

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6917144号
(P6917144)

(45) 発行日 令和3年8月11日 (2021.8.11)

(24) 登録日 令和3年7月21日 (2021.7.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 455/03 (2006.01)

A 6 1 K 31/19 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C O 7 D 455/03 C S P

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 43/00

1 2 1

請求項の数 3 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-564633 (P2016-564633)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月28日 (2015.7.28)
 (65) 公表番号 特表2017-522264 (P2017-522264A)
 (43) 公表日 平成29年8月10日 (2017.8.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/085350
 (87) 国際公開番号 W02016/015634
 (87) 国際公開日 平成28年2月4日 (2016.2.4)
 審査請求日 平成30年5月9日 (2018.5.9)
 審判番号 不服2019-17727 (P2019-17727/J1)
 審判請求日 令和1年12月27日 (2019.12.27)
 (31) 優先権主張番号 62/030, 140
 (32) 優先日 平成26年7月29日 (2014.7.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 516316912
 シンセン ハイタイド バイオフィーマシ
 ユーティカル リミテッド
 中華人民共和国 518057 カントン
 シンセン ナンシャン ノース オブ
 ハイテク パーク ランシャン ロード
 ナンバー 21 スイート 0702
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

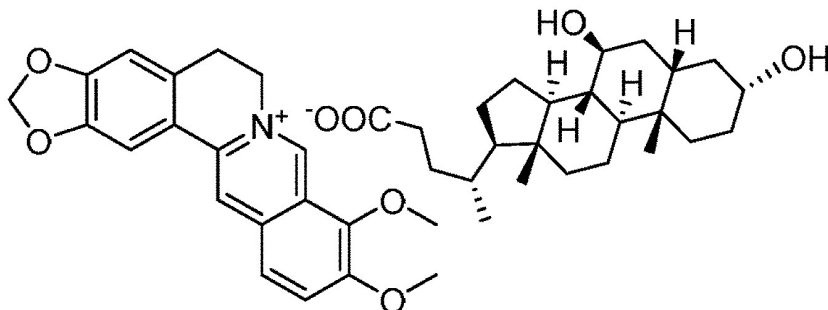
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベルベリン塩、ウルソデオキシコール酸塩ならびに組み合わせ、その調製および適用方法

(57) 【特許請求の範囲】

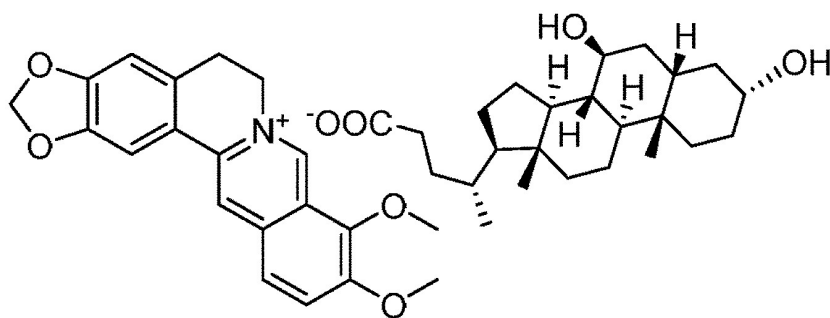
【請求項 1】

以下の式を有する、実質的に純粋な形の塩：



【請求項 2】

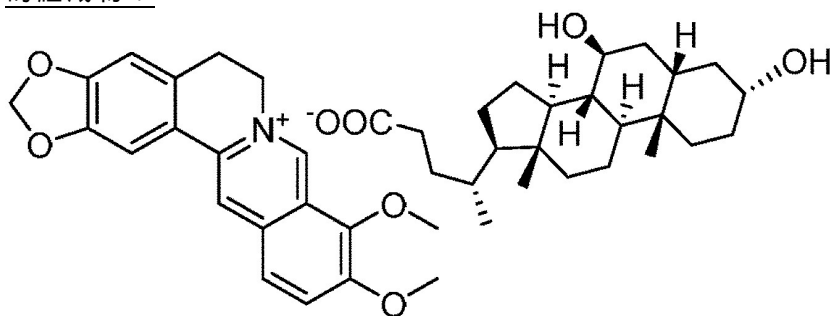
ヒトを含む哺乳動物の、NASHを処置、または軽減するための薬学的組成物であって、以下の式を有する塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む、薬学的組成物：



【請求項 3】

10

ヒトを含む哺乳動物の、NAFLDを処置、または軽減するための薬学的組成物であって、以下の式を有する塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む、薬学的組成物：



20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張および関連出願

本出願は、それぞれ2014年7月29日に提出された米国特許仮出願第62/030,140号および第62/030,147号、ならびに2015年3月4日提出の米国特許仮出願第62/128,077号からの優先権の恩典を主張し、そのそれぞれの全内容は全体が参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0002】

発明の技術分野

本発明は、概して、新規治療化合物、薬学的組成物、ならびにその調製法および治療的使用に関する。

【0003】

特に、本発明は、ベルベリンを薬理活性有機酸と組み合わせた新規組成物、およびそれらの使用法に関する。特に、本発明は、ベルベリンと有機酸との新規塩およびウルソデオキシコール酸と有機塩基との新規塩、その薬学的組成物、それらの使用法にも関する。本発明の化合物および薬学的組成物は、糖尿病前症、糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病性脂質異常症、または肥満などの代謝疾患または障害を含む、様々な疾患または障害を処置および/または予防する際に有用である。加えて、本発明の化合物および薬学的組成物は、アテローム性動脈硬化症、心疾患、神経変性疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、がん、ならびに脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、胆汁うっ滞性肝疾患または肝臓の移植片対宿主病などの様々な肝疾患または障害を処置および/または予防する際に有用である。さらに、本発明の化合物および薬学的組成物は、慢性ウイルス関連肝疾患およびアルコール関連肝疾患における肝機能を改善する際に有用である。

