(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507962
(P2025-507962A)
(43)公表日　令和7年3月21日(2025.3.21)

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *31/18 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/18 | ４Ｃ０８６ |
| *Ａ６１Ｐ* | *1/04 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 1/04 | ４Ｃ２０６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/381 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/381 | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全22頁）

(21)出願番号　特願2024-552421(P2024-552421)
(86)(22)出願日　令和5年3月3日(2023.3.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月1日(2024.11.1)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/055490
(87)国際公開番号　WO2023/166203
(87)国際公開日　令和5年9月7日(2023.9.7)
(31)優先権主張番号　22160079.4
(32)優先日　令和4年3月3日(2022.3.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　315012541
ドムペ・ファルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ
イタリア国　２０１２１　ミラノ，ヴィア・サンタ・ルチア　６
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100106080
弁理士　山口 晶子
(72)発明者　アレグレッティ，マルチェッロ
イタリア国　６７１００　ラクイラ，エッ
最終頁に続く

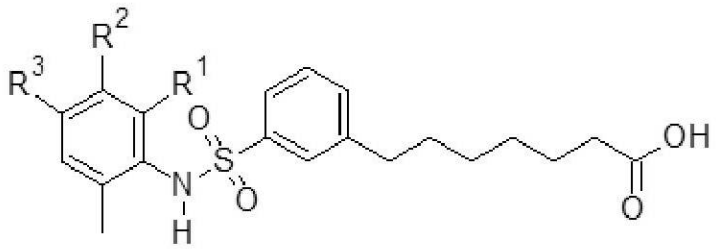
(54)【発明の名称】　炎症性腸疾患の治療のためのＧＰＲ１２０アゴニスト

(57)【要約】
本発明は、炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎又はクローン病の治療に使用するためのＧＰＲ１２０アゴニストに関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
個体における炎症性腸疾患の予防又は治療に使用するための、式（Ｉ）：
【化１】



(I)

［式中、
Ｒ$^{1}$は、ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ$^{2}$は、Ｈであり、
Ｒ$^{3}$は、Ｆ、Ｃｌ及びＣＦ$_{3}$から選ばれ、
又は
Ｒ$^{1}$及びＲ$^{2}$は、独立に、置換又は非置換フェニル又はチオフェン及びＨから選ばれ（ただし、Ｒ$^{1}$又はＲ$^{2}$の少なくとも一つはＨである）、そして
Ｒ$^{3}$は、Ｆであり、
ここで、前記フェニル又はチオフェンが置換されている場合、置換基は、好ましくは、Ｃｌ、Ｆ又はＣＨ$_{3}$から選ばれ、さらに好ましくはフェニルの２、３もしくは４位、又はチオフェンの３、４もしくは５位にある］
のＧＰＲ１２０アゴニスト。
【請求項２】
７－（３－（Ｎ－（４－フルオロ－２，６－ジメチルフェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸、
７－（３－（Ｎ－（４－クロロ－２，６－ジメチルフェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸、
７－（３－（Ｎ－（４－トリフルオロメチル－２，６－ジメチル－フェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸、
７－（３－（Ｎ－（６－フルオロ－４－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸、
７－（３－｛［４－フルオロ－２－メチル－５－（チオフェン－２－イル）フェニル］スルファモイル｝フェニル）ヘプタン酸、
及び
７－（３－（Ｎ－（５－フルオロ－３－メチル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸
から選ばれる、請求項１に記載の使用のためのＧＰＲ１２０アゴニスト。
【請求項３】
７－（３－（Ｎ－（４－クロロ－２，６－ジメチルフェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸である、請求項１又は２に記載の使用のためのＧＰＲ１２０アゴニスト。
【請求項４】
前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、請求項１～３に記載の使用のためのＧＰＲ１２０アゴニスト。
【請求項５】
前記ＧＰＲ１２０アゴニストが経口投与される、請求項１～４に記載の使用のためのＧＰＲ１２０アゴニスト。
【請求項６】

前記ＧＰＲ１２０アゴニストが、制御放出製剤及び／又は耐胃製剤でない医薬組成物で投与される、請求項１～５に記載の使用のためのＧＰＲ１２０アゴニスト。
【請求項７】
個体における炎症性腸疾患の予防又は治療に使用するための、請求項１～３に記載のＧＰＲ１２０アゴニストと少なくとも一つの不活性な薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項８】
経口投与するための、請求項７に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項９】
７－（３－｛［４－フルオロ－２－メチル－５－（チオフェン－２－イル）フェニル］スルファモイル｝フェニル）ヘプタン酸であるＧＰＲ１２０アゴニスト。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、炎症性腸疾患の治療に使用するためのＧＰＲ１２０アゴニストに関する。
【背景技術】
【０００２】
炎症性腸疾患（ＩＢＤ）は、消化管の慢性炎症状態の一群と見なされ、中でも最も一般的なものは潰瘍性大腸炎（ＵＣ）とクローン病（ＣＤ）である。潰瘍性大腸炎では、炎症は大腸（結腸）と直腸の粘膜層に限局されるが、クローン病では、回腸が最も一般的な患部ではあるが、消化管のどの部分にも（口内にも）炎症が斑状に分布することがある。
【０００３】
どちらの疾患にも、下痢、腹痛、直腸出血、及び体重減少といった共通の類似症状がある。しかしながら、それらの間に類似性があるとは言え、異なるいくつかのその他の症状もある。例えば、クローン病では、栄養の吸収を担う小腸がその患部であるため、栄養不良がよく見られる。一方、潰瘍性大腸炎は血便及び直腸出血を伴うが、これらはクローン病では多くない。ＣＤ患者の５０％以上が葉酸とビタミンＤ欠乏症に苦しむが、ＵＣ患者の５０％以上は鉄欠乏症に苦しむ。
【０００４】
炎症性腸疾患は男女に等しく発生する。青年期に発症することが多く、ＩＢＤ患者のおよそ２５％は２０歳未満である。場合によっては成人期に発生することもある（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ａｎｄ Ｌｉｆｅ Ｖｏｌ．１２，Ｉｓｓｕｅ ２，Ａｐｒｉｌ－Ｊｕｎｅ ２０１９，ｐｐ．１１３－１２２）。炎症性腸疾患の原因は依然として大部分不明のままであるが、遺伝的要素と環境要素、免疫応答の調節異常、及び微生物叢の変化などの間の極めて複雑な相互作用によって生じる。ただし、これらの要素のいずれも単独では疾患を起こすのに十分でない。この疾患を診断するには、臨床検査、内視鏡検査、組織検査、及び放射線検査が使用される（Ｚｈａｎｇ Ｙ．ｅｔ ａｌ．Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ ２０１４；２０（１）：９１－９９）。
【０００５】
現在、炎症性腸疾患の治療は段階ごとのアプローチに基づく。軽度から中等度のクローン病の場合、治療の第一段階は、５－アミノサリチル酸（５－ＡＳＡ）（商品名Ｍｅｓａｌａｍｉｎｅ）などのアミノサリチル酸の使用である。これが効果を示さなかった場合、入院前最後の試みとして、抗生物質、コルチコステロイド及び免疫抑制薬が使用される。
【０００６】
潰瘍性大腸炎の場合、従来の治療は、５－アミノサリチル酸、コルチコステロイド、及びプリン類似体（アザチオプリン及びメルカプトプリン）などである。これらが奏功しなかった場合、患者は、カルシニューリン阻害薬、タクロリムス及びＴＮＦ－α阻害薬などの免疫抑制薬で治療される（Ｂａｕｍｇａｒｔ ＤＣ ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ Ｌａｎｃｅｔ ２００７；３６９（９５７３）：１６４１－５７）。
【０００７】

