

【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 0 7 K	14/575	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
A 6 1 P	3/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)
A 6 1 K	47/59	(2017.01)
A 6 1 K	47/64	(2017.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)

【F I】

C 0 7 K	14/575	
C 1 2 N	15/113	Z N A Z
A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/7115	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	47/59	
A 6 1 K	47/64	
A 6 1 K	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 RNA 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】

前記細胞が胰臓細胞または 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、アブタマー・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 GLP-1ペプチドコンジュゲート部分がアミノ酸配列：

(a) His - Aib - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Asp - Val - Ser - Ser - Tyr - Leu - Glu - Glu - 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

(b) His - Aib - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Asp - Val - Ser - Ser - Tyr - Leu - Glu - Glu - Glu - 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、Penは、ペニシラミンである；または

(c) His - Ala - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Asp - Val - Ser - Ser - Tyr - Leu - Glu - Gly - Glu - Ala - Ala - Lys - Glu - Phe - Ile - Ala - Trp - Leu - Val - Lys - Gly - Arg - Gly (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 GLP-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) TCA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

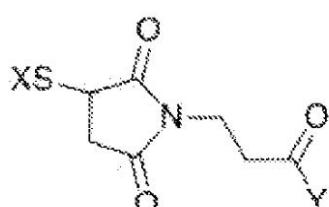
を含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

前記コンジュゲートリンカーが

(a)

【化1】



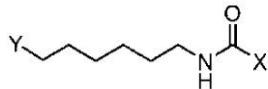
(式中、

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】



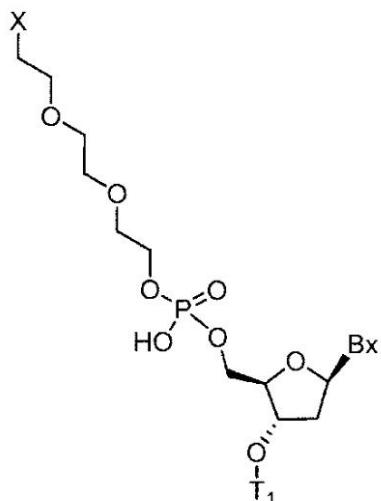
(式中、

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】

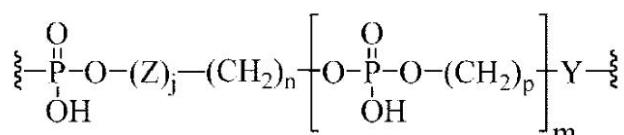


(式中、Xはジスルフィド結合を含み、直接または間接的に前記G L P - 1受容体リガンドコンジュゲート部分に付着し；および

$\text{T}_1$ は、前記修飾オリゴヌクレオチドを含み；かつ $\text{B}_X$ は、修飾または非修飾核酸塩基である)；または

(d)

【化4】



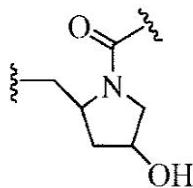
(式中、

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 $\text{Y}$ は、コンジュゲート基に連結され；

$\text{Y}$ は、ホスホジエステルまたはアミノ(-NH-)基であり；

$\text{Z}$ 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；

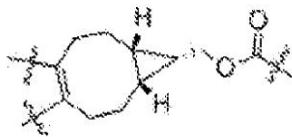
pは、1～約10であり；

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'ヘキシリアミノ修飾オリゴヌクレオチド(1S1S 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。1S1S 786434を四ホウ酸ナトリウム緩衝液中、pH7、室温で5eq.のN-スクシンイミジル3-マレイミドプロピオネート(MW 266.21g/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」、HAIbEGTFTSVDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGPSSGAPPSC-NH2)を含有するGLP-1ペプチドを0.1Mリン酸ナトリウム、pH8.5/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<sub>2</sub>)-O-2'-(LNA)；4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2'-(ENA)；および4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'-(C Et)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. 前記臍臍細胞は、臍島細胞である、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、アブ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 -

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、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、ヘキシリアミノ基を含む、項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