40

【背景技術】

【0004】

50

発明の背景

真性糖尿病は代謝の障害である。これは大流行しており、今日では世界中で3億人を超える人々が糖尿病を抱えて生きていると推定される。有効な予防はなく、この数は2030年までに5億人にまで増えるであろう。糖尿病には1型糖尿病、2型糖尿病、および妊娠糖尿病の3つの主な型がある。この中で、2型糖尿病は糖尿病の最も一般的な形であり、症例の90～95%を占める。2型糖尿病は、インスリン分泌障害、肝糖産生増大、および末梢組織のインスリンへの反応低下、すなわち、インスリン抵抗性によって特徴付けられる。2型糖尿病の管理のために多くの治療処置が利用可能であるが、様々な副作用を伴うことが多い。最適な治療法は安全で、かつ相補的作用機作を有する併用薬物の早期開始を含むべきである。

10

【0005】

糖尿病の理解および管理における過去数十年間におよぶ持続的な努力と意味のある進歩にもかかわらず、糖尿病患者は、高血糖、高コレステロール、および高血圧により、心血管、眼、腎臓、および神経に波及するいくつかの重篤な合併症の高いリスクを有し続け、多くは実際にそれらを患っている。心血管疾患は、糖尿病患者における最も一般的な死因である。腎臓の小血管の損傷が原因で起こる糖尿病性腎症は、全体で腎機能低下または腎機能不全をきたす。糖尿病性神経障害は、血糖レベルおよび血圧が高すぎる場合、体中の神経への損傷により引き起こされる。ほとんどの糖尿病患者は、視力低下または失明を引き起こす糖尿病性網膜症を発生する。一貫して高レベルの血糖は、高血圧および高コレステロールと一緒に、糖尿病性網膜症の主因である。いくつかの抗糖尿病薬の開発にもかかわらず、糖尿病合併症の処置および管理のために有効に使用し得る治療薬の、重要な満たされていない必要性がある。

20

【0006】

代謝症候群は、一緒に起こる危険因子群（例えば、腹部（中心性）肥満、血圧上昇、空腹時血漿グルコース上昇、高血清トリグリセリド、および低い高密度コレステロール（HDL）レベル）を意味する用語である。代謝症候群は、心血管疾患、特に心不全、および糖尿病を発生するリスクを高めることが明らかにされている。研究により、米国における代謝症候群の有病率は成人集団で約34%であると推定されている。治療薬が利用可能であるが、第一選択の処置は生活様式の変更である。高用量スタチンは、心血管リスクを低減するために推奨されているが、特に代謝症候群を有する患者では、糖尿病へのより高い進行に結びつけられている。

30

【0007】

脂質異常症は、リポタンパク質過剰産生（高脂血症）または欠乏を含む、リポタンパク質代謝の障害である。脂質異常症は、血中の総コレステロール、すなわち「悪玉」低密度リポタンパク質コレステロールおよびトリグリセリド濃度の上昇、ならびに「善玉」高密度リポタンパク質コレステロール濃度の低下によって顕在化され得る。脂質異常症は、脂質異常症の一般的な原因である糖尿病を含む、多くの状況で考慮される。高脂血症は血漿コレステロール（高コレステロール血症）、トリグリセリド（高トリグリセリド）、もしくは両方の上昇、またはアテローム性動脈硬化症の発生に寄与する低い高密度リポタンパク質レベルである。原因は原発性（遺伝性）または続発性であり得る。診断は、総コレステロール、TG、および個々のリポタンパク質の血漿レベルの測定による。処置は食事の変更、運動、および脂質低下薬を含む。

40

【0008】

心血管疾患（CV）は、「心疾患」なる用語と交換可能に用いられることが多く、冠動脈疾患、不整脈、うっ血性心不全、脳血管疾患などの心臓に影響をおよぼす一連の状態を意味する。CVの多くの形は健康的な生活様式の選択、アテローム性動脈硬化症、高血圧、糖尿病または肥満などの状態を抗血小板薬、抗凝固薬、ジギタリス、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、ベータ遮断薬、およびLDLコレステロール低下薬などの様々な薬剤でコントロールすることにより、予防または処置することができる。併存症により、患者は複数の薬剤を服用する必要があることが多く、1つの丸剤が複数の異常を標的とし得ると

50

すれば、それは望ましいであろう。

【0009】

心血管疾患を予防する立証された能力により、スタチンは最も広く処方される薬剤の1つである。スタチンは一般によく耐容されるが、一部の患者ではスタチン不耐性が起こり、注意深い考慮を必要とする。加えて、患者は時に、真性糖尿病、がん、および記憶喪失を引き起こすスタチンの潜在的リスクについて心配し、その薬剤を続けるべきかどうか疑うことが多い。スタチン不耐性患者に対し、非スタチンLDL-C-低下薬を用いることができる；しかし、PCSK9阻害剤が承認されるまで、どの承認薬もスタチンと同じくらい有効なものはなかった。これらの患者のために代わりとなる有効な治療薬の開発が非常に必要とされている。

10

【0010】

神経変性疾患は、主にヒトの脳のニューロンに影響をおよぼす一連の状態に対する総称である。ニューロンは、脳および脊髄を含む神経系の構築ブロックである。ニューロンは通常は、損傷されるか、または死滅した場合に、それら自体を再生または交換することはない。神経変性疾患の例には、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病が含まれる。神経変性疾患は、神経細胞の進行性変性および/または死滅をきたす、不治で、衰弱させる状態である。神経変性疾患に対する満たされていない医学的必要性は、有効な治療薬の開発を切迫して必要としている。