しかしながら、既存の治療戦略は必ずしも寛解をもたらすとは限らず、多数の副作用とも関連しうる。従って、相当数の患者にとって、この消耗性疾患は依然として満足のいく制御とは程遠い状態にある。それ故、ＩＢＤは多くの患者にとって満たされない医療ニーズを抱えたままである（Ｇｏｒｄｏｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．Ｈｅｐａｔｏｌ．２０１５（２７），８０４－８１２）。

【０００８】

そこで、効果が高く副作用の少ない炎症性腸疾患の治療のための新たな治療手法を開発する必要性が痛感されている。

いくつかの研究では、潰瘍性大腸炎及びクローン病の予防又は治療に補助療法として投与されるω－３ポリ不飽和脂肪酸の有益効果が示されている。ω－３脂肪酸は、炎症過程を調節及び減弱してＩＢＤの寛解をもたらしうるプロテクチン、レゾルビン、及びマレシン産生の基質であることも示されており、従って、これらの炎症状態の治療に対する新たな補完的手法と見なすことができる（Ｍａｒｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　２０１９，２０（１９），４８５１）。

【０００９】

ＧＰＲ１２０は、Ｇタンパク質共役型受容体（ＧＰＲ）のロドプシンファミリーのメンバーで、ω－３脂肪酸の抗炎症効果及びインスリン増感効果の一部を媒介することが示されている（Ｙｏｕｎｇ　Ｏｈ，Ｃｅｌｌ．２０１０　Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ　３；１４２（５）：６８７－６９８）。

【００１０】

ＧＰＲ１２０は、ヒトの腸、内分泌Ｌ、Ｋ、又はＩ細胞に豊富に発現し、そこで遊離脂肪酸の外受容器として作用することが示されている。これらの細胞は腸絨毛に存在し、食物と接触する腸管腔に面している（Ｆｕｒｎｅｓｓ，Ｊ．Ｂ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．Ｈｅｐａｔｏｌ．２０１３，１０，７２９－７４０）。

【００１１】

他の研究によれば、回腸末端と近位結腸では、内分泌細胞だけでなく、絨毛内層のすべての上皮細胞もＧＰＲ１２０を発現していることが確認されている（Ｐａｕｌｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ，ＰＬｏＳ　ＯＮＥ　２０１４，９（２）：ｅ８８２２７，ｄｏｉ：１０．１３７１／ｊｏｕｒｎａｌ．ｐｏｎｅ．００８８２２７）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００１２】

【非特許文献１】Journal of Medicine and Life Vol. 12, Issue 2, April-June 2019, pp. 113-122

【非特許文献２】Zhang Y. et al. World J Gastroenterol 2014; 20(1): 91-99

【非特許文献３】Baumgart DC et al. The Lancet 2007; 369(9573):1641-57

【非特許文献４】Gordon et al, Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015 (27), 804-812

【非特許文献５】Marton et al, International Journal of Molecular Science 2019, 20 (19), 4851

【非特許文献６】Young Oh, Cell. 2010 September 3; 142(5): 687-698

【非特許文献７】Furness, J. B. et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013, 10, 729-740

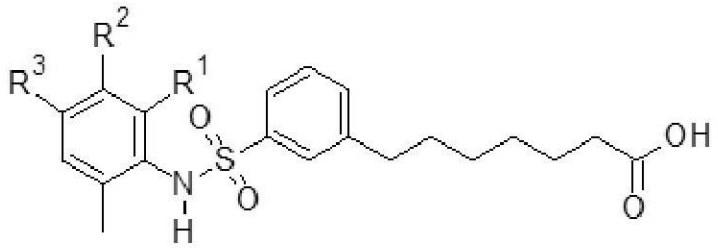
【非特許文献８】Paulsen et al, PLoS ONE 2014, 9(2): e88227, doi:10.1371/journal.pone.0088227

【発明の概要】

【００１３】

実験の項に示すように、本発明者らは驚くべきことに、炎症性腸疾患の予防又は治療に

特に有効ないくつかの構造的に関連するＧＰＲ１２０アゴニストを同定した。
　これらの化合物は、経口投与されると、あまり吸収されずに回腸と結腸で高濃度に濃縮されるため、炎症性腸疾患の予防又は治療に局所的に有効に作用できる。
【００１４】
　さらに、本発明者らは、これらの化合物は、他の公知ＧＰＲ１２０アゴニストとは異なり、受容体に結合して活性化した後にＧＰＲ１２０の内在化（細胞内移行）及び分解を引き起こさないため、強力なアゴニスト活性を発揮及び維持できることも見出した。
【００１５】
　従って、本発明の第一の目的は、個体における炎症性腸疾患の予防又は治療に使用するための、式（Ｉ）：
【００１６】
【化１】

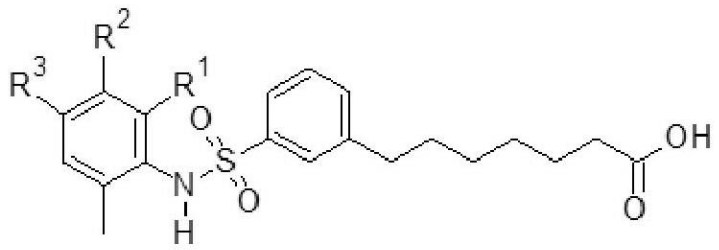


(I)

【００１７】
[式中、
$R^1$は、$CH_3$であり、
$R^2$は、Ｈであり、
$R^3$は、Ｆ、Ｃｌ及び$CF_3$から選ばれ、
又は
$R^1$及び$R^2$は、独立に、置換又は非置換フェニル又はチオフェン及びＨから選ばれ（ただし、$R^1$又は$R^2$の少なくとも一つはＨである）、そして
$R^3$は、Ｆであり、
ここで、前記フェニル又はチオフェンが置換されている場合、置換基は、好ましくは、Ｃｌ、Ｆ又は$CH_3$から選ばれ、さらに好ましくはフェニルの２、３もしくは４位、又はチオフェンの３、４もしくは５位にある]
のＧＰＲ１２０アゴニストである。
【００１８】
　本発明の第二の目的は、個体における炎症性腸疾患の予防又は治療に使用するための、上記の式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストを含む医薬組成物である。
　本発明の第三の目的は、炎症性腸疾患の予防又は治療法であって、該方法は、それを必要とする個体に治療上有効量の上記式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストを投与することを含む。
【図面の簡単な説明】
【００１９】
【図１】図１は、実施例１ａ）に記載の実験群における経時的な％体重減少率（図１Ａ）とＤＡＩスコア（図１Ｂ）を示す。ＤＳＳ　Ｉ、II、及びIIIは、疾患進行の段階（急性／慢性）を示す。実験は実施例１ｂ）に記載されている。
【図２】図２は、実施例１ｃ）に記載されている通り、実施例１ａ）に記載の実験群において、３９日目にマウスを犠牲にした後に測定された結腸長を示す。
【図３】図３は、実施例１ａ）に記載の実験群のそれぞれについて、実施例１ｄ）に記載

