

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 5 月 21 日 (2020.5.21)

【公表番号】特表 2019-516686 (P2019-516686A)

【公表日】令和 1 年 6 月 20 日 (2019.6.20)

【年通号数】公開・登録公報 2019-023

【出願番号】特願 2018-557878 (P2018-557878)

【国際特許分類】

C 07K 14/575 (2006.01)

C 12N 15/113 (2010.01)

A 61P 3/08 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61K 31/7088 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61K 31/7115 (2006.01)

A 61K 31/712 (2006.01)

A 61K 31/7125 (2006.01)

A 61K 31/713 (2006.01)

A 61K 48/00 (2006.01)

A 61K 47/54 (2017.01)

A 61K 47/59 (2017.01)

A 61K 47/64 (2017.01)

A 61K 47/68 (2017.01)

【F I】

C 07K 14/575

C 12N 15/113 Z N A Z

A 61P 3/08

A 61P 35/00

A 61K 31/7088

A 61P 43/00 1 2 1

A 61K 31/7115

A 61K 31/712

A 61K 31/7125

A 61K 31/713

A 61K 48/00

A 61K 47/54

A 61K 47/59

A 61K 47/64

A 61K 47/68

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 4 月 10 日 (2020.4.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

修飾オリゴヌクレオチド、コンジュゲートリンカー、および G L P - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分を含む化合物。

【請求項 2】

前記コンジュゲートリンカーが前記修飾オリゴヌクレオチドを前記 G L P - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分に結合する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記修飾オリゴヌクレオチドが 15 ~ 30 個の結合ヌクレオシドの長さである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシド間結合、少なくとも 1 つの修飾糖、または少なくとも 1 つの修飾核酸塩基を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記修飾オリゴヌクレオチドが
結合デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；
結合ヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメント；および
結合ヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメント
を含み、前記ギャップセグメントは、前記 5' ウイングセグメントおよび前記 3' ウイングセグメントに直接隣接してかつそれらの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、修飾糖を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

前記修飾オリゴヌクレオチドが一本鎖である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

二重鎖を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記修飾オリゴヌクレオチドが細胞内の R N A 転写産物に相補的である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

前記細胞が膵臓細胞または膵島細胞である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記 G L P - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分が G L P - 1 受容体を標的とするペプチドコンジュゲート部分、小分子コンジュゲート部分、アプタマーコンジュゲート部分、または抗体コンジュゲート部分である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

前記ペプチドコンジュゲート部分が G L P - 1 受容体に結合することができる G L P - 1 ペプチドコンジュゲート部分である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記 G L P - 1 ペプチドコンジュゲート部分が配列番号 1 ~ 57 のいずれかのアミノ酸配列の等長部分に対して少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または 100 % 相同または同一である少なくとも 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、または 31 連続アミノ酸部分を含む、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記 G L P - 1 ペプチドコンジュゲート部分が配列番号 1 ~ 57 のいずれかのアミノ酸配列を含む、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記 G L P - 1 ペプチドコンジュゲート部分がアミノ酸配列：

(a) H i s - A i b - G l u - G l y - T h r - P h e - T h r - S e r - A s p - V a l - S e r - S e r - T y r - L e u - G l u - G l u - G l n - A l a - A l a - L y s - G l u - P h e - I l e - A l a - T r p - L e u - V a l - L y s - G l y - G l y - P r o - S e r - S e r - G l y - A l a - P r o - P r o - P r o - S e r - C y s (配列番号 22) を含み、A i b は、アミノイソ酪酸である

(b) H i s - A i b - G l u - G l y - T h r - P h e - T h r - S e r - A s p - V a l - S e r - S e r - T y r - L e u - G l u - G l u - G l n - A l a - A l a - L y s - G l u - P h e - I l e - A l a - T r p - L e u - V a l - L y s - G l y - G l y - P r o - S e r - S e r - G l y - A l a - P r o - P r o - P r o - S e r - P e n (配列番号 23) を含み、A i b は、アミノイソ酪酸であり、P e n は、ペニシラミンである；または

(c) H i s - A l a - G l u - G l y - T h r - P h e - T h r - S e r - A s p - V a l - S e r - S e r - T y r - L e u - G l u - G l y - G l n - A l a - A l a - L y s - G l u - P h e - I l e - A l a - T r p - L e u - V a l - L y s - G l y - A r g - G l y (配列番号 1)