【0011】

筋萎縮症は、筋肉の量の減少であり、これは筋肉の部分的または完全な萎縮を含み得る。筋萎縮症は、タンパク質合成と分解との間のバランスの変化によって起こる。筋萎縮症は、患者が一定の作業を実施することができなくなるため、患者の生活の質に著しい影響をおよぼし得、または事故（例えば、転倒）の危険がある。筋萎縮症は、加齢に関連し、がん、AIDS、および糖尿病を含む、異なる疾患の重篤な結果であり得る。非糖尿病の高齢者と比較して、2型糖尿病の高齢者は、骨格筋力が低く、骨格筋量の過度の損失を伴うことが多い。現在のところ、骨格筋萎縮症の処置に対して承認された薬物はない。

20

【0012】

サルコペニアは、まず筋萎縮と、加えて筋肉組織の質の低下によって特徴付けられ、筋線維の脂肪による置き換え、線維症の増加、筋肉代謝の変化、酸化ストレス、および神経筋接合部の変性などの因子によって特徴付けられ、筋肉機能の進行性の損失および脆弱性につながり、現在のところ、サルコペニアに対して承認された治療薬はない。

30

【0013】

がんは、体の他の部分に侵襲または拡散する可能性を有する、異常な細胞成長に関与する疾患群である。2012年には、世界で約1400万件の新しいがん症例が発生した。最も一般的ながんの型には、男性では肺がん、前立腺がん、直腸結腸がんおよび胃がん、ならびに女性では乳がん、直腸結腸がん、肺がんおよび子宮頸がんが含まれる。がんに対して、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、標的治療および緩和ケアを含む、多くの処置選択肢が存在するが、がんは第一の健康障害のままであり、ヒトの全死亡の約15%の原因である。

【0014】

40

脂肪肝は、トリグリセリド脂肪の大きい空胞が肝細胞中に、脂肪変性のプロセスを介して蓄積する、可逆性の状態である。複数の原因を有するにもかかわらず、脂肪肝は世界中で過剰なアルコールを摂取し、肥満の人に起こる単一の疾患と考えることができる。非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、過剰なアルコールを摂取することなく、過剰な脂肪が患者の肝臓に沈着したときに起こる、脂肪性肝疾患の1つの形である。NAFLDは、一般には、インスリン抵抗性、高血圧および肥満などの代謝症候群に関連すると認識されている。先進国の成人集団の約3分の1がNAFLDに罹っている。非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は、進行性線維症（癒痕化）、硬変、ならびに最終的には肝機能不全および死亡につながり得る慢性炎症を伴う、NAFLDの最も厳しい形である。NASHはアルコール性肝疾患に似ているが、アルコールをほとんど、またはまったく飲まない人で起こる。NASHの主な特

50

徴は、炎症および損傷を伴う、肝臓内の脂肪である。「無症状」の肝疾患であることが多いNASHの患者のほとんどは、気分がよく、肝臓の問題を有していると気づいていない。それにもかかわらず、NASHは重症であり得、肝臓が永久的に損傷され、瘢痕化し、もはや適切にはたらかなくなれば、硬変につながり得る。

【0015】

現在のところ、NAFLD患者の約4分の1で起こる、NASHの処置のために承認された薬物はない。NASHに対するケアの現行の標準は、体重減少と、身体活動性の増大を含む。米国人の2~5%がNASHに罹っており、おそらくは肥満の米国人の数が増大しているために、より一般的になりつつある。過去10年間で、肥満の割合は成人では2倍、小児では3倍になっている。

10

【0016】

糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、肥満、代謝症候群、糖尿病前症、心疾患、神経変性疾患、NAFLD、NASH、筋萎縮症、炎症およびがんなどの疾患または障害の管理に利用可能な治療および方法は最適以下である。そのような疾患または障害を処置するための新規および改善された治療および方法が進行中かつ緊急に必要とされている。

【発明の概要】

【0017】

本発明は、部分的には、様々な疾患または障害を処置および/または予防する際の、ベルベリンを薬理活性有機酸と組み合わせた様々な新規組成物、および関連するそれらの使用法に基づいている。

20

【0018】

本発明は、部分的には、様々な疾患または障害を処置および/または予防する際の、ベルベリンおよび薬理活性有機酸から調製した様々な新規化合物、ウルソデオキシコール酸および薬理活性有機塩基から調製した様々な新規化合物と、その薬学的組成物、ならびにそれらの調製法および治療的使用法にも基づいている。

【0019】

本発明の化合物および薬学的組成物は、糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病性脂質異常症、肥満、代謝症候群、糖尿病前症、心疾患、神経変性疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがんなどの様々な疾患または障害、ならびに脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、胆汁うっ滞性肝疾患または肝臓の移植片対宿主病などの様々な肝疾患または障害を処置するために用いることができる。本発明の化合物は、慢性ウイルス関連肝疾患およびアルコール関連肝疾患における肝機能を改善する際にも有用である。

30

【0020】

1つの局面において、本発明は、概して、(a)ベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体；(b)1つまたは複数の薬理活性有機酸；および(c)任意で、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む、組成物に関する。ベルベリンおよび薬理活性有機酸は、対象に投与したときに、ヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、神経変性疾患、筋萎縮症、炎症、およびがんから選択される1つもしくは複数の疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害を処置、予防、または軽減するのに十分な量で存在する。