の内視鏡アッセイの像を示す。
【図４】図４は、実施例１ａ）に記載の実験群のそれぞれについて、実施例１ｄ）に記載の複合的内視鏡スコアを示す。
【図５】図５は、実施例１ａ）に記載の実験群のそれぞれについて、実施例１ｄ）に記載の通り、結腸の肥厚スコア（図５Ａ）及び血管パターンスコア（図５Ｂ）を示す。
【図６】図６は、実施例１ａ）に記載の実験群のそれぞれについて、実施例１ｄ）に記載の目に見えるフィブリンのスコア（図６Ａ）と粘膜表面の顆粒度のスコア（図６Ｂ）を示す。
【図７】図７は、実施例１ａ）に記載の実験群のそれぞれについて、実施例１ｅ）に記載の組織学的分析を示す。ヘマトキシリン及びエオシンで染色された組織切片を示している。
【図８】図８は、実施例１ａ）に記載の実験群のそれぞれについて、実施例１ｅ）の表に示されているＲａｃｈｍｉｌｅｗｉｔｚスコアの各パラメーターについての平均の組織学的スコアを示す。
【図９】図９は、ＧＰＲ１２０のシグナル伝達の概略図を示す。
【図１０】図１０は、実施例１ａ）に記載の実験群のそれぞれについて、ＧＰＲ１２０及びβ－アレスチン２のウェスタンブロッティングの結果（図１０Ｂ）と、Ｉｍａｇｅ　Ｊを用いて実施されたウェスタンブロッティングのブロットの濃度測定分析の結果と、実施例１ｆ）に記載のように各実験群について得られた、共免疫沈降したβ－アレスチン２とＧＰＲ１２０のレベル間の比率（図１０Ａ）を示す。
【図１１】図１１は、ＧＰＲ４０及びβ－アレスチン２のウェスタンブロッティングの結果（図１１Ｂ）と、Ｉｍａｇｅ　Ｊを用いて実施されたウェスタンブロッティングのブロットの濃度測定分析の結果と、実施例１ｆ）に記載のように各実験群について得られた、共免疫沈降したβ－アレスチン２とＧＰＲ１２０のレベル間の比率（図１１Ａ）を示す。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
定義
本発明によれば、“予防”という用語は、障害又は病的事象が確立又は発生する前に、これの部分的又は完全な予防を得るために個体に投与することを指す。
【００２１】
本発明の一態様によれば、予防は、障害又は病的事象が完全に阻止される完全予防である。
本発明の代替の態様によれば、予防は、障害又は病的事象の発症もしくは進行を遅らせる又は重症度を軽減させる部分的予防である。
【００２２】
本発明によれば、“治療”という用語は、障害又は病的事象が確立又は発生した後に、これを完全に逆転する又はその重症度もしくは進行を軽減することを指す。
本発明によれば、“個体”という用語は、ヒト又は動物、好ましくはヒトを指す。
【００２３】
本発明によれば、“ＧＰ１２０”という用語は、Ｇタンパク質共役型受容体１２０（ＧＰＲ１２０）のことであり、遊離脂肪酸受容体４としても知られる。本発明によれば、“ＧＰＲ１２０アゴニスト”という用語は、ＧＰＲ１２０に結合し、ＧＰＲ１２０のシグナル伝達経路を活性化する化合物を指す。
【００２４】
本発明によれば、“個体”という用語は、ヒト又は動物、好ましくはヒトを指す。
発明の詳細な説明
本発明の第一の目的は、個体における炎症性腸疾患の予防又は治療に使用するための、式（Ｉ）：
【００２５】

【化２】



(I)

【００２６】
［式中、
Ｒ１は、ＣＨ３であり、
Ｒ２は、Ｈであり、
Ｒ３は、Ｆ、Ｃｌ及びＣＦ３から選ばれ、
又は
Ｒ１及びＲ２は、独立に、置換又は非置換フェニル又はチオフェン及びＨから選ばれ（ただし、Ｒ１又はＲ２の少なくとも一つはＨである）、そして
Ｒ３は、Ｆであり、
ここで、前記フェニル又はチオフェンが置換されている場合、置換基は、好ましくは、Ｃｌ、Ｆ又はＣＨ３から選ばれ、さらに好ましくはフェニルの２、３もしくは４位、又はチオフェンの３、４もしくは５位にある］
のＧＰＲ１２０アゴニストである。
【００２７】
好ましくは、前記式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストは、
７－（３－（Ｎ－（４－フルオロ－２，６－ジメチルフェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸、
７－（３－（Ｎ－（４－クロロ－２，６－ジメチルフェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸、
７－（３－（Ｎ－（４－トリフルオロメチル－２，６－ジメチル－フェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸、
７－（３－（Ｎ－（６－フルオロ－４－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸、
７－（３－｛［４－フルオロ－２－メチル－５－（チオフェン－２－イル）フェニル］スルファモイル｝フェニル）ヘプタン酸、
及び
７－（３－（Ｎ－（５－フルオロ－３－メチル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸
から選ばれる。
【００２８】
本発明に従って使用するための特に好適な式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストは、７－（３－（Ｎ－（４－フルオロ－２，６－ジメチルフェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸で、ＤＦＬ２３８０６としても知られる。
【００２９】
本発明の更なる目的は、式（Ｉ）７－（３－｛［４－フルオロ－２－メチル－５－（チオフェン－２－イル）フェニル］スルファモイル｝フェニル）ヘプタン酸の新規ＧＰＲ１２０アゴニストである。
【００３０】

実験の項に示すように、本発明者らは、式（Ｉ）の上記ＧＰＲ１２０アゴニストが、炎症性腸疾患の予防及び治療に非常に有効であることを見出した。
好ましくは、前記炎症性腸疾患はクローン病又は潰瘍性大腸炎である。
【００３１】
本発明に従って使用するためのＧＰＲ１２０アゴニストの個体への投与は、公知法に従う。
好ましくは、前記投与は経口投与又は直腸投与である。
【００３２】
本発明者らは、炎症性腸疾患に対するＧＰＲ１２０アゴニストの治療効果は消化管の炎症部位における該分子の局所活性に大きく依存していることを見出した。従って、ＧＰＲ１２０アゴニストが経口投与される場合、患部への十分な量の活性薬物の送達が治療効果には不可欠である。同時に、当該化合物の全身利用は治療効果に有用でないため、治療効果を改善し、何らかの全身的な副作用を回避するために、（全身利用は）最小限に抑えるべきである。
【００３３】
本発明者らはまた、本発明による式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストは、それらを経口投与による投与に特に適切なものにする薬物動態と安定性の特徴を有していることも見出した。特に、実施例２に示されているように、本発明者らは、式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストは、経口投与されると、全身吸収が非常に少なく、下部消化管で高濃度に達することを特徴とする薬物動態プロフィールを示し、ゆえにＩＢＤに罹患している消化管の領域レベルで局所効果を発揮するのに適切であることを確認した。
【００３４】
さらに、これらのＧＰＲ１２０アゴニストは、胃液及び腸液中と、腸ミクロソームに対して非常に安定で、最終的にＣａｃｏ－２（ヒト結腸直腸腺がん細胞の不死化細胞株）に対して透過性が低いことも見出されている。これらの特徴のおかげで、式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストは、制御放出又は耐胃（腸溶性）製剤による局所送達の必要なしに、回腸及び大腸の粘膜層レベルで局所効果を実現する。
【００３５】
従って、好ましくは、本発明に従って使用するための式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストは経口投与される。
好ましくは、本発明に従って使用するための式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストは医薬製剤の形態で投与される。
【００３６】
好ましくは、本発明に従って使用するための式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストは、制御放出製剤でない医薬製剤で投与される。
好ましくは、本発明に従って使用するための式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストは、耐胃製剤でない医薬組成物で投与される。
【００３７】
本発明の更なる目的は、上記の通り個体における炎症性腸疾患の予防又は治療に使用するための、上に定義の式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストと、少なくとも一つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物である。
【００３８】
好ましくは、本発明の医薬組成物は、有効量の上記式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストと、少なくとも一つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む適切な剤形で調製される。
好ましくは、本発明の医薬組成物は、経口投与又は直腸投与に適切である。
【００３９】
好ましくは、前記直腸投与用の医薬組成物は、坐剤、浣腸剤、ゲル剤又は泡剤の形態である。
好ましくは、前記経口投与用の医薬組成物は、顆粒剤、ファイバー剤、微粒子剤、錠剤又はカプセル剤の形態である。