を含む、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記 G L P - 1 ペプチドコンジュゲート部分が 8 ~ 50 アミノ酸長であり、かつその全長にわたって配列番号 1 ~ 57 のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または 100 % 相同である、請求項 11、13 および 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

前記コンジュゲートリンカーが

(a) 1 ~ 5 個のリンカー - ヌクレオシド；または

(b) 3 個のリンカー - ヌクレオシド；または

(c) T C A モチーフを有する 3 個のリンカー - ヌクレオシド

を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

前記コンジュゲートリンカーが

(a) ジスルフィド結合；または

(b) ペニシラミン基を含むジスルフィド結合；または

(c) システイン基を含むジスルフィド結合；または

(d) ヘキシルアミノ基；または

(e) ポリエチレングリコール基；または

(f) トリエチレングリコール基；または

(g) ホスフェート基

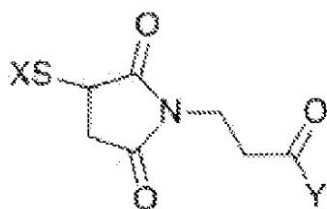
を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

前記コンジュゲートリンカーが

(a)

【化 1】



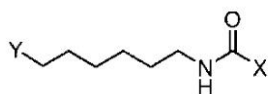
(式中、

X は、直接または間接的に G L P - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分に付着し；および

Y は、直接または間接的にオリゴヌクレオチドに付着する)；または

(b)

【化 2】



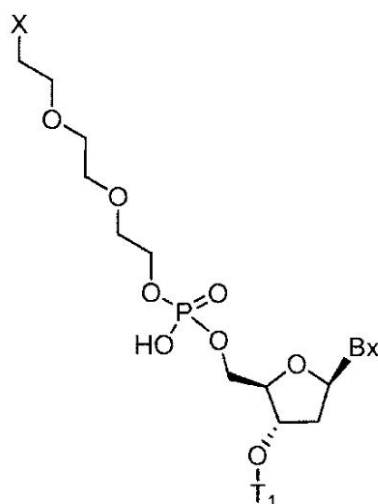
(式中、

X は、直接または間接的に前記 G L P - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分に付着し)；および

Y は、直接または間接的に修飾オリゴヌクレオチドに付着する)；または

(c)

【化 3】

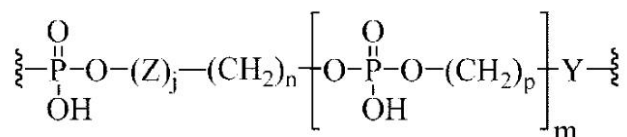


(式中、X はジスルフィド結合を含み、直接または間接的に前記 G L P - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分に付着し；および

T₁ は、前記修飾オリゴヌクレオチドを含み；かつ B x は、修飾または非修飾核酸塩基である)；または

(d)

【化 4】



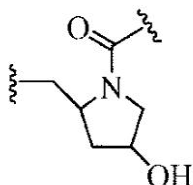
(式中、

前記ホスフェート基は、前記修飾オリゴヌクレオチドに連結され、かつ Y は、コンジュゲート基に連結され；

Y は、ホスホジエステルまたはアミノ (- NH -) 基であり；

Z は、式：

【化 5】



を有するピロリジニル基であり；

j は、0 または 1 であり；

n は、約 1 ～ 約 10 であり；

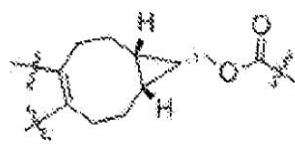
p は、1 ～ 約 10 であり；

m は、0 または 1 ～ 4 であり；および

Y がアミノである場合、m は、1 である）；または

(e)

【化 6】



を含む、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

細胞内の核酸標的の発現のモジュレートに使用するための、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0492

