 정맥내 주사를 3주 동안 주 1회 제공하였다. 조직을 최종 주사로부터 72시간 후에 수집하여, 화합물의 전달 및 효력을 평가하였다.

[0699] MALAT1 발현을 실시예 6에서와 같이 검출하였다. 동소 하이브리드화 분석에 의해, 베타 췌도 세포에서 MALAT1 발현이 염수 대조군에 비하여 GLP-1 컨쥬게이트된 ASO(ISIS 816385, ION 962963 및 ION 1071996)로 처리되는 마우스에서 감소된 것이 나타났지만, 컨쥬게이트되지 않은 모체 ASO(ISIS 556089)로 처리된 마우스에서는 그렇지 않았다.

[0700] **실시예 22: LVX-GLP1R 세포에서의 MALAT-1 발현의 용량-의존적 감소**

[0701] FLAG-GLP1R 삽입물을 갖는 pLVX-IRES-Puro(미국 캘리포니아주 마운틴뷰 소재의 클론테크 래보러터리즈 인코포레이티드(Clontech Laboratories Inc.))로의 293T 세포의 트랜스펙션에 의해 생성되는 FLAG-태깅된 GLP1R 함유 렌티바이러스로 HEK 293 세포를 감염시킴으로써 FLAG-태깅된 GLP1R을 안정적으로 발현하는 HEK 세포를 생성하였다. 감염된 세포를 푸로마이신(2 ㎍/㎖)을 사용하여 선택한 다음, 웨스턴 블롯 및 면역형광에 의해 수용체 발현에 대하여 분석하였다. 배양된 GLP1R 세포를 웰마다 10,000개 세포의 밀도로 플레이팅하고, 대략 24시간 동안 0.3, 1, 3, 9, 27, 82, 247, 741, 2,222, 6,667 및 20,000 nM의 변형된 올리고뉴클레오티드로 처리하였다. 처리 기간 후에, RNeasy 미니(mini) 키트(미국 캘리포니아주 발렌시아 소재의 퀴아젠(Qiagen))를 사용하여 전체 RNA를 제조하고, 프라이머 프로브 세트 RTS2739(정방향 서열: AGGCGTTGTGCGTAGAGGAT(SEQ ID NO: 74), 역방향 서열: AAAGGTTACCATAAGTAAGTTCCAGAAAA(SEQ ID NO: 75), 프로브 서열: AGTGGTTGGTAAAAATCCGTGAGGTCGGX(SEQ ID NO: 76))를 사용하여 qRT-PCR을 수행하였다. 약술하면, 5 ㎕의 물 중 약 50 ng의 전체 RNA를 20 ㎕ 반응에서 정방향 및 역방향 프라이머(각각 10 μM) 및 형광 표지된 프로브(3 μM)를 함유하는 프라이머 프로브 세트 0.3 ㎕, RT 효소 믹스(퀴아젠) 0.3 ㎕, RNase-부재 물 4.4 ㎕ 및 2×PCR 반응 완충제 10 ㎕와 혼합하였다. 역전사를 48℃에서 10분 동안 수행하고, 40 사이클의 PCR을 스텝원(StepOne) 플러스(Plus) RT-PCR 시스템(미국 아리조나주 피닉스 소재의 어플라이드 바이오시스템즈)을 사용하여 각 사이클 내에서 94℃에서 20초 동안, 그리고 60℃에서 20초 동안 행하였다. mRNA 수준을 리보그린 검정(라이프 테크놀로지즈(Life Technologies))에 의해 결정시 각 반응에 존재하는 전체 RNA의 양에 대해 정규화시키고, 염수 대조군(100% 발현)에 대해 정규화시켰다. 결과는 하기 표에 나타나 있으며, TCA 링커가 존재하거나(816385), TCA 링커가 존재하지 않는(962963) GLP-1 복합체화

된 ASO를 사용한 MALAT-1의 용량-의존적으로 증가되는 억제가 나타나 있다.