【００４０】
好ましくは、前記経口投与用の医薬組成物は、制御放出製剤及び／又は耐胃製剤ではない。
本願において、“有効量”という文言は、所望の臨床応答を有意に達成するのに足る化合物又は組成物の投与量を意味する。
【００４１】
任意の特定個体のために本発明に従って使用するための式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストの投与量及び治療計画は、当業者の知識及び専門知識の範囲内のいくつかの因子、例えば、使用される特定のＧＰＲ１２０アゴニストの半減期、使用される製剤及び投与経路、個体の年齢、体重、全般的健康状態、性別、及び食事などに応じて変動する。
【００４２】
本明細書中に記載のように、本発明の医薬組成物は、式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストと共に、少なくとも一つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む。その賦形剤は、本明細書においては、所望の特定の剤形に適切な、溶媒、希釈剤又はその他のビヒクル、分散又は懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤又は乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などから選ばれる。
【００４３】
本発明による組成物中に存在しうる薬学的に許容可能な賦形剤のいくつかの例は、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖；コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン；ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐剤用ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質除去水；等張食塩水；滅菌水；リンガー溶液；緩衝食塩水；デキストロース溶液；マルトデキストリン溶液；エチルアルコール；及びリン酸緩衝液などであるが、これらに限定されない。
【００４４】
本発明の医薬組成物の剤形は、混合、造粒、圧縮、溶解、滅菌などを含む製薬化学者にはよく知られている技術によって調製できる。
さらに、本発明の組成物は、当該技術分野で公知の適切な方法を用いて、又はＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ（最新版），Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ（ペンシルベニア州イーストン）に開示されている方法によって適切に製剤化できる。
【００４５】
剤形にはその他の従来成分、例えば、保存剤、安定剤、界面活性剤、緩衝剤、浸透圧調節剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、フレーバー剤などが含有されることもある。
本発明の更なる側面は、個体における炎症性腸疾患の予防又は治療法であり、該方法は、その個体に有効量の上記式（Ｉ）のＧＰＲ１２０アゴニストを投与することを含む。
【実施例】
【００４６】
<u>実験の部</u>
統計分析
すべての実験において、統計分析は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　７（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）を用いて実施した。データは、平均±ＳＤ又は±ＳＥＭとして表され、差はＰ＜０．０５の場合に統計的に有意とみなされた。すべての実験についてＡＮＯＶＡ多変量解析と事後修正試験を実施した。
【００４７】
実施例１　－　デキストラン硫酸ナトリウム誘発性大腸炎のマウスモデルにおける７－（３－（Ｎ－（４－フルオロ－２，６－ジメチルフェニル）スルファモイル）フェニル）

ヘプタン酸（ＤＦＬ２３８０６）の治療効果

ａ）モデルの設定と治療プロトコル

デキストラン硫酸ナトリウム（ＤＳＳ）の投与によって大腸炎を誘発されたマウスモデル（Ｗｉｒｔｚ　Ｓ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ；Ｖｏｌｕｍｅ：２，Ｉｓｓｕｅ：３　Ｐａｇｅｓ：５４１－５４６；２００７）を用いて、大腸炎に対するＤＦＬ２３８０６の経口投与の治療効果を研究した。

【００４８】

詳細には、８～１２週齢の雌Ｃ５７／Ｂｌ６マウスに、飲料水中２．５％デキストラン硫酸ナトリウム（ＤＳＳ）（分子量４０ｋＤａ；ＭＰ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ）を３回の経口サイクルで与えた。各サイクルは、７日間のＤＳＳ投与と、その後７日間のろ過精製水を特徴とした。

【００４９】

ＤＳＳを投与すると、処置後早ければ１日で疾患の臨床徴候が誘発され、密着結合タンパク質の発現の変化と炎症性サイトカインの発現の増加を来す。このように初期の軽微な作用の後、以下に記載のように、腸透過性増大、杯細胞減少、上皮びらん及び潰瘍、そして重度の出血を含むますます劇的な症状が続く（これは慢性モデルでより一層顕著である）。より詳細には、現在のＤＳＳ誘発性大腸炎モデルは、急性期と慢性期を特徴とし、急性の臨床症状（下痢及び／又は肉眼的血便）はびらん及び炎症の存在と関連する。さらに重要なことには、最も早い組織学的変化は、陰窩基底部の１／３の喪失によって表され（最初のＤＳＳ投与３日後）、時間と共に陰窩全体の喪失へと進行し、５日目にはびらんをもたらす。最も早い変化は非常に局所的であり、炎症とは関連していない。炎症は二次的な現象で、びらんの出現後にのみ顕著になる。

【００５０】

複数サイクルのＤＳＳとその後の水サイクルで処置された動物は、以下の組織学的特徴、すなわち、びらんと炎症の領域、活性低下、陰窩の変形、赤みがかった上皮増殖及び異形成の可能性といった特徴を有する慢性大腸炎を発症する。臨床的な疾患活動性指数は、疾患の急性期及び慢性期とも病理学的変化と有意に相関する（Ｃｈａｓｓａｉｎｇ，Ｂ，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　２０１４，１０４（１），Ｃｏｏｐｅｒ，Ｈ．Ｓ　ｅｔ　ａｌ，Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ；ａ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ　１９９３，６９（２），２３８－２４９，Ｄ’Ａｌｅｓｓｉｏ，Ｓｅｔ　ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ　２０１４，１２４（９），３８６３－３８７８）。

【００５１】

ＤＳＳ投与の３日目以降、マウスを４つの実験群に分け、それぞれ以下に明記した処置を受けた。

－　第１群：ＤＳＳ（ｎ＝８）

処置なし、陰性対照として使用。

【００５２】

－　第２群：ＤＳＳ＋ビヒクル（ｎ＝８）

２０％ｖ／ｖジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）と８０％ｖ／ｖリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、０．１Ｍ、ｐＨ８（ビヒクル）で処置、陰性対照として使用。