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0492】

実施例 26：マレイミドリンカーを介して 5' 位でコンジュゲートされた GLP-1 を含むコンジュゲート化修飾オリゴヌクレオチドの調製方法。

MALAT1 を標的化する 5' ヘキシルアミノ修飾オリゴヌクレオチド (ISIS 786434) を本明細書で以前に記載したように合成および精製した。ISIS 786434 を四ホウ酸ナトリウム緩衝液中、pH 7、室温で 5 eq. の N-スクシンイミジル 3-マレイミドプロピオネート (MW 266.21 g/mol) と反応させて、5' - (3-マレイジミル) プロピオニル - C6 MALAT1 ASO を得た。C-末端システインアミド (「GLP-1 ペプチド - システインアミド」、HAibEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFI AWLVKGGPSSSGAPPPSC - NH₂) を含有する GLP-1 ペプチドを 0.1 M リン酸ナトリウム、pH 8.5 / DMF に溶解し、室温で攪拌しながら 5' - (3-マレイジミル) プロピオニル - C6 MALAT1 ASO に加えた。生成物 (ION1086699) が形成された。

さらに、本発明は次の態様を包含する。

1. 修飾オリゴヌクレオチド、コンジュゲートリンカー、および GLP-1 受容体リガンドコンジュゲート部分を含む化合物。

2. 前記コンジュゲートリンカーは、前記修飾オリゴヌクレオチドを前記 GLP-1 受容体リガンドコンジュゲート部分に結合する、項 1 に記載の化合物。

3. 前記修飾オリゴヌクレオチドは、8～80個の結合ヌクレオシドの長さである、項1または2に記載の化合物。
4. 前記修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の結合ヌクレオシドの長さである、項3に記載の化合物。
5. 前記修飾オリゴヌクレオチドは、12～30個の結合ヌクレオシドの長さである、項3に記載の化合物。
6. 前記修飾オリゴヌクレオチドは、15～30個の結合ヌクレオシドの長さである、項3に記載の化合物。
7. 前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合、少なくとも1つの修飾糖、または少なくとも1つの修飾核酸塩基を含む、項1～6のいずれか一項に記載の化合物。
8. 前記修飾ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、項7に記載の化合物。
9. 前記修飾オリゴヌクレオチドの各修飾ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、項8に記載の化合物。
10. 前記修飾糖は、二環式糖である、項7～9のいずれか一項に記載の化合物。
11. 前記二環式糖は、 $4' - (CH_2) - O - 2' (LNA)$ ； $4' - (CH_2)_2 - O - 2' (ENA)$ ；および $4' - CH(CH_3) - O - 2' (cet)$ からなる群から選択される、項10に記載の化合物。
12. 前記修飾糖は、 $2' - O -$ メトキシエチル、 $2' - F$ 、または $2' - OMe$ である、項7～9のいずれか一項に記載の化合物。
13. 前記修飾核酸塩基は、5-メチルシトシンである、項7～12のいずれか一項に記載の化合物。
14. 前記修飾オリゴヌクレオチドは、
結合デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；
結合ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント；および
結合ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント
を含み、前記ギャップセグメントは、前記5'ウイングセグメントおよび前記3'ウイングセグメントに直接隣接してかつそれらの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、修飾糖を含む、項1～13のいずれか一項に記載の化合物。
15. 前記修飾オリゴヌクレオチドは、一本鎖である、項1～14のいずれか一項に記載の化合物。
16. 前記修飾オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、項15に記載の化合物。
17. 前記修飾オリゴヌクレオチドは、miRNA拮抗薬またはmiRNA模倣物である、項15に記載の化合物。
18. 二重鎖を含む、項1～14のいずれか一項に記載の化合物。
19. 前記二重鎖は、
前記修飾オリゴヌクレオチドを含む第1の鎖；および
前記第1の鎖に相補的な第2の鎖
を含む、項18に記載の化合物。
20. 前記修飾オリゴヌクレオチドを含む前記第1の鎖は、RNA転写産物に相補的である、項19に記載の化合物。
21. 前記第2の鎖は、RNA転写産物に相補的である、項19に記載の化合物。
22. miRNA模倣物である、項18に記載の化合物。
23. リボヌクレオチドを含む、項1～22のいずれか一項に記載の化合物。
24. デオキシリボヌクレオチドを含む、項1～22のいずれか一項に記載の化合物。
25. 前記修飾オリゴヌクレオチドは、細胞内のRNA転写産物に相補的である、項1～24のいずれか一項に記載の化合物。
26. 前記細胞は、脾臓細胞である、項25に記載の化合物。