표 3

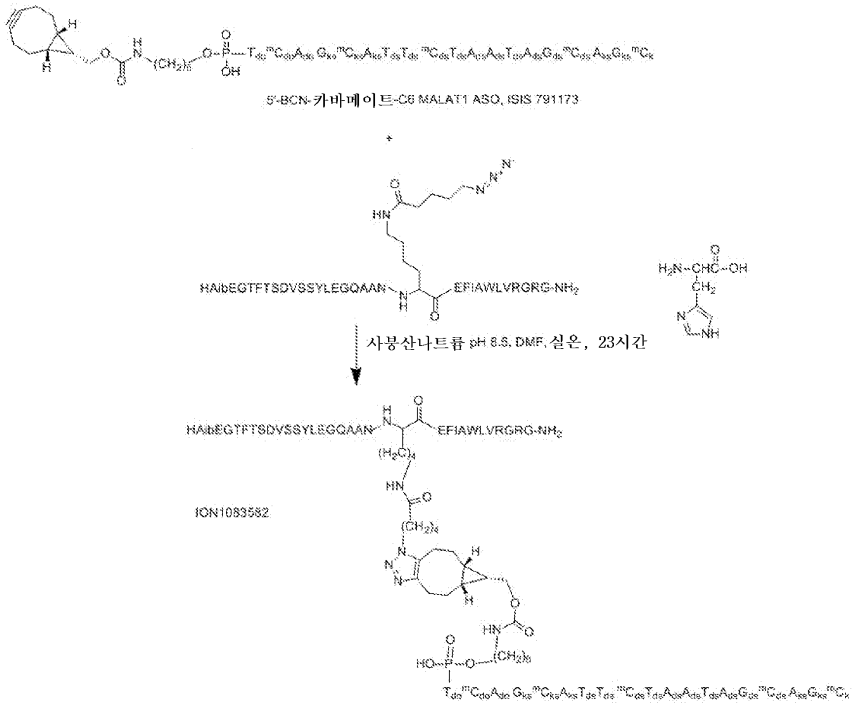
GLP1R HEK 세포에서의 MALAT-1 발현의 억제 백분율

[ASO] (nM)	ISIS 556089	ISIS 816385	ION 962963
0.3	102	102	94
1	98	102	106
3	94	97	85
9	103	86	87
27	88	74	74
82	85	64	71
247	79	48	56
741	65	36	47
2222	65	28	30
6667	45	15	10
20000	27	7.7	0.7
IC50 (μM)	3.97	0.26	0.35

[0702]

[0703] **실시예 23: MALAT1을 표적으로 하는 GLP-1 컨쥬게이트된 ASO의 시험관내 활성에 대한 펩티드 길이 및 컨쥬게이션 위치의 영향**

[0704] MALAT1에 상보적인 GLP-1 컨쥬게이트된 ASO의 시험관 내 활성에 대한 정확한 펩티드 서열, 펩티드 길이 및 컨쥬게이션 위치의 영향을 평가하기 위하여, 일련의 변형된 올리고뉴클레오티드를 펩티드 서열 내의 변이와 함께 클릭 화학을 통해 합성하였다. 모든 펩티드는 C-말단 아미드를 나타낸다. ION 1083582를 하기 나타낸 바와 같이 5-아지도펜탄산-변형된 라이신 잔기(X)와의 클릭 반응을 통해 ION 791173으로부터 합성하였다. 다른 화합물을 상기 실시예 20에 나타낸 바와 같이 C-말단 아지도노르류신(Z)과의 클릭 반응을 통해 ION 791173으로부터 합성하였다.



[0705]

[0706] LVX-GLP1R 세포(실시예 22에 기재된 바와 같음)를 10,000개 세포/웰의 밀도로 플레이팅하고, 4배 희석 연속물의 7개 용량의 펩티드-컨쥬게이트된 ASO와 인큐베이션시켰다. 처리 기간 후에, 전체 RNA를 제조하고, 상기 실시예 22에서와 같이 분석하였다. IC50은 하기 표에 나타나 있다.

표 4

펩티드-컨쥬게이트된 ASO 활성에 대한 펩티드 조성 및 부착점의 영향

ION #	펩티드 서열	IC50	부착 부위
556089	해당 없음	3.82	n/a
816385	HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSG APPPSC	0.35	C-말단 C
1083540	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGA PPPSZ	4.60	C-말단 Z
1083541	HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGZ	0.75	C-말단 Z
1083542	HAibEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVK(Aib)RZ	0.29	C-말단 Z
1083569	HSEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRZ	2.02	C-말단 Z
1085429	HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSG APPZ	2.34	C-말단 Z
1085430	HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSZ	1.24	C-말단 Z
1085431	HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKZ	0.97	C-말단 Z
1085432	HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVZ	0.25	C-말단 Z
1085433	HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLZ	0.38	C-말단 Z
1085435	HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWZ	1.35	C-말단 Z
1085441	HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAZ	2.63	C-말단 Z
1085470	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGZ	4.08	C-말단 Z
1085471	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNZ	2.37	C-말단 Z
1085472	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKZ	1.34	C-말단 Z
1085473	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLZ	1.26	C-말단 Z
1085478	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWZ	6.08	C-말단 Z
1083582	HAibEGTFTSDVSSYLEGQAANXEFIAWLVRGRG	1.20	측쇄 X