【００５３】

－　第３群：ＤＳＳ＋ＤＦＬ　９０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝８）

ビヒクル中に溶解したＤＦＬ２３８０６で処置、投与量１日１回９０ｍｇ／ｋｇ。

－　第４群：ＤＳＳ＋５－ＡＳＡ　６０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝８）

ビヒクル中５－アミノサリチル酸（５－ＡＳＡ）で処置、投与量１日１回６０ｍｇ／ｋｇ、参照陽性対照として使用。

【００５４】

ビヒクル、ＤＦＬ２３８０６及び５－ＡＳＡは、プラスチック製滅菌栄養チューブ２０

ｇａ　ｘ　３０ｍｍを用いて経口胃管投与により毎朝投与された。すべてのマウスを３９日目に犠牲にした。

【００５５】

ｂ）体重減少とＤＡＩ（疾患活動性指数）スコアの評価

実験的大腸炎の誘発と進行を特徴付ける様々なパラメーターを考慮した尺度に基づいてＤＡＩスコアを確立した（Ｒ　Ｓ　Ｗａｌｍｓｌｅｙ　ｅｔ　ａｌ．Ｇｕｔ　１９９８；４３：２９－３２）。

【００５６】

体重、肉眼で見える便中血液の存在、及び便の硬さを２日毎に記録した。詳細には、体重減少（０＝なし、１＝１％～５％、２＝５％～１０％、３＝１０％～２０％、４＝＞２０％）；便の硬さ（０＝正常、２＝軟便、４＝下痢）；及び直腸出血（０＝正常、２＝潜血、４＝肉眼的出血）の変化を採点することによって各時点でのＤＡＩを決定した。

【００５７】

得られた結果から、ＤＦＬ２３８０６の投与は、対照（ＤＳＳ群及びＤＳＳ＋ビヒクル群）に対して、７日時点で既に、体重減少の低下率（図１Ａ）及びＤＡＩの低下（図１Ｂ）の両方の点で顕著な効果を示していることがわかる。興味深いことに、特定の時点で、ＤＦＬ２３８０６は５－ＡＳＡよりさらに効果的であることが分かった。

【００５８】

ｃ）結腸の長さの測定

マウスを３９日目に犠牲にし、結腸を回収して結腸長を各マウスについて測定し、腸炎症の追加パラメーターとした。

【００５９】

結果は、ＤＳＳ＋ビヒクル群と比べて、ＤＦＬ２３８０６及び５－ＡＳＡによって顕著な阻害効果が示されたことが結腸長によって確認された（図２）。

ｄ）内視鏡評価とスコア

犠牲当日（３９日目）、炎症の程度を確認するために、マウスを２％イソフルランで麻酔し、内視鏡検査に付した。“Ｃｏｌｏｖｉｅｗ　ｓｙｓｔｅｍ”という実験的内視鏡検査一式は、小型内視鏡（外径１．９ｍｍの内視鏡）、キセノン光源、トリプルチップカメラ、及びマウス結腸の調節された膨張を達成するためのエアポンプ（すべてドイツ・ツットリンゲン　Ｋａｒｌ　Ｓｔｏｒｚ製）で構成されていた。内視鏡手順はカラーモニターで見学され、Ｄｒ．Ｄ’Ａｌｅｓｓｉｏ（Ｄ’Ａｌｅｓｓｉｏ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１２４，３８６３－３８７８；２０１４）の以前の記載の通り、結腸透光性(translucency)（０～３点）、粘膜の顆粒特徴（０～３点）、血管パターンの形態（０～４点）、及びフィブリンの存在（０～４点）に基づいて大腸炎の重症度の修正マウス内視鏡指数スコアが付与され、０（炎症の徴候なし）～１６（内視鏡による非常に重度の炎症の徴候）の累積スコアを得た。

【００６０】

得られた複合的内視鏡スコアは、ＤＦＬ２３８０６及び５－ＡＳＡが、対照（ＤＳＳ群及びＤＳＳ＋ビヒクル群）と比べて同等に実験的慢性大腸炎を著しく阻害できることを示した（図３及び４）。これは、複合的内視鏡スコア（図４）に関してだけでなく、結腸厚（図５Ａ）、血管パターン（図５Ｂ）、目に見えるフィブリン（図６Ａ）、及び粘膜表面の顆粒度（図６Ｂ）についても観察された。粘膜顆粒度の増加は浮腫及び小さなびらんを表す。固有層の浮腫は、好中球と毛細血管のクラスターによって特徴付けられる。これらのデータは、ＤＦＬ２３８０６などの選択的ＧＰＲ１２０アゴニストの経口投与を通じて炎症の解消を促進すると、好中球浸潤及び粘膜浮腫の軽減に役立ちうることを示している。

【００６１】

ｅ）組織学的評価とスコア

組織学的分析は、専門の病理学者によって盲検的に実施され、腸の炎症が階級化された。より詳細には、様々な実験群の大腸炎マウスの結腸を、ヘマトキシリン（Ｄａｋｏ）及

びエオシン（Ｄｉａｐａｔｈ）で染色された２μＭパラフィン包埋切片を用い、組織学的分析について評価した。盲検病理学者はＲＡＣＨＭＩＬＥＷＩＴＺスコア（表１）（Ｒａｃｈｍｉｌｅｗｉｔｚ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ　１２２，１４２８－１４４１；２００２）を用いて炎症細胞浸潤と粘膜損傷の程度を評価した。

【００６２】

この採点システムは、表１に示されているように、近位及び遠位結腸の区別をせず、５つの組織学的パラメーター、すなわち、結腸部全体における潰瘍、潰瘍の程度、炎症(flogosis)、炎症の程度、及び線維化を考慮に入れる。各パラメーターについて、表１に示されているように０～４のスコアが付与される。本例においては、ＤＳＳ誘発性慢性大腸炎モデル（Ｒａｃｈｍｉｌｅｗｉｔｚ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ　１２２，１４２８－１４４１；２００２）では線維症を発症しないので、このパラメーターは評価されなかった。

【００６３】

表１．Ｒａｃｈｍｉｌｅｗｉｔｚスコア

【００６４】

【表１】

| | | |
|---|---|---|
| 潰瘍 | 0 | 潰瘍なし |
| | 1 | 粘膜の関与 |
| | 2 | 粘膜＋粘膜下層の関与 |
| | 3 | 筋固有層の関与 |
| | 4 | 壁全体の関与 |
| 潰瘍の広がり | 0 | 潰瘍なし |
| | 1 | 点状 |
| | 2 | 極小 |
| | 3 | 中等度 |
| | 4 | 広範 |
| 炎症 | 0 | なし |
| | 1 | 極小 |
| | 2 | 軽微 |
| | 3 | 中等度 |
| | 4 | 重度 |
| 炎症の広がり | 0 | なし |
| | 1 | 粘膜 |
| | 2 | 粘膜＋粘膜下層 |
| | 3 | 粘膜＋粘膜下層＋筋層侵入 |
| | 4 | 壁全体 |
| 線維化 | 0 | なし |
| | 1 | 粘膜 |
| | 2 | 粘膜＋粘膜下層 |
| | 3 | 粘膜＋粘膜下層＋筋層侵入 |
| | 4 | 壁全体 |