27. 前記膵臓細胞は、膵島細胞である、項26に記載の化合物。

28. 前記RNA転写産物は、プレmRNA、mRNA、非コードRNA、またはmiRNAである、項25～27のいずれか一項に記載の化合物。

29. 前記GLP-1受容体リガンドコンジュゲート部分は、GLP-1受容体を標的とするペプチドコンジュゲート部分、小分子コンジュゲート部分、アプタマーコンジュゲート部分、または抗体コンジュゲート部分である、項1～28のいずれか一項に記載の化合物。

30. 前記ペプチドコンジュゲート部分は、GLP-1ペプチドコンジュゲート部分である、項29に記載の化合物。

31. 前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分は、配列番号1～57のいずれかのアミノ酸配列の等長部分に対して少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相同である少なくとも8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、または31連続アミノ酸部分を含む、項30に記載の化合物。

32. 前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分は、保存的アミノ酸置換、アミノ酸類似体、またはアミノ酸誘導体を含み、前記保存的アミノ酸置換は、他の脂肪族アミノ酸による脂肪族アミノ酸の置き換え；スレオニンによるセリンの置き換えもしくはその逆；他の酸性残基による酸性残基の置き換え；アミド基を支持する他の残基による、アミド基を支持する残基の置き換え；塩基性残基の他の塩基性残基との交換；または他の芳香族残基による芳香族残基の置き換え、あるいはそれらの組み合わせを含み、および前記脂肪族残基は、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシンもしくはそれらの合成均等物を含み、前記酸性残基は、アスパラギン酸、グルタミン酸もしくはそれらの合成均等物を含み、前記アミド基を含む残基は、アスパラギン酸、グルタミン酸もしくはそれらの合成均等物を含み、前記塩基性残基は、リシン、アルギニンもしくはそれらの合成均等物を含み、または前記芳香族残基は、フェニルアラニン、チロシンもしくはそれらの合成均等物を含む、項31に記載の化合物。

33. 前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分は、配列番号1～57のいずれかのアミノ酸配列の等長部分に対して少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一である少なくとも8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、または31連続アミノ酸部分を含む、項31に記載の化合物。

34. 前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分は、8～50アミノ酸長であり、かつその全長にわたって配列番号1～57のいずれかのアミノ酸配列に対して少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相同である、項30に記載の化合物。

35. 前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分は、保存的アミノ酸置換、アミノ酸類似体、またはアミノ酸誘導体を含む、項34に記載の化合物。

36. 前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分は、その全長にわたって配列番号1～57のいずれかのアミノ酸配列に対して少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一である、項34に記載の化合物。

37. 前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分は、配列番号1～57のいずれかのアミノ酸配列を含む、項30～36のいずれか一項に記載の化合物。

38. 前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分は、配列番号1～57のいずれかのアミノ酸配列からなる、項37に記載の化合物。

39. 前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分は、アミノ酸配列：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 (配列番号 22) を含み、Aib は、アミノイソ酪酸である、項 30 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物。

40. 前記 GLP - 1 ペプチドコンジュゲート部分は、前記アミノ酸配列：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 (配列番号 22) からなり、Aib は、アミノイソ酪酸である、項 39 に記載の化合物。

41. 前記 GLP - 1 ペプチドコンジュゲート部分は、アミノ酸配列：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 (配列番号 23) を含み、Aib は、アミノイソ酪酸であり、および Pen は、ペニシラミンである、項 30 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物。

42. 前記 GLP - 1 ペプチドコンジュゲート部分は、前記アミノ酸配列：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 (配列番号 23) からなり、Aib は、アミノイソ酪酸であり、および Pen は、ペニシラミンである、項 41 に記載の化合物。

43. 前記 GLP - 1 ペプチドコンジュゲート部分は、アミノ酸配列：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 (配列番号 1) を含む、項 30 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物。

44. 前記 GLP - 1 ペプチドコンジュゲート部分は、前記アミノ酸配列：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 (配列番号 1) からなる、項 43 に記載の化合物。

45. 前記 GLP - 1 ペプチドコンジュゲート部分は、GLP - 1 受容体に結合することができる、項 30 ~ 44 のいずれか一項に記載の化合物。

46. 前記 GLP - 1 受容体は、細胞の表面上に発現される、項 45 に記載の化合物。

47. 前記細胞は、膵臓細胞である、項 46 に記載の化合物。

48. 前記膵臓細胞は、膵島細胞である、項 47 に記載の化合物。

49. 前記細胞は、動物内にある、項 46 ~ 48 のいずれか一項に記載の化合物。

50. 少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または少なくとも 5 つの GLP - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分を含む、項 1 ~ 49 のいずれか一項に記載の化合物。