[0707]

[0708] **실시예 24: PTEN에 표적화된 GLP-1 컨쥬게이트된 siRNA의 제조**

[0709] PTEN에 표적화된 siRNA 뉴클레오티드 듀플렉스의 제조 방법

[0710] ISIS 522247(화학적 변형 Txs Ufs Amo Ufs Cmo Ufs Amo Ufs Amo Afs Umo Gfs Amo Ufs Cms Afs Gms Gfs Ums Aes Ae(Tx=5'-*(E)*-비닐P-2'-O-메톡시에틸-티민, f=2'-α-플루오로-2'데옥시리보스, m=2'-O-메틸리보스, e=2'O-메톡시에틸리보스, o=포스포디에스테르; 및 s = 포스포로티오에이트))를 갖는 핵염기 서열 TTATCTATAATGATCAGGTAA(SEQ ID NO: 77) 및 ISIS 790973(화학적 변형 Afs Cms Cfo Umo Gfo Amo Ufo Cmo Afo Umo Ufo Amo Ufo Amo Gfo Amo Ufs Ams Af(상기와 같음)를 갖는 핵염기 서열 ACCTGATCATTATAGATAA(SEQ ID NO: 78))을 표준 고체상 올리고뉴클레오티드 절차를 사용하여 합성하고 정제하였다.

[0711] GLP-1 컨쥬게이트된 ION 1055394를 유리 N-말단 아민 및 C-말단 아미드를 포함하는 서열 HisAibGluGlyThrPheThrSerAspValSerSerTyrLeuGluGluGlnAlaAlaLysGluPheIleAlaTrpLeuValLysGlyGlyProSerSerGlyAlaProProProSerCys를 갖는 GLP-1 펩티드에 컨쥬게이트된 5'-헥실아미노 변형된 올리고뉴클레오티드(ION 1055395)(화학적 변형 Afs Cms Cfo Umo Gfo Amo Ufo Cmo Afo Umo Ufo Amo Ufo Amo Gfo Amo Ufs Ams Af(상기와 같음)를 갖는 핵염기 서열 ACCTGATCATTATAGATAA(SEQ ID NO: 78))로 시작하여 실시예 1의 절차에 따라 제조하였다.

[0712] ISIS 522247을 790973과 하이브리드화시켜, 2개의 올리고뉴클레오티드의 듀플렉스를 생성하였다. ISIS 522247을 1055394와 하이브리드화시켜, 2개의 올리고뉴클레오티드의 듀플렉스를 생성하였다.

[0713] **실시예 25: GLP-1 길항제 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 제조**

[0714] GLP-1 길항제 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드, DLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSC-S-S-프로피오노일-HA-o-TdomCdoAdoGksmCksAks TdsTdsmCdsTdsAdsAdsTdsAdsGdsmCdsAksGksmCk(ION 998975)의 합성 방법.

[0715] 실시예 1에 기재된 링커-ISIS 786434(화합물 2) 38 mg을 1.5 mℓ의 H_2O에 용해시키고, 0.5 mℓ의 0.1 M $NaHCO_3/H_2O$를 첨가하여, pH를 약 7.5 내지 8.0으로 조정하였다(ASO 용액).