40

【0021】

もう1つの局面において、本発明は、概して、代謝障害を処置、軽減、または予防する方法に関する。方法は、それを必要としている対象に：(a)ベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体；(b)治療の有効量の1つまたは複数の薬理活性有機酸；および(c)任意で、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む、薬学的組成物を投与する段階を含む。

【0022】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、下記を含むキットに関する：(i)

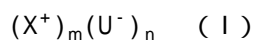
50

ベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体である第一の作用物質；(ii) -(+)- -リ
 ポ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタ
 エン酸、ウルソール酸、コロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデ
 オキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸
 、バusses酸、アセチルL-カルニチン、S-アリルシステインスルホキシド、S-メチルシステ
 インスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、レイン、ニコチン酸
 、ピオチン、ならびにヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、神経変性疾患、筋萎縮
 症、炎症、およびがんから選択される1つもしくは複数の疾患もしくは障害、またはその
 関連する疾患もしくは障害に対して薬理活性であると当業者によって一般に認識されてい
 る他の有機酸から選択される1つまたは複数の第二の作用物質。第一および第二の作用物
 質は、精製された薬剤有効成分または天然抽出物、例えば、胆汁酸（コール酸、デオキシ
 コール酸など）、ルバーブ抽出物（レイン）、肉桂抽出物（ケイ皮酸）、バナバ抽出物（
 コロソール酸）など由来の有効成分のいずれかであり得；および(iii) 組み合わせた作
 用物質を、代謝障害、心疾患、神経変性疾患、筋萎縮症、およびがんから選択される1つ
 または複数の疾患または障害を有する、またはそれを有するリスクのある患者に投与す
 るための説明書。

10

【0023】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、以下の式を有する、実質的に純粋
 な形の酸-塩基付加塩に関する：



20

式中

(a) U^- はウルソデオキシコール酸またはその誘導体もしくは類縁体のアニオン部分であ
 り；

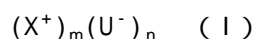
(b) X^+ は薬理活性有機塩基のカチオン部分であり；かつ

(c) mおよびnは、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択され
 る整数である。

【0024】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、ヒトを含む哺乳動物の、脂肪肝、N
 AFLDおよびNASH、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患
 、アルコール関連肝疾患、糖尿病前症、糖尿病、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患
 者における脂質異常症、高脂血症、肥満などの代謝疾患もしくは障害、またはその関連す
 る疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、また
 は軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦
 形剤、担体、または希釈剤とを含む薬学的組成物に関する：

30



式中

(a) U^- はウルソデオキシコール酸またはその誘導体もしくは類縁体のアニオン部分であ
 り；

(b) X^+ は薬理活性有機塩基のカチオン部分であり；かつ

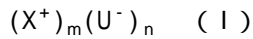
(c) mおよびnは、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択され
 る整数である。

40

【0025】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、疾患または障害を処置、軽減、ま
 たは予防する方法に関する。方法は、それを必要としている対象に、ヒトを含む哺乳動物
 の、脂肪肝、NAFLDおよびNASH、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイ
 ルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、糖尿病前症、糖尿病、糖尿病性脂質異常症、ス
 タチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、肥満などの代謝疾患もしくは障害、ま
 たはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処
 置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的
 に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む：

50



式中

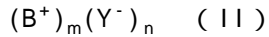
(a) U^- はウルソデオキシコール酸またはその誘導体もしくは類縁体のアニオン部分であり；

(b) X^+ は薬理活性有機塩基のカチオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

【0026】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、以下の式を有する、実質的に純粋な形の酸-塩基付加塩に関する：



式中

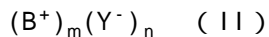
(a) B^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり；

(b) Y^- は薬理活性有機酸のアニオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

【0027】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、ヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、神経変性疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む薬学的組成物に関する：



式中

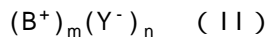
(a) B^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり；

(b) Y^- は薬理活性有機酸のアニオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

【0028】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、疾患または障害を処置、軽減、または予防する方法に関する。方法は、それを必要としている対象に、ヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、神経変性疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む：



式中

(a) B^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり；

(b) Y^- は薬理活性有機酸のアニオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

[本発明1001]

(a) ベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体；

(b) 1つまたは複数の薬理活性有機酸；および

(c) 任意で、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む、組成物であって、

ベルベリンおよび薬理活性有機酸が、対象に投与したときに、ヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、アテローム性動脈硬化症、心疾患、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがんから選択される1つもしくは複数の疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害を処置、予防、または軽減するのに十分な量で存在する、

10

20

30

40

50

組成物。

[本発明1002]

1つまたは複数の薬理活性有機酸が、-(+)- α -リポ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、コロソール酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、および表1から選択される有機酸からなる群より選択される、本発明1001の組成物。

[本発明1003]

表2から選択されるベルベリン誘導体または類縁体を含む、本発明1001または1002の組成物。

[本発明1004]

ビタミンD、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB12、ビタミンA、ベンフォチアミン、ピコリン酸クロムおよびバナジウムからなる群より選択される第三の作用物質をさらに含む、本発明1001～1003のいずれかの組成物。

[本発明1005]

疾患または障害が、糖尿病、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、代謝症候群、糖尿病前症、脂肪肝、NAFLDおよびNASHから選択される代謝障害である、本発明1001～1004のいずれかの組成物。

[本発明1006]

代謝障害が1型または2型糖尿病である、本発明1005の組成物。

[本発明1007]

糖尿病合併症が、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、または心臓発作、卒中もしくは脚への血流の不足を含む大血管合併症である、本発明1005の組成物。

[本発明1008]