51. 前記コンジュゲートリンカーは、前記 GLP - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分を前記修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端に結合する、項 1 ~ 50 のいずれか一項に記載の化合物。

52. 前記コンジュゲートリンカーは、前記 GLP - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分を前記修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端に結合する、項 1 ~ 50 のいずれか一項に記載の化合物。

53. 前記コンジュゲートリンカーは、開裂可能である、項 1 ~ 52 のいずれか一項に記

載の化合物。

54. 前記コンジュゲートリンカーは、ジスルフィド結合を含む、項1～53のいずれか一項に記載の化合物。

55. 前記ジスルフィド結合は、ペニシラミンを含む、項54に記載の化合物。

56. 前記GLP-1受容体リガンドコンジュゲート部分は、項30～44のいずれか一項に記載のGLP-1ペプチドコンジュゲート部分であり、および前記ジスルフィド結合は、前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分を前記修飾オリゴヌクレオチドに結合する、項55に記載の化合物。

57. 前記ジスルフィド結合は、前記GLP-1ペプチドコンジュゲート部分のC-末端を前記修飾オリゴヌクレオチドの前記5'末端または3'末端に結合する、項56に記載の化合物。

58. 前記コンジュゲートリンカーは、1～5個のリンカー-ヌクレオシドを含む、項1～57のいずれか一項に記載の化合物。

59. 前記コンジュゲートリンカーは、3個のリンカー-ヌクレオシドを含む、項58に記載の化合物。

60. 前記3個のリンカー-ヌクレオシドは、TCAモチーフを有する、項59に記載の化合物。

61. 1～5個のリンカー-ヌクレオシドは、TCAモチーフを含まない、項58に記載の化合物。

62. 前記コンジュゲートリンカーは、ヘキシルアミノ基を含む、項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

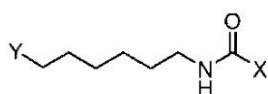
63. 前記コンジュゲートリンカーは、ポリエチレングリコール基を含む、項1～62のいずれか一項に記載の化合物。

64. 前記コンジュゲートリンカーは、トリエチレングリコール基を含む、項1～63のいずれか一項に記載の化合物。

65. 前記コンジュゲートリンカーは、ホスフェート基を含む、項1～64のいずれか一項に記載の化合物。

66. 前記コンジュゲートリンカーは、

【化92】



(式中、

Xは、直接または間接的に前記GLP-1受容体リガンドコンジュゲート部分に付着し；および

Yは、直接または間接的に前記修飾オリゴヌクレオチドに付着する)を含む、項1～65のいずれか一項に記載の化合物。

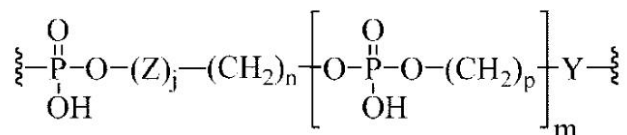
67. Xは、Oを含む、項66に記載の化合物。

68. Yは、ホスフェート基を含む、項66または67に記載の化合物。

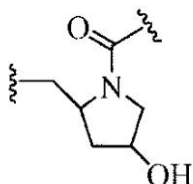
69. Xは、項54～57のいずれか一項に記載のジスルフィド結合によって前記GLP-1受容体リガンドコンジュゲート部分に付着する、項66～68のいずれか一項に記載の化合物。