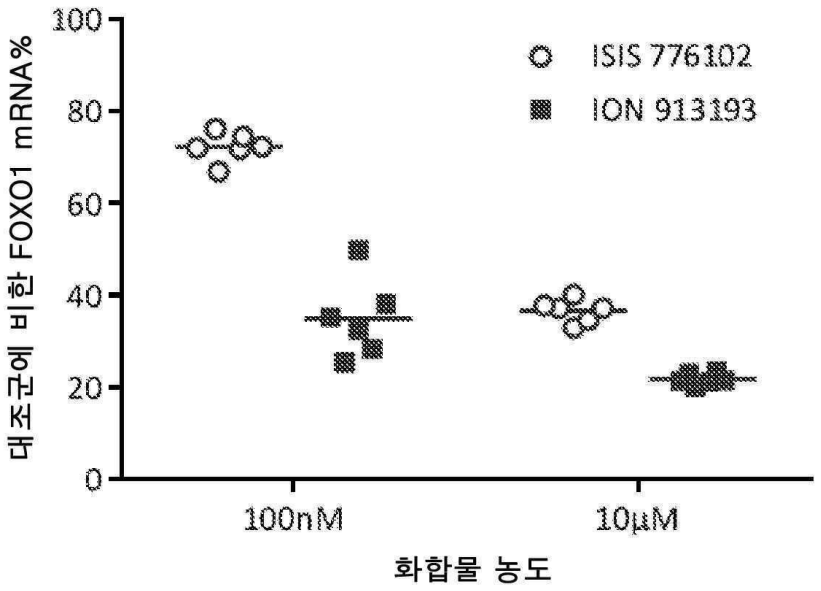
[0716] 27.7 mg의 펩티드 DLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSC-NH_2(SEQ ID NO: 79)를 2 mℓ의 DMF:0.1 M $NaHCO_3$(1:1)에 용해시켰다(펩티드 용액). 펩티드 용액을 ASO 용액에 천천히 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였으며, 추가 1시간 동안 교반을 계속하였다. 주요 분획이 예상되는 산물인 것으로 관찰되었다. 산물을 물로 희석하고, 그것을 강 음이온 교환 컬럼(완충제 A = 30% 수성 아세토니트릴 중 100 mM 암모늄 아세테이트; 완충제 B: A 중 1.5 M NaBr, 28 컬럼 부피에서 0에서 60%의 B) 상에서 HPLC에 의해 정제할 때까지 4℃로 유지하였다. 전장 ASO를 함유하는 분획을 함께 풀링하고, 10%까지의 아세토니트릴의 농도를 얻기 위하여 희석하고, 역상 컬럼 상에서 HPLC에 의해 탈염시켰다(완충제 A 0.1M 염화나트륨, B = 물, C = 수 중 50% 아세토니트릴). 분획을 함께 풀링하고, 증발시켜, LCMS에 의해 확인되는 예상되는 산물을 제공하였다.

[0717] **실시예 26: 말레이미드 링커를 통해 컨쥬게이트되는 5' 위치에 GLP-1을 포함하는 컨쥬게이트되는 변형된 올리고뉴클레오티드의 제조 방법.**

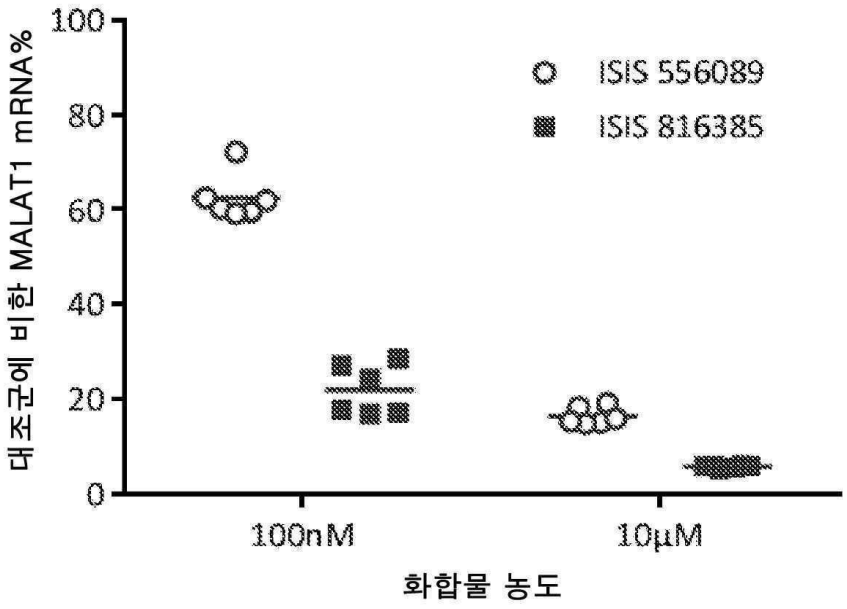
[0718] MALAT1을 표적으로 하는 5' 헥실아미노 변형된 올리고뉴클레오티드(ISIS 786434)를 본원에서 이전에 기재된 바와 같이 합성하고, 정제하였다. ISIS 786434를 pH 7, 실온에서 사붕산나트륨 완충제 중 5 당량의 N-숙신이미딜 3-말레이미도프로피오네이트(MW 266.21 g/mol)와 반응시켜, 5'-(3-말레이미딜)프로피오닐-C6 MALAT1 ASO를 제공하였다. C-말단 시스테인 아미드를 함유하는 GLP-1 펩티드("GLP-1 펩티드-시스테인아미드", HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGAPPPSC-NH2)를 0.1 M 인산나트륨, pH 8.5/DMF에 용해시키고, 실온에서 교반하면서 5'-(3-말레이미딜)프로피오닐-C6 MALAT1 ASO의 용액에 첨가하였다. 산물(ION 1086699)이 형성되었다.