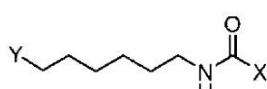
63. 前記コンジュゲートリンカーは、ポリエチレングリコール基を含む、項1～62のいずれか一項に記載の化合物。

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。

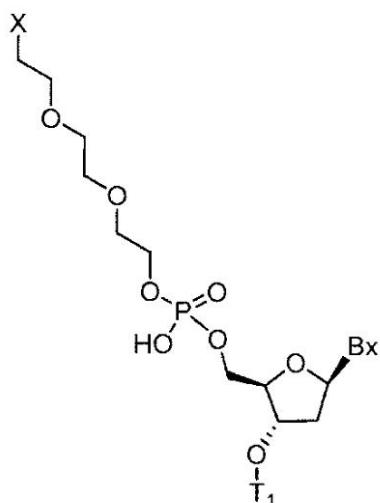
67. Xは、Oを含む、項66に記載の化合物。

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93】



(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

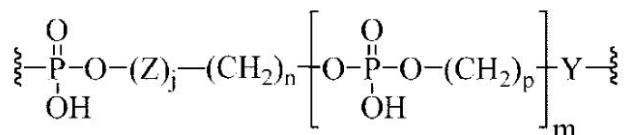
T<sub>1</sub>は、前記修飾オリゴヌクレオチドを含み；かつBxは、修飾または非修飾核酸塩基である)

を含む、項1～69のいずれか一項に記載の化合物。

71. Xは、項54～57のいずれか一項に記載のジスルフィド結合を含む、項70に記載の化合物。

72. 前記コンジュゲートリンカーは、

## 【化94】



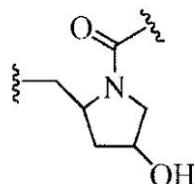
(式中、

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95】



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)

を含む、項1～71のいずれか一項に記載の化合物。

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。

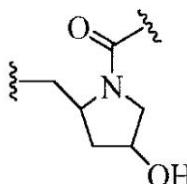
80. mは、0である、項72または74～74のいずれか一項に記載の化合物。

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】



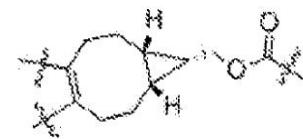
を有する、項72～81のいずれか一項に記載の化合物。

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、

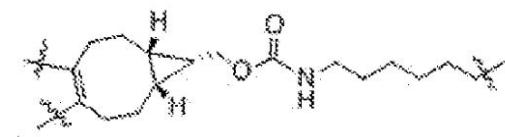
【化97】



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、

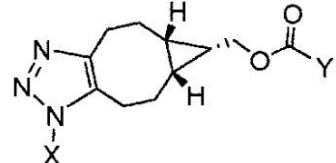
【化98】



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】



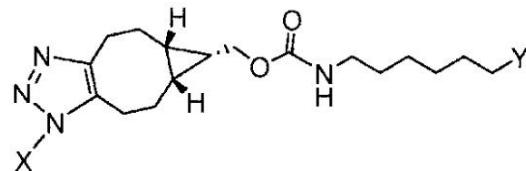
(式中、

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】

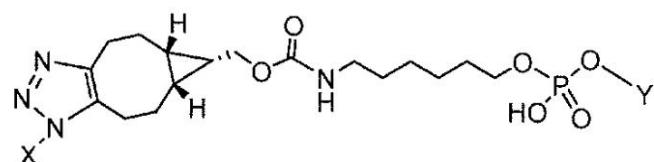


(式中、

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。

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。

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GLP-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。

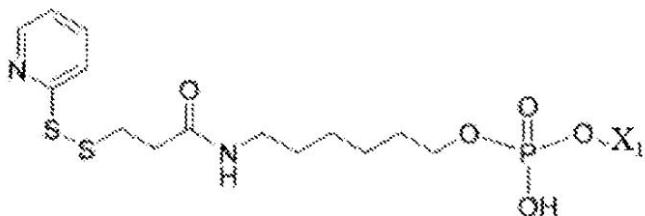
95. 前記細胞を前記化合物と接触させることは、前記核酸標的の発現を阻害する、項9  
1～94のいずれか一項に記載の方法。