疾患または障害が心疾患またはアテローム性動脈硬化症である、本発明1001～1004のいずれかの組成物。

[本発明1009]

疾患または障害が神経変性疾患である、本発明1001～1004のいずれかの組成物。

[本発明1010]

疾患または障害ががんである、本発明1001～1004のいずれかの組成物。

[本発明1011]

がんが、乳がん、前立腺がん、肺がん、肝細胞がん、膵臓がん、胃がん、結腸直腸がん、白血病、多発性骨髄腫、黒色腫および神経膠芽腫からなる群より選択される、本発明1010の組成物。

[本発明1012]

疾患または障害がサルコペニアまたは筋萎縮症である、本発明1001～1004のいずれかの組成物。

[本発明1013]

疾患または障害が骨格筋萎縮症である、本発明1012の組成物。

[本発明1014]

薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む、本発明1001の組成物。

[本発明1015]

ベルベリンと -(+)- α -リポ酸、ベルベリンとヒドロキシクエン酸、ベルベリンとEPAおよびDHAの1つもしくは両方、ベルベリンとウルソール酸およびコロソール酸の1つもしくは両方、またはベルベリンとコール酸およびウルソデオキシコール酸の1つもしくは両方を含む、本発明1001の組成物。

[本発明1016]

ビタミンD、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB12、ビタミンA、ベンフォチアミン、ピコリン酸クロムおよびバナジウムからなる群より選択される作用物質をさらに含む、本発明1015の組成物。

[本発明1017]

10

20

30

40

50

代謝障害、心疾患、神経変性疾患、肝疾患を処置、軽減、または予防する方法であって、

(a) ベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体；

(b) 治療的有效量の1つまたは複数の薬理活性有機酸、および

(c) 任意で、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤

を含む薬学的組成物を、それを必要としている対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1018]

代謝障害が、糖尿病、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、代謝症候群、糖尿病前症、脂肪肝、NAFLDおよびNASHから選択される、本発明1017の方法。

10

[本発明1019]

代謝障害が1型または2型糖尿病である、本発明1017または1018の方法。

[本発明1020]

代謝障害が、脂質異常症、または糖尿病性脂質異常症、またはスタチン不耐性患者における脂質異常症である、本発明1017または1018の方法。

[本発明1021]

代謝障害が脂肪肝またはNAFLDである、本発明1017または1018の方法。

[本発明1022]

代謝障害がNASHである、本発明1017または1018の方法。

[本発明1023]

糖尿病合併症が、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、または心臓発作、卒中もしくは脚への血流の不足を含む大血管合併症である、本発明1017または1018の方法。

20

[本発明1024]

糖尿病前症が空腹時血糖障害および/または耐糖能障害である、本発明1017または1018の方法。

[本発明1025]

1つまたは複数の薬理活性有機酸が、-(+)- α -リポ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、コロソール酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、または表1に挙げる他のものからなる群より選択される、本発明1017~1024のいずれかの方法。

30

[本発明1026]

薬学的組成物が、表2から選択されるベルベリン誘導体または類縁体を含む、本発明1017~1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

薬学的組成物が、ビタミンD、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB12、ビタミンA、ベンフォチアミン、ピコリン酸クロムおよびバナジウムからなる群より選択される1つまたは複数の作用物質をさらに含む、本発明1017~1026のいずれかの方法。

[本発明1028]

薬学的組成物がベルベリンと-(+)- α -リポ酸とを含み、かつ

40

対象が糖尿病および/または糖尿病合併症を患っている、
本発明1017の方法。

[本発明1029]

薬学的組成物がベルベリンとヒドロキシクエン酸とを含み、かつ

対象が糖尿病および/または肥満を患っている、
本発明1017の方法。

[本発明1030]

薬学的組成物がベルベリンとEPAおよびDHAの1つまたは両方とを含み、かつ

対象が糖尿病および/または脂質異常症、心疾患、アテローム性動脈硬化症、もしくは神経変性疾患を患っている、

50

本発明1017の方法。

[本発明1031]

薬学的組成物がベルベリンとウルソール酸およびコロソール酸の1つまたは両方とを含み、かつ

対象が糖尿病およびサルコペニアまたは筋萎縮症を患っている、
本発明1017の方法。

[本発明1032]

薬学的組成物がベルベリンとコール酸、オベチコール酸およびウルソデオキシコール酸の1つまたは複数とを含み、かつ

対象が脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、脂肪肝、NAFLD、またはNSAHを患っている、
本発明1017の方法。

10

[本発明1033]

薬学的組成物が、ビタミンD、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB12、ビタミンA、ベンフォチアミン、ピコリン酸クロムおよびバナジウムからなる群より選択される1つまたは複数の作用物質をさらに含む、本発明1028～1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

代謝障害を処置、軽減、または予防することが、対象の血糖レベルを低減することによる、本発明1017～1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

代謝障害を処置、軽減、または予防することが、対象の総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)および低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-c)レベルを低減すること、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-c)レベルを増大させることによる、本発明1017～1033のいずれかの方法。

20

[本発明1036]

代謝障害を処置、軽減、または予防することが、対象の肝酵素レベルを正常化することによる、本発明1017～1033のいずれかの方法。

[本発明1037]

代謝障害を処置、軽減、または予防することが、グルコースレベルが低減するようにインスリンシグナル伝達経路を変えることによる、本発明1017～1033のいずれかの方法。

[本発明1038]

代謝障害を処置、軽減、または予防することが、所望の薬理作用を達成するために、インスリンの分泌を増大させること、インスリン感受性を改善すること、肝臓における糖新生を低減すること、グルコース吸収を低減すること、脂質異常症を改善すること、抗炎症などの複数の代謝経路を調節することによる、本発明1017～1033のいずれかの方法。