70. 前記コンジュゲートリンカーは、

【化 9 4】



【化 9 5】



73. Yは、アミノ(- NH -)である、項72に記載の化合物。

74. Yは、ホスホジエステル基である、項72に記載の化合物。

75. nは、3であり、およびpは、3である、項72～74のいずれか一項に記載の化合物。

76. nは、6であり、およびpは、6である、項72～74のいずれか一項に記載の化合物。

77. nは、2～10であり、およびpは、2～10である、項72～74のいずれか一項に記載の化合物。

78. nおよびpは、異なる、項72～74のいずれか一項に記載の化合物。

79. nおよびpは、同じである、項72～74のいずれか一項に記載の化合物。

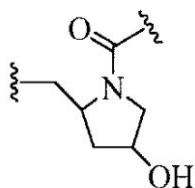
80. mは、0である、項72または74～74のいずれか一項に記載の化合物。

81. mは、1である、項72～79のいずれか一項に記載の化合物。

82. jは、0である、項72～81のいずれか一項に記載の化合物。

83. jは、1であり、およびZは、式：

【化96】



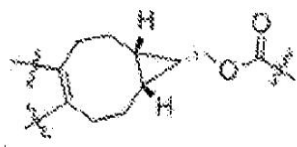
を有する、項72～81のいずれか一項に記載の化合物。

84. nは、2であり、およびpは、3である、項83に記載の化合物。

85. nは、5であり、およびpは、6である、項83に記載の化合物。

86. 前記コンジュゲートリンカーは、

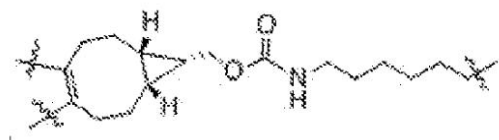
【化97】



を含む、項1～85のいずれか一項に記載の化合物。

87. 前記コンジュゲートリンカーは、

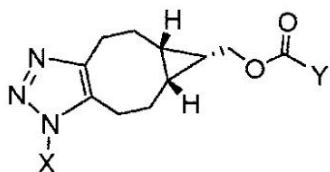
【化98】



を含む、項1～85のいずれか一項に記載の化合物。

88. 前記コンジュゲートリンカーを含む前記化合物は、

【化99】



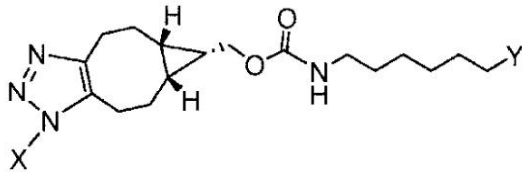
(式中、

N - N = Nは、前記GLP - 1受容体リガンドコンジュゲート部分のアジド基を表し、かつXは、直接または間接的に前記GLP - 1受容体リガンドコンジュゲート部分の残り

の部分に付着し；および

Y は、直接または間接的に前記オリゴヌクレオチドに付着する）
を含む、項 1 ～ 85 のいずれか一項に記載の化合物。

89. 前記コンジュゲートリンカーを含む前記化合物は、
【化 100】

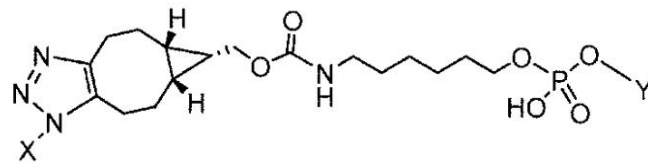


(式中、

N - N = N は、前記 G L P - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分のアジド基を表し、
かつ X は、直接または間接的に前記 G L P - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分の残り
の部分に付着し；および

Y は、直接または間接的に前記オリゴヌクレオチドに付着する）
を含む、項 1 ～ 85 のいずれか一項に記載の化合物。

90. 前記コンジュゲートリンカーを含む前記化合物は、
【化 101】



(式中

N - N = N は、前記 G L P - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分のアジド基を表し、
かつ X は、直接または間接的に前記 G L P - 1 受容体リガンドコンジュゲート部分の残り
の部分に付着し；および

Y は、直接または間接的に前記オリゴヌクレオチドに付着する）
を含む、項 1 ～ 85 のいずれか一項に記載の化合物。

91. 細胞内の核酸標的の発現をモジュレートする方法であって、前記細胞を項 1 ～ 90
のいずれか一項に記載の化合物と接触させ、それにより前記細胞内の前記核酸標的の発現
をモジュレートすることを含む方法。

92. 前記細胞は、膵臓細胞である、項 91 に記載の方法。

93. 前記膵臓細胞は、膵島細胞である、項 92 に記載の方法。

94. 前記細胞は、前記細胞の表面上に G L P - 1 受容体を発現する、項 91 ～ 93 のい
ずれか一項に記載の方法。

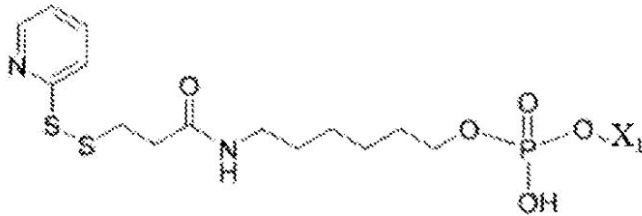
95. 前記細胞を前記化合物と接触させることは、前記核酸標的の発現を阻害する、項 9
1 ～ 94 のいずれか一項に記載の方法。