도면

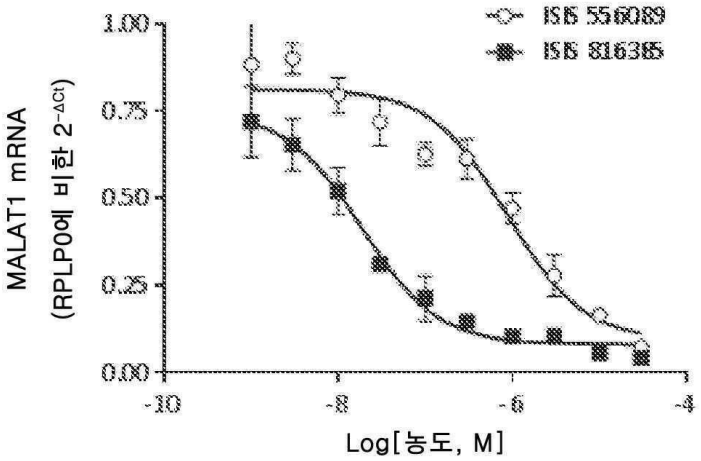
도면1a


100
80
60
40
20
0
대조군에 비한 FOXO1 mRNA%
ISIS 776102
ION 913193
100nM
10μM
화합물 농도

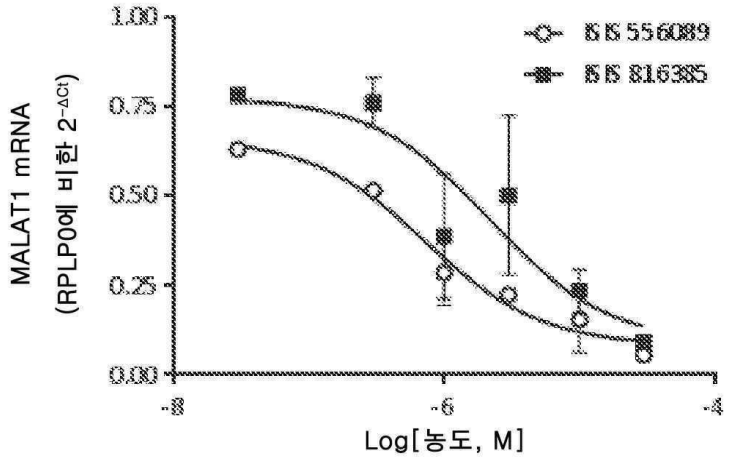
도면1b


100
80
60
40
20
0
대조군에 비한 MALAT1 mRNA%
ISIS 556089
ISIS 816385
100nM
10μM
화합물 농도