【００６５】

図７の代表的組織画像には、ＤＳＳ群及びＤＳＳ＋ビヒクル群で、陰窩喪失と大量の炎症性浸潤物を伴う深い潰瘍が示されている。さらに、結果から、ＤＦＬ及び５－ＡＳＡはどちらも、ＤＳＳ＋ビヒクルと比較した場合、同等に、潰瘍、潰瘍の程度、炎症及び炎症の程度の組織学的スコアを著しく低下させたことが確認された（図８）。

【００６６】

ｆ）ＤＦＬのＧＰＲ１２０及びＧＰＲ４０への結合の評価

ＧＰＲ１２０及び／又はＧＰＲ４０受容体の活性化におけるＤＦＬの効率を試験した。

アゴニストに誘導されたＧＰＲ１２０は、多数のシグナル伝達経路に関与して、明白な生理学的結果を調節することができる。リガンド結合後、β－アレスチン２などのβ－アレスチンは、ＧＰＲ１２０の細胞質ドメインと会合し、受容体を特定の下流シグナル伝達経路に結び付けることができる（図９）。このことから、我々は、ＧＰＲ１２０及びＧＰＲ４０の活性化におけるアゴニストの効率を免疫沈降法により検証した。各実験群の６匹のマウスからの結腸ライセート（～９００μｇタンパク質）をプールし、プロテインＡ／Ｇプラスアガロース（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ）でプレクリア処理した後、免疫沈降に使用される抗体（抗ＧＰＲ１２０又は抗ＧＰＲ４０、Ａｂｃａｍ）と４℃で１６時間インキュベートし、次いでプロテインＡ／Ｇプラスアガロースと５時間インキュベートした。次に、アガロースビーズを遠心分離により回収し、溶解緩衝液(lysis buffer)で４回洗浄し、Ｌａｅｍｍｌｉ緩衝液を加えた後、９５℃で５分間加熱した。得られた免疫沈降物をＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離し、抗β－アレスチン２抗体（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ）でプローブした。

【００６７】

ウエスタンブロット後、ブロットの濃度測定分析をＩｍａｇｅ　Ｊを用いて実施した。図１０及び１１は、共免疫沈降したβ－アレスチン２とＧＰＲ１２０（図１０）又はＧＰＲ４０（図１１）のレベル間の比率とブロッティングの結果を示している。

【００６８】

結果は、３９日目にＤＦＬはＧＰＲ１２０を効率的に活性化していることを示している。実際、ＤＳＳ＋ＤＦＬ群におけるＧＰＲ１２０とβ－アレスチン２との間の会合は、対照群又はＤＳＳ＋５－ＡＳＡ６０ｍｇ／ｋｇ群と比べて高い（図１０）。

【００６９】

抗ＧＰＲ４０抗体による免疫沈降で、結果は、ＤＳＳ又はＤＳＳ＋ビヒクルだけで処置されたマウスと比べて、ＤＳＳ＋ＤＦＬ群又はＤＳＳ＋５－ＡＳＡ群においてＧＰＲ４０とβ－アレスチン２の会合の増加はなかったことを示していた（図１１）。

【００７０】

これにより、ＤＦＬ２３８０６は、ＧＰＲ１２０の選択的アゴニストであり、β－アレスチン経路を介するシグナル伝達を媒介できることが確認された。

実施例２　－　経口投与後のＧＰＲ１２０アゴニストの薬物動態評価

本研究の目的は、マウスへの下記化合物の単回経口投与後の血漿及び組織暴露を評価することであった。

７－（３－（Ｎ－（４－フルオロ－２，６－ジメチルフェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸（以下ＤＦＬ２３８０６と表記）、

７－（３－（Ｎ－（４－クロロ－２，６－ジメチルフェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸（以下ＤＦＬ２３９１４と表記）

７－（３－（Ｎ－（２，６－ジメチル－４－（トリフルオロメチル）フェニル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸（以下ＤＦＬ２３９２２と表記）

７－（３－（Ｎ－（６－フルオロ－４－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸（以下ＤＦＬ２３９１６と表記）

７－（３－（Ｎ－（５－フルオロ－３－メチル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）スルファモイル）フェニル）ヘプタン酸（以下ＤＦＬ２３９１７と表記）

７－（３－｛［４－フルオロ－２－メチル－５－（チオフェン－２－イル）フェニル］スルファモイル｝フェニル）ヘプタン酸（以下ＤＦＬ２４１０２と表記）

上記化合物のそれぞれについて、処置期間スタート時に約６／７週齢の９匹の雄ＣＤ１マウスを、２０％ｖ／ｖジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）と８０％ｖ／ｖリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、０．１Ｍ、ｐＨ８からなるビヒクル中に溶解した試験化合物（純度調整されている）５５ｍｇ／ｋｇで胃管投与により経口処置した。

【００７１】
血漿中の薬物動態評価のために、投与前又は投与の３０分、１、２、６、８及び２４時間後に眼窩後方からの複合血液サンプリングを実施した（マウス３匹／時点）。血液サンプルはヘパリン処理をした採血管に採取した。サンプルを直ちに氷上に取り、遠心分離（１００００ｇ、約＋４℃で３分間）まで保冷した。約５０μＬの血漿を分析まで－８０℃の冷凍庫で保管した。
【００７２】
すべての動物処置（飼育、健康管理、拘束、投与など）と倫理的な見直しは、生物医学研究に使用される動物の保護に関する２０１０／６３／ＵＥ指令を施行するイタリアの現行法（政令、２０１４年３月４日、第２６号）に従って実施された。
【００７３】
サンプル採取後、試験化合物の濃度に関する生物分析はＨＰＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を用いて実施され、血漿中及び組織中の化合物の薬物動態分析は平均濃度データに対してＷａｔｓｏｎシステム（ｖ　７．６，Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、米国マサチューセッツ州ウォルサム）を用いる標準的ノンコンパートメント法に従って実施された。
【００７４】
試験された各化合物について得られた薬物動態パラメーターを以下の表にまとめた。
表２．マウスにおける経口投与後の薬物動態パラメーター
【００７５】
【表２】

| コード | Dose_PO (経口用量) (mg/kg) | T1/2 (h) | Tmax (h) | Cmax (ng/mL) | AUC_last(最終) (ng/mL*h) | AUC_inf(無限大) (ng/mL*h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DFL23806 | 90.0 | 5.8 | 0.50 | 106 | 354 | 405 |
| DFL23916 | 15.0 | 2.2 | 0.4 | 198 | 480 | 571 |
| DFL23914 | 10.0 | 1.2 | 2 | 45 | 189 | 230 |
| DFL23922 | 15.0 | 1.5 | 1.4 | 123 | 201 | 217 |
| DFL23917 | 15.0 | 1.3 | 0.5 | 135 | 378 | 402 |
| DFL24102 | 15.0 | 1.9 | 1 | 113 | 278 | 302 |

【００７６】
近位及び遠位結腸中のＤＦＬ２３８０６の生体内分布を、雄のスイスアルビノマウスで９０ｍｇ／ｋｇのＤＦＬ２３８０６の単回経口投与後に評価した。
得られた結果を以下の表にまとめた。
【００７７】
雄のスイスアルビノマウスへのＰＯ（９０．０ｍｇ／ｋｇ）投与後のＤＦＬ２３８０６の結腸中濃度（ｎｇ／ｇ）
【００７８】
【表３】

| 時間（h） | 平均（ng/g） | 標準偏差 |
|---|---|---|
| 1.00 | 68.28 | 37.38 |
| 4.00 | 3567.22 | 5018.47 |