96. 前記核酸標的は、プレ mRNA、mRNA、非コード RNA、または miRNA で
ある、項 91 ～ 95 のいずれか一項に記載の方法。

97. 前記細胞は、動物内にある、項 91 ～ 96 のいずれか一項に記載の方法。

98. 化合物を調製する方法であって、

【化 1 0 2】



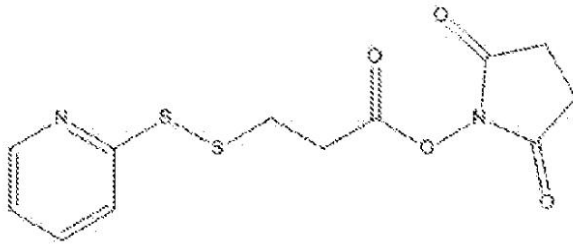
(式中、 X_1 は、オリゴヌクレオチドであり、および前記化合物は、GLP - 1 ペプチド
 コンjugate化オリゴヌクレオチドである)

をGLP - 1 ペプチドと反応させることを含む方法。

99. GLP - 1 ペプチドコンjugate化オリゴヌクレオチドを調製する方法であって

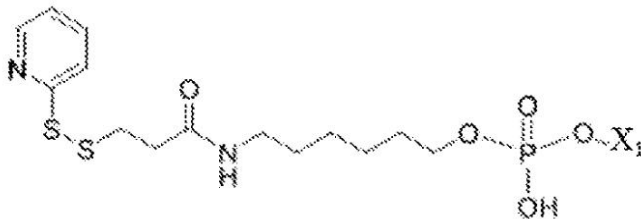
、
 オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドの5'末端にヘキサメチルリン
 カーおよび末端アミンを含むオリゴヌクレオチドを、式：

【化 1 0 3】



を有する3 - (2 - ピリジルジチオプロピオン酸N - ヒドロキシスクシンイミドエステル
)と反応させ、それにより、式：

【化 1 0 4】



(式中、 X_1 は、前記オリゴヌクレオチドである)

を有する化合物2を得ることと、

化合物2をGLP - 1 ペプチドと反応させ、それにより、式：

【化 1 0 5】



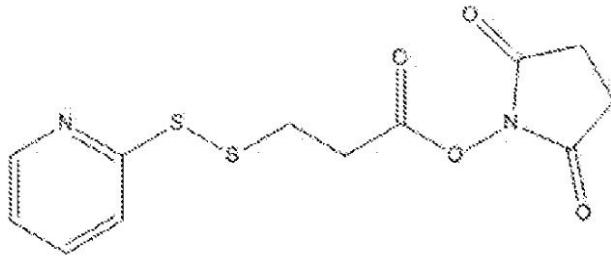
(式中、 X_1 は、前記オリゴヌクレオチドであり、および X_2 は、前記GLP - 1 ペプチ
 ドである)

を有する前記GLP - 1 ペプチドコンjugate化オリゴヌクレオチドを得ることと
 を含む方法。

100. GLP - 1 ペプチドコンjugate化オリゴヌクレオチドを調製する方法であっ
 て、

オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドの 5' 末端にヘキサメチルリンカーおよび末端アミンを含むオリゴヌクレオチドを含む溶液を、式：

【化 1 0 6】



を有する 3 - (2 - ピリジルジチオプロピオン酸 N - ヒドロキシスクシンイミドエステル) を含む溶液と混合し、それにより、式：

【化 1 0 7】



(式中、 X_1 は、前記オリゴヌクレオチドである)

を有する化合物 2 を得ることと、

化合物 2 を含む溶液を、GLP - 1 ペプチドを含む溶液と混合し、それにより、式：

【化 1 0 8】



(式中、 X_1 は、前記オリゴヌクレオチドであり、および X_2 は、前記 GLP - 1 ペプチドである)

を有する前記 GLP - 1 ペプチドコンジュゲート化オリゴヌクレオチドを得ることとを含む方法。

1 0 1 . 前記オリゴヌクレオチドを含む前記溶液は、リン酸ナトリウム緩衝液を含み、および 3 - (2 - ピリジルジチオプロピオン酸 N - ヒドロキシスクシンイミドエステル) を含む前記溶液は、ジメチルホルムアミドを含む、項 1 0 0 に記載の方法。