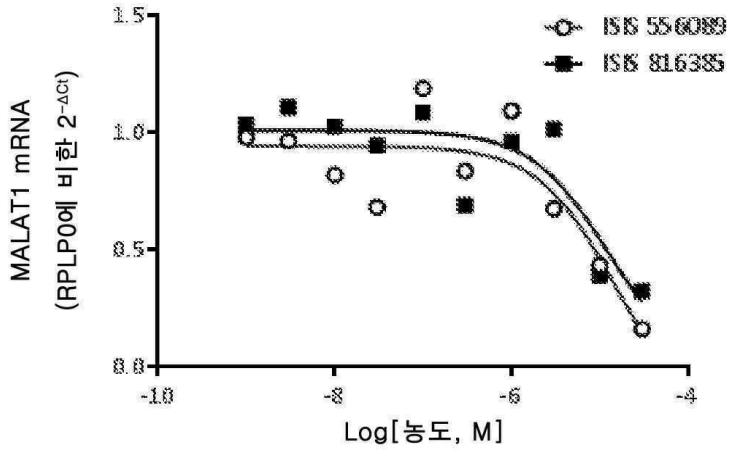
도면2a



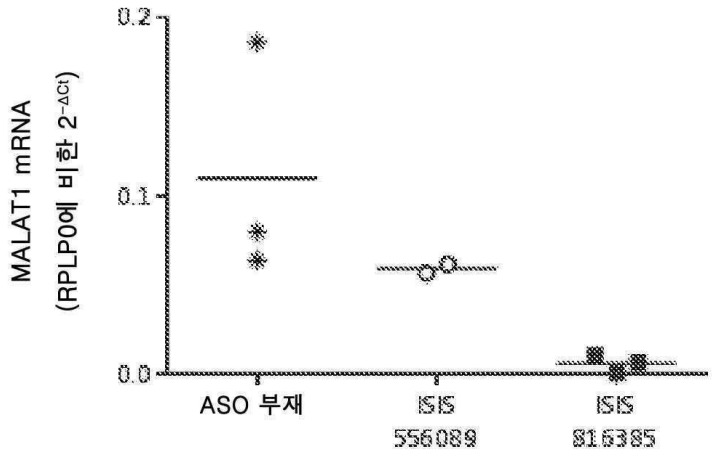
도면2b



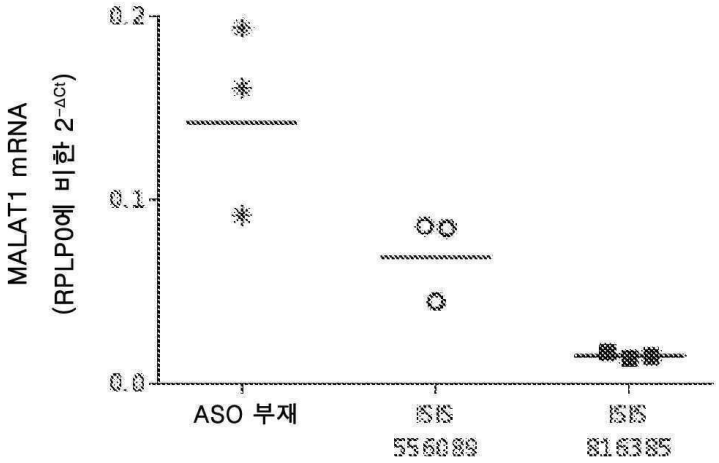
도면2c



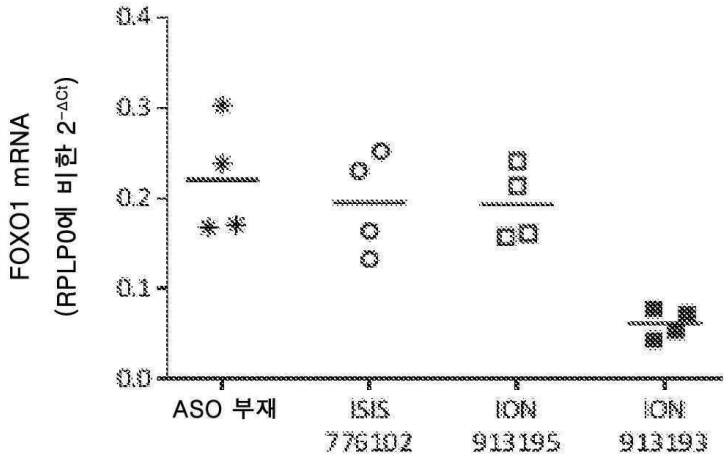
도면3a



도면3b



도면3c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Ionis Pharmaceuticals, Inc.