【００７９】

雄のスイスアルビノマウスへのＰＯ（９０．０ｍｇ／ｋｇ）投与後のＤＦＬ２３８０６の結腸／血漿比

【００８０】

【表４】

| 時間(h) | 平均 | 標準偏差 |
|---|---|---|
| 1.00 | 1.63 | 1.60 |
| 4.00 | 64.20 | 60.70 |

【００８１】

表から分かるように、結腸中のＤＦＬ２３８０６の濃度は、血漿中で測定された対応濃度より高かった（比率＝６４．２）。

これらの結果から、試験された化合物は結腸内で濃縮するため、それらの活性を局所的に発揮することが示されている。

【００８２】

実施例３　－　活性化後のＧＰＲ１２０の内在化（細胞内移行）

我々は、化合物ＤＦＬ２３８０６、ＤＦＬ２３９１６、ＤＦＬ２３９１４、ＤＦＬ２３９２２、ＤＦＬ２３９１７及びＤＦＬ２４１０２で活性化後のヒトＧＰＲ１２０の内在化を、ＤｉｓｃｏｖｅｒＸによって開発されたβ－ガラクトシダーゼを用いる酵素フラグメント相補性（ＥＦＣ）(Enzyme Fragment Complementation)技術を用いて、１００μＭまでの濃度の用量反応曲線で評価した。結果は、試験されたすべての化合物について、受容体を活性化するために必要なＧＰＲ１２０アゴニストの濃度は、ＧＰＲ１２０の内在化とその後の分解をもたらす濃度より著しく低いことを示している。特に、ＤＦＬ２３８０６は３．９μＭのＡＣ５０を有し、ヒトＧＰＲ１２０受容体の内在化は１００μＭのときに５９．１％の効力で活性化される。

【００８３】

活性化と内在化のＡＣ５０値の間に大きな差があるということは、受容体が化合物の結合後すぐに内在化されないことを示唆しているため、本発明によるＧＰＲ１２０アゴニストでの治療は受容体のダウンレギュレーションをもたらさない。

【００８４】

この特徴は先行技術で公知の他のＧＰＲ１２０アゴニストでは見られない。例えば、分子ＴＵＧ－８９１及びＧＷ９５０８に関するデータでは、活性化と内在化のＡＣ$_{50}$値が類似していることが明らかである（ＴＵＧ－８９１ではそれぞれ０．０６５μＭと０．０５１μＭ、ＧＷ９５０８ではそれぞれ６．８μＭと９．６μＭ）。

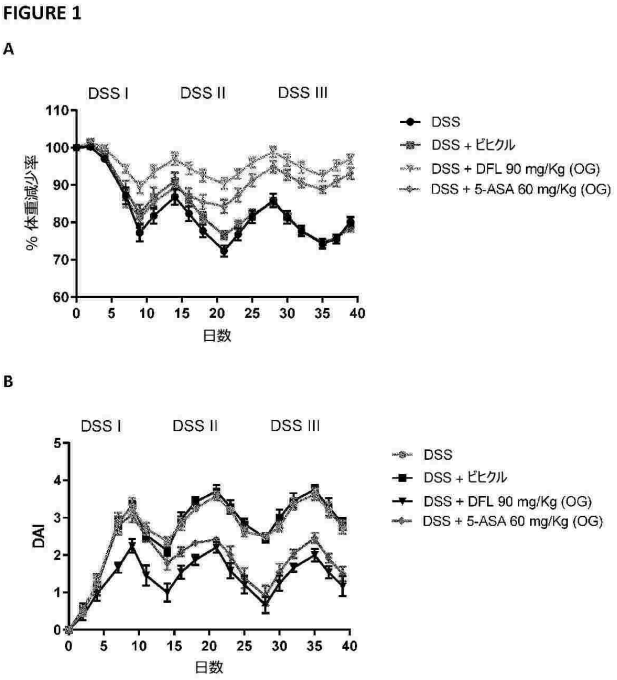
【００８５】

これらの濃度は、これらの化合物のいずれかの結合後、受容体の迅速な内在化とターンオーバーがあることを示唆している。本発明のＧＰＲ１２０アゴニストによって媒介される受容体の内在化の遅れは、活性化されたＧＰＲ１２０が長期間シグナル伝達に関与できるため、作用の効力を増大する。