30

[本発明1039]

(i) ベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体である第一の作用物質；
(ii) 薬学的活性有機酸または薬学的活性有機酸を含む天然抽出物から選択される1つまたは複数の第二の作用物質；
(iii) ビタミンD、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB12、ビタミンA、ベンフォチアミン、ピコリン酸クロムおよびバナジウムからなる群より選択される1つまたは複数の第三の作用物質；ならびに
(iv) 第一の作用物質、第二の作用物質および第三の作用物質を、代謝障害、アテローム性動脈硬化症、心疾患、サルコペニア、筋萎縮症、神経変性疾患、肝疾患、およびがんから選択される1つまたは複数の疾患または障害を有する、またはそれを有するリスクのある患者に投与するための説明書を含む、キット。

40

[本発明1040]

1つまたは複数の第二の作用物質が、- (+) - リボ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、コロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、

50

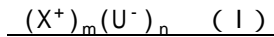
サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、バusses酸、アセチルL-カルニチン、S-アシルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、レイン、ニコチン酸、ピオチン、および表1に挙げる他のものからなる群より選択される、本発明1039のキット。

[本発明1041]

ベルベリンの誘導体または類縁体が表2から選択される、本発明1039または1040のキット。

[本発明1042]

以下の式を有する、実質的に純粋な形の酸-塩基付加塩：



式中

(a) U^- はウルソデオキシコール酸またはその誘導体もしくは類縁体のアニオン部分であり；

(b) X^+ は薬理活性有機塩基のカチオン部分であり；かつ

(c) mおよびnは、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

[本発明1043]

ウルソデオキシコール酸の誘導体または類縁体が表3から選択される、本発明1042の酸-塩基付加塩。

[本発明1044]

薬理活性有機塩基が、ベルベリン、メトホルミン、カルニチン、コブチシン、パルマチン、ジャトロリジン、およびヒトを含む哺乳動物の、慢性肝疾患、代謝疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると一般に認められている他の有機塩基からなる群より選択される、本発明1042または1043の酸-塩基付加塩。

[本発明1045]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1042～1044のいずれかの酸-塩基付加塩。

[本発明1046]

ベルベリンの誘導体または類縁体が表2から選択される、本発明1045の酸-塩基付加塩。

[本発明1047]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がメトホルミンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1042～1044のいずれかの酸-塩基付加塩。

[本発明1048]

メトホルミンの誘導体または類縁体が表4から選択される、本発明1047の酸-塩基付加塩。

[本発明1049]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がカルニチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1042～1044のいずれかの酸-塩基付加塩。

[本発明1050]

カルニチンの誘導体または類縁体が表5から選択される、本発明1049の酸-塩基付加塩。

[本発明1051]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がコブチシンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1042～1044のいずれかの酸-塩基付加塩。

[本発明1052]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がパルマチンまたはその誘導体

10

20

30

40

50

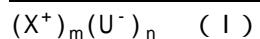
もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である、本発明1042～1044のいずれかの酸-塩基付加塩。

[本発明1053]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がジャトロリジンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である、本発明1042～1044のいずれかの酸-塩基付加塩。

[本発明1054]

ヒトを含む哺乳動物の、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、糖尿病前症、糖尿病、高脂血症、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、肥満などの代謝疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む、薬学的組成物：



式中

(a) U^- はウルソデオキシコール酸またはその誘導体もしくは類縁体のアニオン部分であり；

(b) X^+ は薬理活性有機塩基のカチオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

[本発明1055]

疾患または障害が、脂肪肝またはNASHもしくはNAFLDである、本発明1054の薬学的組成物。

[本発明1056]

疾患または障害が、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、またはアルコール関連肝疾患である、本発明1054の薬学的組成物。

[本発明1057]

疾患または障害が、糖尿病前症、糖尿病、高脂血症、糖尿病性脂質異常症、またはスタチン不耐性患者における脂質異常症である、本発明1054の薬学的組成物。

[本発明1058]

疾患または障害が肥満である、本発明1054の薬学的組成物。

[本発明1059]

ウルソデオキシコール酸の誘導体または類縁体が表3から選択される、本発明1054～1058のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1060]

薬理活性有機塩基が、ベルベリン、メトホルミン、カルニチン、コブチシン、パルマチン、ジャトロリジン、およびヒトを含む哺乳動物の、慢性肝疾患、代謝疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると一般に認められている他の有機塩基からなる群より選択される、本発明1054～1059のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1061]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である、本発明1054～1060のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1062]

ベルベリンの誘導体または類縁体が表2から選択される、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1063]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がメトホルミンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である、本発明1054～1060

10

20

30

40

50

のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1064]

メトホルミンの誘導体または類縁体が表4から選択される、本発明1063の薬学的組成物。

[本発明1065]

U⁻がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺がカルニチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1054～1060のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1066]

カルニチンの誘導体または類縁体が表5から選択される、本発明1065の薬学的組成物。

[本発明1067]

U⁻がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺がコブチシンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1054～1060のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1068]

U⁻がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺がパルマチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1054～1060のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1069]

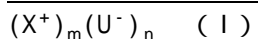
U⁻がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺がジャトロリジンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1054～1060のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1070]

ビタミンE、オメガ-3脂肪酸、S-アデノシルメチオニン、N-アセチルシステイン、シリマリン、ポリエニルホスファチジルコリン、レスベラトロールおよびビタミンDの1つまたは複数をさらに含む、本発明1054～1069のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1071]