AstraZeneca AB

<120> GLP-1 RECEPTOR LIGAND MOIETY CONJUGATED OLIGONUCLEOTIDES AND USES THEREOF

<130> BIOL0303WO

<150> 62/333,080

<151> 2016-05-06

<160> 79

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 2

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 3

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 3

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly

20 25

<210> 4

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 4

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu Gln Ala

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly

20 25

<210> 5

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Aib

<400> 5

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Phe Leu Val Arg Xaa Arg

20 25 30

<210> 6

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ala, Val, or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Gly, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Val or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Lys, Asn, or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Arg or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Gly, His, Pro, or not present

<400> 6

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Xaa Xaa Gly Xaa Xaa

20 25 30

<210> 7

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 7

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 8

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 8

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 9

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 9

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 10

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 10

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly

20 25 30

<210> 11

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 11

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly

20 25 30

<210> 12

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 12

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly

20 25 30

<210> 13

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 13

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly

20 25 30

<210> 14

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 14

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro

20 25 30

<210> 15

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 15

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro

20 25 30

<210> 16

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 16

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro

20 25 30

<210> 17

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 17

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro

20 25 30

<210> 18

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 18

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly

20 25 30

<210> 19

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 19

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly

20 25 30

<210> 20

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 20

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Asn Gly Gly

20 25 30

<210> 21

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 21

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Asn Gly Gly

20 25 30

<210> 22

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 22

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 23

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is Penicillamine (Pen)

<400> 23

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 24

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 24

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Cys
20 25 30

<210> 25

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 25

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 26

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 26

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Ala Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 27

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is Penicillamine (Pen)

<400> 27

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Ala Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 28

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 28

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val

20 25

<210> 29

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 29

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys

20 25

<210> 30

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 30

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly

20 25

<210> 31

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 31

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly

20 25 30

<210> 32

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 32

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro

20 25 30

<210> 33

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 33

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

<210> 34

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<

222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 34

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser

<210> 35

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 35

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly

<210> 36

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 36

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala

35

<210> 37

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 37

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro

35

<210> 38

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 38

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 39

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 39

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Xaa
20 25 30

<210> 40
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa is Lysine (5 azido pentanoic acid amide)
<400> 40
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Asn Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 41
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (31)..(31)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 41

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg Xaa

20 25 30

<210> 42

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 42

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Xaa

20 25 30

<210> 43

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 43

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Xaa

35

<210> 44

<211> 34

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (44)..(44)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 44

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Xaa

<210> 45

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 45

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa

20 25

<210> 46

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 46

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Xaa

20 25

<210> 47

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221

> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 47

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Cys

20 25

<210> 48

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 48

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Xaa

20 25

<210> 49

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 49

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Xaa

20 25

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 50

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa

20

<210> 51

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 51

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Xaa

20 25 30

<210> 52

<211> 29

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 52

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Xaa

20 25

<210> 53

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 53

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Xaa

20 25

<210> 54

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 54

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa

20 25

<210> 55

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 55

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Xaa

20 25

<210> 56

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is 4-azidonorleucine

<400> 56

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 57

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 57

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 58

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 58

tcagcattct aatagcagc 19

<210> 59

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 59

tcatcttctt aaaataccc 19

<210> 60

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 60

tcaggccaat acgccgtca 19

<210> 61

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 61

tcagccaagg tctgaaggtc acc 23

<210> 62

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 62

gctgctatta gaatgc 16

<210> 63

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 63

gcattctaat agcagc 16

<210> 64

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 64

tcttcttaaa ataccc 16

<210> 65

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 65

gcattctaat agcagc 16

<210> 66

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 66

ccattctatc atcaacgggt acaa 24

<210> 67

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 67

agcaagtggg aaggtgtaat cc 22

<210> 68

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 68

cagtcacata cggccaatcc 20

<210> 69

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 69

cgtaacttga tttgctgtcc tgaa 24

<210> 70

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Probe

<400> 70

tgagcccttt gccccagatg cctat 25

<210> 71

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 71

gaggaatcag atgaggatat ggga 24

<210> 72

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 72

aagcaggctg acttggttgc 20

<210> 73

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Probe

<400> 73

tcggtctctt cgactaatcc cgccaa 26

<210> 74

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 74

aggcgttgtg cgtagaggat 20

<210> 75

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 75

aaaggttacc ataagtaagt tccagaaaa 29

<210> 76

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Probe

<400> 76

agtggttggt aaaaatccgt gaggtcgg 28

<210> 77

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 77

ttatctataa tgatcaggta a 21

<210> 78

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 78

acctgatcat tatagataa 19

<210> 79

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 79

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu

1 5 10 15

Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

20 25 30