【図面】

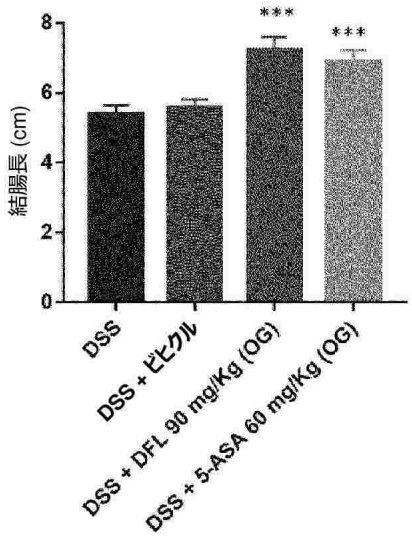
【図１】

FIGURE 1



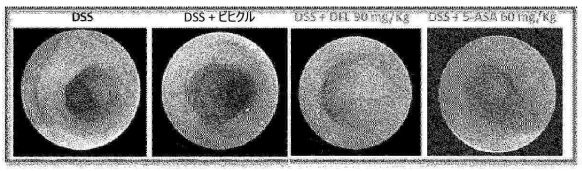

【図２】

FIGURE 2



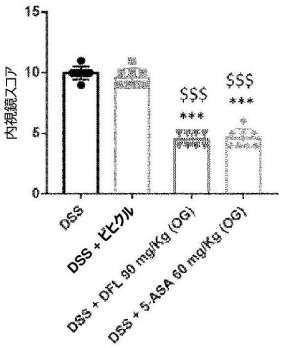

【図３】

FIGURE 3



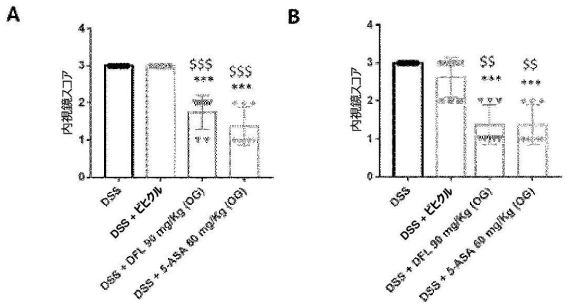

【図４】

FIGURE 4



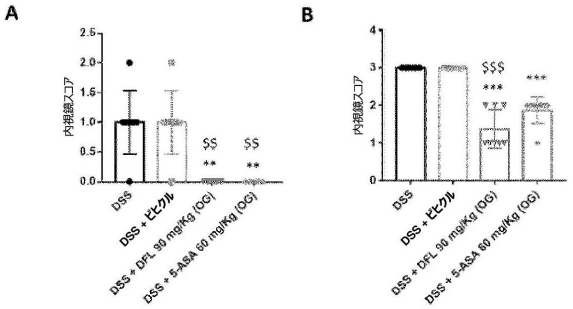
【図５】

FIGURE 5



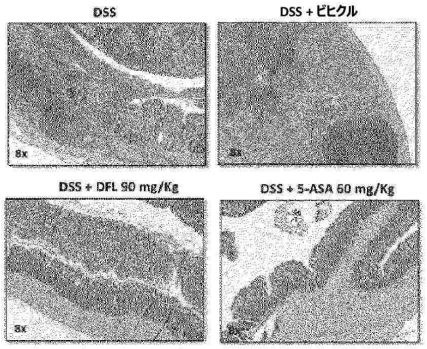

【図６】

FIGURE 6



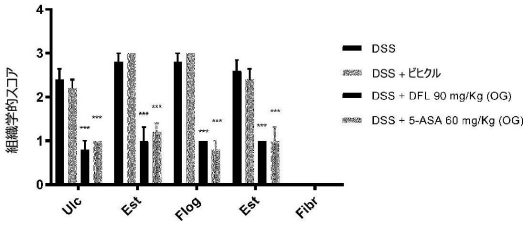

【図７】

FIGURE 7



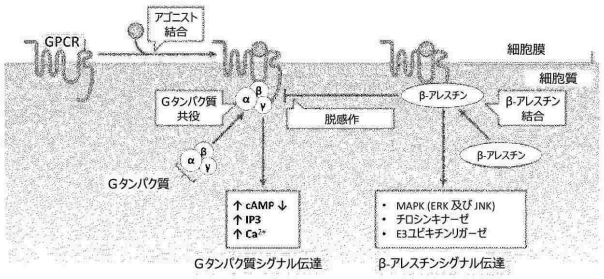

【図８】

FIGURE 8



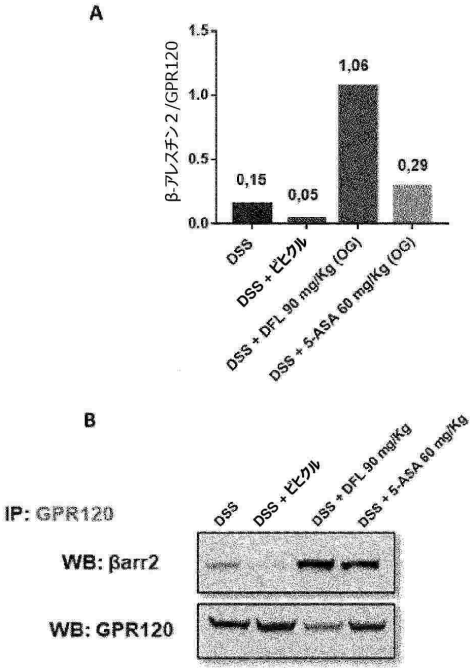
【図９】

FIGURE 9



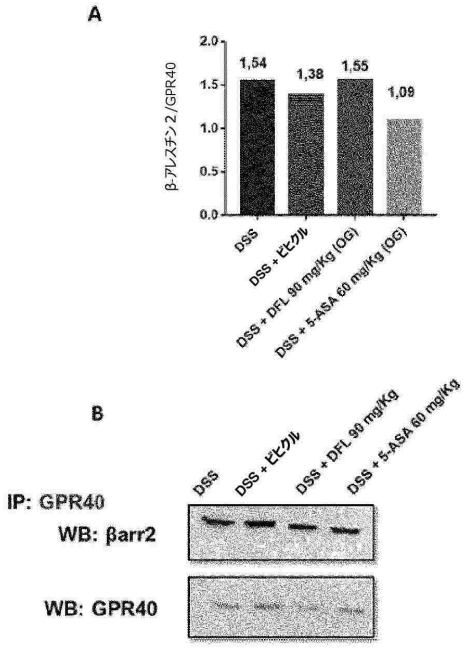

【図１０】

FIGURE 10




【図１１】

FIGURE 11



【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/196 A61K31/381 A61P1/00 C07D333/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | YANG WENJING ET AL: "GPR120 Inhibits Colitis Through Regulation of CD4+ T Cell Interleukin 10 Production", GASTROENTEROLOGY, vol. 162, no. 1, 16 September 2021 (2021-09-16), pages 150-165, XP055942685, US ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.018 the whole document | 1-9 |
| Y | CN 111 317 728 A (DALIAN INST CHEM & PHYSICS CAS) 23 June 2020 (2020-06-23) * whole document, and more particularly the claims * | 1-9 |

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 2 May 2023 | 11/05/2023 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Hoff, Philippe |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055490

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | EP 3 281 937 A1 (DOMPÉ FARM S P A [IT]) 14 February 2018 (2018-02-14) paragraph [0001]; claims; examples<br>----- | 1-9 |
| Y | BIANCHINI GIANLUCA ET AL: "A new synthetic dual agonist of GPR120/GPR40 induces GLP-1 secretion and improves glucose homeostasis in mice", BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, vol. 139, 1 July 2021 (2021-07-01), page 111613, XP093043328, FR ISSN: 0753-3322, DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111613 the whole document<br>----- | 1,2,4-8 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/055490

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| CN 111317728 A | 23-06-2020 | NONE | |
| EP 3281937 A1 | 14-02-2018 | AU 2017309751 A1 | 14-02-2019 |
| | | BR 112019002245 A2 | 14-05-2019 |
| | | CA 3032466 A1 | 15-02-2018 |
| | | CN 109641852 A | 16-04-2019 |
| | | DK 3497085 T3 | 12-10-2020 |
| | | EA 201990479 A1 | 09-01-2020 |
| | | EP 3281937 A1 | 14-02-2018 |
| | | EP 3497085 A1 | 19-06-2019 |
| | | ES 2824490 T3 | 12-05-2021 |
| | | HR P20201604 T1 | 25-12-2020 |
| | | HU E052120 T2 | 28-04-2021 |
| | | JP 6963599 B2 | 10-11-2021 |
| | | JP 2019528262 A | 10-10-2019 |
| | | KR 20190039948 A | 16-04-2019 |
| | | LT 3497085 T | 26-10-2020 |
| | | MA 45917 A | 19-06-2019 |
| | | MD 3497085 T2 | 28-02-2021 |
| | | PL 3497085 T3 | 25-01-2021 |
| | | PT 3497085 T | 08-10-2020 |
| | | SG 11201900343P A | 27-02-2019 |
| | | SI 3497085 T1 | 31-12-2020 |
| | | US 2019169142 A1 | 06-06-2019 |
| | | WO 2018029150 A1 | 15-02-2018 |
| | | ZA 201900609 B | 27-05-2020 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

セエンネチ，ヴィア・カンポ・ディ・ピレ，ケア・オブ・ドムペ・ファルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ

(72)発明者　アラミーニ，アンドレア

イタリア国　６７１００　ラクイラ，エッセエンネチ，ヴィア・カンポ・ディ・ピレ，ケア・オブ・ドムペ・ファルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ

(72)発明者　ビアンキーニ，ジャンルカ

イタリア国　６７１００　ラクイラ，エッセエンネチ，ヴィア・カンポ・ディ・ピレ，ケア・オブ・ドムペ・ファルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ

(72)発明者　ダレッシオ，シルビア

イタリア国　２６８２５　ローディ

(72)発明者　シプリアーノ・ドゥトラ，ラファエル

イタリア国　８０１３１　ナポリ

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BB02 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA66 ZA68 ZC41

4C206　AA01 AA02 JA16 MA01 MA04 MA72 NA14 ZA66 ZA68 ZC41