疾患または障害を処置、軽減、または予防する方法であって、それを必要としている対象に、ヒトを含む哺乳動物の、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、糖尿病前症、糖尿病、高脂血症、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、肥満などの代謝疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む、方法：



式中

(a) U⁻はウルソデオキシコール酸またはその誘導体もしくは類縁体のアニオン部分であり；

(b) X⁺は薬理活性有機塩基のカチオン部分であり；かつ

(c) mおよびnは、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

[本発明1072]

疾患または障害が、脂肪肝、NAFLDまたはNASHである、本発明1071の方法。

[本発明1073]

疾患または障害が、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、またはアルコール関連肝疾患である、本発明1071の方法。

[本発明1074]

疾患または障害が、糖尿病前症、糖尿病もしくは高脂血症、糖尿病性脂質異常症、また

10

20

30

40

50

はスタチン不耐性患者における脂質異常症である、本発明1071の方法。

[本発明1075]

疾患または障害が肥満である、本発明1071の方法。

[本発明1076]

ウルソデオキシコール酸の誘導体または類縁体が表3から選択される、本発明1071～1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

薬理活性有機塩基が、ベルベリン、メトホルミン、カルニチン、コブチシン、パルマチン、ジャトロリジン、およびヒトを含む哺乳動物の、慢性肝疾患、代謝疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると一般に認められている他の有機塩基からなる群より選択される、本発明1071～1076のいずれかの方法。

10

[本発明1078]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ であり、かつ

対象がNASHを患っている、
本発明1071または1072の方法。

[本発明1079]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がメトホルミンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ であり、かつ

20

対象がNASHを患っている、
本発明1071または1072の方法。

[本発明1080]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がカルニチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ であり、かつ

対象がNASHを患っている、
本発明1071または1072の方法。

[本発明1081]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がコブチシンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ であり、かつ

30

対象がNASHを患っている、
本発明1071または1072の方法。

[本発明1082]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がパルマチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ であり、かつ

対象がNASHを患っている、
本発明1071または1072の方法。

[本発明1083]

U^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ がジャトロリジンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ であり、かつ

40

対象がNASHを患っている、
本発明1071または1072の方法。

[本発明1084]

薬学的組成物が、ビタミンE、オメガ-3脂肪酸、S-アデノシルメチオニン、N-アセチルシステイン、シリマリン、ポリエニルホスファチジルコリン、レスベラトロール、およびビタミンDの1つまたは複数のさらに含む、本発明1071～1083のいずれかの方法。

[本発明1085]

薬学的組成物がビタミンEをさらに含む、本発明1071～1083のいずれかの方法。

[本発明1086]

薬学的組成物がオメガ-3脂肪酸をさらに含む、本発明1071～1083のいずれかの方法。

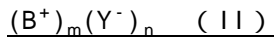
50

[本発明1087]

疾患または障害を処置、軽減、または予防することが、対象の肝酵素レベルを正常化することによる、本発明1071～1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

以下の式を有する、実質的に純粋な形の酸-塩基付加塩：



式中

(a) B^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり；

(b) Y^- は薬理活性有機酸のアニオン部分であり；かつ

(c) mおよびnは、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

10

[本発明1089]

ベルベリン誘導体または類縁体が表2から選択される、本発明1088の酸-塩基付加塩。

[本発明1090]

薬理活性有機酸が、 $-(+)-$ -リポ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、ドコサペンタエン酸 (DPA)、ウルソール酸、およびコロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、パッサ酸、アセチル-L-カルニチン、S-アシルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、ニコチン酸、ビオチン、およびヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、アテローム性動脈硬化症、心疾患、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると当業者によって一般に認められている他の有機酸からなる群より選択される、本発明1088または1089の酸-塩基付加塩。

20

[本発明1091]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- が $-(+)-$ -リポ酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1088の酸-塩基付加塩。

[本発明1092]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がヒドロキシクエン酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1、またはm=2およびn=1、またはm=3およびn=1である、本発明1088の酸-塩基付加塩。

30

[本発明1093]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がEPAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1088の酸-塩基付加塩。

[本発明1094]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がDHAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1088の酸-塩基付加塩。

[本発明1095]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がDPAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1088の酸-塩基付加塩。

40

[本発明1096]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がウルソール酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1088の酸-塩基付加塩。

[本発明1097]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がコロソール酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1088の酸-塩基付加塩。

[本発明1098]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がコール酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1088の酸-塩基付加塩。

50

[本発明1099]

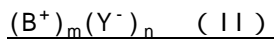
B⁺がベルベリンのカチオン部分であり、Y⁻がオベチコール酸のアニオン部分であり、かつm = 1およびn = 1である、本発明1088の酸-塩基付加塩。

[本発明1100]

B⁺がベルベリンのカチオン部分であり、Y⁻がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、かつm = 1およびn = 1である、本発明1088の酸-塩基付加塩。

[本発明1101]

ヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、アテローム性動脈硬化症、心疾患、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む、薬学的組成物：



式中

(a) B⁺はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり；

(b) Y⁻は薬理活性有機酸のアニオン部分であり；かつ

(c) mおよびnは、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

[本発明1102]

疾患または障害が、糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、肥満、代謝症候群、糖尿病前症、脂肪肝、NAFLDおよびNASHから選択される代謝障害である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1103]

代謝障害が1型または2型糖尿病である、本発明1102の薬学的組成物。

[本発明1104]

疾患または障害がアテローム性動脈硬化症である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1105]

疾患または障害が心疾患である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1106]

疾患または障害が神経変性疾患である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1107]

神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病から選択される、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1108]

疾患または障害ががんである、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1109]