1 0 2 . 前記溶液は、室温で混合される、項 1 0 0 または 1 0 1 に記載の方法。

1 0 3 . 化合物 2 を含む前記溶液は、アセトニトリルおよび NaHCO_3 をさらに含み、かつ約 8 . 0 の pH を有する、項 1 0 0 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載の方法。

1 0 4 . GLP - 1 ペプチドを含む前記溶液は、ジメチルホルムアミドをさらに含み、項 1 0 0 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

1 0 5 . 前記 GLP - 1 ペプチドは、配列番号 1 ~ 5 7 のいずれかのアミノ酸配列の等長部分に対して少なくとも 6 0 %、少なくとも 6 5 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、または 1 0 0 % 相同である少なくとも 8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、または 3 1 連続アミノ酸部分を含む、項 9 8 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

1 0 6 . 前記 GLP - 1 ペプチドは、配列番号 1 ~ 5 7 のいずれかのアミノ酸配列の等長部分に対して少なくとも 6 0 %、少なくとも 6 5 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 7 5

%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一である少なくとも8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、または31連続アミノ酸部分を含む、項105に記載の方法。

107. 前記GLP-1ペプチドは、8~50アミノ酸長であり、かつその全長にわたって配列番号1~57のいずれかのアミノ酸配列に対して少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相同である、項98~104のいずれか一項に記載の方法。

108. 前記GLP-1ペプチドは、その全長にわたって配列番号1~57のいずれかのアミノ酸配列に対して少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一である、項107に記載の方法。

109. 前記GLP-1ペプチドは、GLP-1(7-37)(配列番号1)のアミノ酸配列を含む、項105~108のいずれか一項に記載の方法。

110. 前記GLP-1ペプチドは、前記GLP-1(7-37)(配列番号1)のアミノ酸配列からなる、項109に記載の方法。

111. 前記GLP-1ペプチドは、アミノ酸配列：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(配列番号22)を含み、Aibは、アミノイソ酪酸である、項105~108のいずれか一項に記載の方法。

112. 前記GLP-1ペプチドは、前記アミノ酸配列：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(配列番号22)からなり、Aibは、アミノイソ酪酸である、項111に記載の方法。

113. 前記GLP-1ペプチドは、アミノ酸配列：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(配列番号23)を含み、Aibは、アミノイソ酪酸であり、およびPenは、ペニシラミンである、項105~108のいずれか一項に記載の方法。

114. 前記GLP-1ペプチドは、前記アミノ酸配列：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(配列番号23)からなり、Aibは、アミノイソ酪酸であり、およびPenは、ペニシラミンである、項113に記載の方法。

115. 前記GLP-1ペプチドは、アミノ酸配列：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(配列番号1)を含む、項105~108のいずれか一項に記載の方法。

116. 前記GLP-1ペプチドは、前記アミノ酸配列：His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu

u - G l u - G l y - G l n - A l a - A l a - L y s - G l u - P h e - I l e - A l a - T r p - L e u - V a l - L y s - G l y - A r g - G l y (配列番号 1) からなる、項 1 1 5 に記載の方法。

1 1 7 . 前記 G L P - 1 ペプチド部分は、反応性硫黄部分を含む、項 1 0 5 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

1 1 8 . 前記 G L P - 1 ペプチドは、ペニシラミンを含む、項 1 0 5 ~ 1 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

1 1 9 . 前記ペニシラミンは、前記 G L P - 1 ペプチドの C - 末端に結合される、項 1 1 8 に記載の方法。

1 2 0 . 項 1 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

1 2 1 . 前記 G L P - 1 ペプチドコンジュゲート部分は、アミノ酸配列：H i s - A i b - G l u - G l y - T h r - P h e - T h r - S e r - A s p - V a l - S e r - S e r - T y r - L e u - G l u - G l u - G l n - A l a - A l a - L y s - G l u - P h e - I l e - A l a - T r p - L e u - V a l - L y s - G l y - G l y - P r o - S e r - S e r - G l y - A l a - P r o - P r o - P r o - S e r - Z a a (配列番号 5 6) を含む、項 3 0 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。