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102】



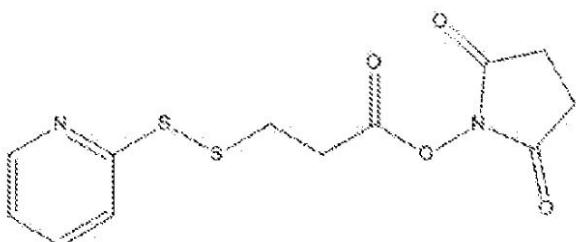
(式中、X<sub>1</sub>は、オリゴヌクレオチドであり、および前記化合物は、GLP-1ペプチドコンジュゲート化オリゴヌクレオチドである)

をGLP-1ペプチドと反応させることを含む方法。

99. GLP-1ペプチドコンジュゲート化オリゴヌクレオチドを調製する方法であつて、

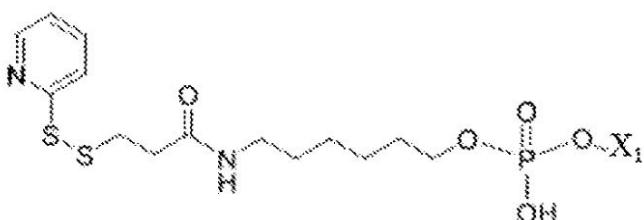
オリゴヌクレオチドであつて、前記オリゴヌクレオチドの5'末端にヘキサメチルリンカーよび末端アミンを含むオリゴヌクレオチドを、式：

## 【化103】



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104】



(式中、X<sub>1</sub>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105】



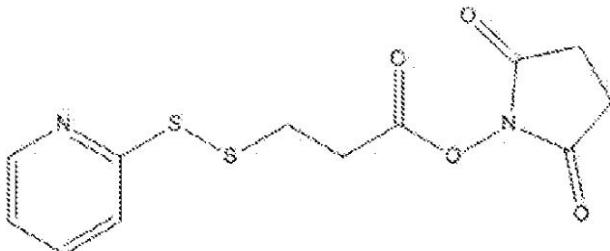
(式中、X<sub>1</sub>は、前記オリゴヌクレオチドであり、およびX<sub>2</sub>は、前記GLP-1ペプチドである)

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。

100. GLP-1ペプチドコンジュゲート化オリゴヌクレオチドを調製する方法であつて、

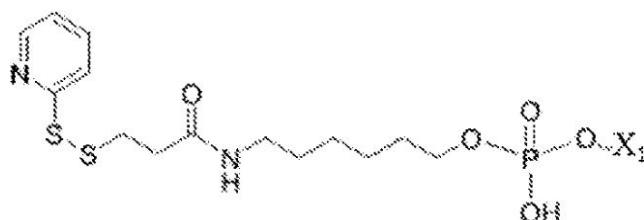
オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドの5'末端にヘキサメチルリンカーよび末端アミンを含むオリゴヌクレオチドを含む溶液を、式：

【化106】



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107】



(式中、X<sub>1</sub>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108】



(式中、X<sub>1</sub>は、前記オリゴヌクレオチドであり、およびX<sub>2</sub>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。

101. 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100に記載の方法。

102. 前記溶液は、室温で混合される、項100または101に記載の方法。

103. 化合物2を含む前記溶液は、アセトニトリルおよびNaHCO<sub>3</sub>をさらに含み、かつ約8.0のpHを有する、項100~102のいずれか一項に記載の方法。

104. 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む、項100~103のいずれか一項に記載の方法。

105. 前記GLP-1ペプチドは、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98~104のいずれか一項に記載の方法。

106. 前記GLP-1ペプチドは、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 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 - Le

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115に記載の方法。

117. 前記G L P - 1ペプチド部分は、反応性硫黄部分を含む、項105～116のいずれか一項に記載の方法。

118. 前記G L P - 1ペプチドは、ペニシラミンを含む、項105～117のいずれか一項に記載の方法。

119. 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118に記載の方法。

120. 項1～90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。

121. 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56) を含む、項30～36のいずれか一項に記載の化合物。