がんが、乳がん、前立腺がん、肺がん、肝細胞がん、膵臓がん、胃がん、結腸直腸がん、白血病、多発性骨髄腫、黒色腫および神経膠芽腫からなる群より選択される、本発明1108の薬学的組成物。

[本発明1110]

疾患または障害がサルコペニアまたは筋萎縮症である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1111]

筋萎縮症が骨格筋萎縮症である、本発明1110の薬学的組成物。

[本発明1112]

ベルベリン誘導体または類縁体が表2から選択される、本発明1101～1111のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1113]

薬理活性有機酸が、-(+)-リポ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、およびコロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸

10

20

30

40

50

、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、バース酸、アセチルL-カルニチン、S-アリルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、ニコチン酸、ピオチン、およびヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、アテローム性動脈硬化症、心疾患、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると当業者によって一般に認められている他の有機酸からなる群より選択される、本発明1101～1112のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1114]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻が $-(+)-$ -リポ酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1101の薬学的組成物。

10

[本発明1115]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がヒドロキシクエン酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1、またはm=2およびn=1、またはm=3およびn=1である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1116]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がEPAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1117]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がDHAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1101の薬学的組成物。

20

[本発明1118]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がDPAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1119]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がウルソール酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1120]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がコロソール酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1121]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がコール酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1101の薬学的組成物。

30

[本発明1122]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がオベチコール酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1101の薬学的組成物。

[本発明1123]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1である、本発明1101の薬学的組成物。

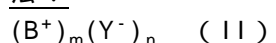
[本発明1124]

ビタミンDをさらに含む、本発明1101～1123のいずれかの薬学的組成物。

40

[本発明1125]

疾患または障害を処置、軽減、または予防する方法であって、それを必要としている対象に、ヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、アテローム性動脈硬化症、心疾患、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む、方法：



式中

50

- (a) B^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり；
 (b) X^- は薬理活性有機酸のアニオン部分であり；かつ
 (c) mおよびnは、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

[本発明1126]

代謝障害が、糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、肥満、代謝症候群、糖尿病前症、脂肪肝、NAFLDおよびNASHから選択される、本発明1125の方法。

[本発明1127]

代謝障害が1型または2型糖尿病である、本発明1125または1126の方法。

10

[本発明1128]

障害がアテローム性動脈硬化症である、本発明1125の方法。

[本発明1129]

障害が心疾患である、本発明1125の方法。

[本発明1130]

障害が神経変性疾患である、本発明1125の方法。

[本発明1131]

ベルベリン誘導体または類縁体が表2から選択される、本発明1125～1130のいずれかの方法。

[本発明1132]

薬理活性有機酸が、 $-(+)-$ -リポ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、およびコロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、パッス酸、アセチルL-カルニチン、S-アリルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、ニコチン酸、ビオチン、およびヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、アテローム性動脈硬化症、心疾患、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると当業者によって一般に認められている他の有機酸からなる群より選択される、本発明1125～1131のいずれかの方法。

20

[本発明1133]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- が $-(+)-$ -リポ酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

対象が糖尿病および糖尿病合併症を患っている、
 本発明1125～1127のいずれかの方法。

30

[本発明1134]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がヒドロキシクエン酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1、またはm=2およびn=1、またはm=3およびn=1であり、かつ

対象が糖尿病および肥満を患っている、
 本発明1125～1127のいずれかの方法。

40

[本発明1135]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がEPAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

対象が糖尿病および脂質異常症または高脂血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症）を患っている、
 本発明1125～1127のいずれかの方法。

[本発明1136]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がEPAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

対象が心疾患を患っている、

50

本発明1125～1129のいずれかの方法。

[本発明1137]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がEPAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

対象がアテローム性動脈硬化症を患っている、
本発明1136の方法。

[本発明1138]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がDHAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

対象が糖尿病および脂質異常症または高脂血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症）を患っている、

10

本発明1125～1127のいずれかの方法。

[本発明1139]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がDHAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

対象が心疾患を患っている、
本発明1125～1129のいずれかの方法。

[本発明1140]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がDHAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

20

対象がアテローム性動脈硬化症を患っている、
本発明1139の方法。

[本発明1141]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がDPAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

対象が糖尿病および脂質異常症または高脂血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症）を患っている、

本発明1125～1127のいずれかの方法。

[本発明1142]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がDPAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

30

対象が心疾患を患っている、
本発明1125～1129のいずれかの方法。

[本発明1143]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がDPAのアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

対象がアテローム性動脈硬化症を患っている、
本発明1142の方法。

[本発明1144]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がウルソール酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

40

対象が糖尿病および筋萎縮症を患っている、
本発明1125～1127のいずれかの方法。

[本発明1145]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がコロソール酸のアニオン部分であり、かつm=1およびn=1であり、かつ

対象が糖尿病および筋萎縮症を患っている、
本発明1125～1127のいずれかの方法。

[本発明1146]

B⁺がベルペリンのカチオン部分であり、Y⁻がコール酸のアニオン部分であり、かつm=1

50

および $n=1$ であり、かつ

対象が脂質異常症、脂肪肝、NAFLDまたはNASHを患っている、
本発明1125または1126の方法。

[本発明1147]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がオベチコール酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ であり、かつ

対象が脂質異常症、脂肪肝、NAFLDまたはNASHを患っている、
本発明1125または1126の方法。

[本発明1148]

B^+ がベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- がウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ であり、かつ

対象が脂質異常症、脂肪肝、NAFLDまたはNASHを患っている、
本発明1125または1126の方法。

[本発明1149]

薬学的組成物がビタミンDをさらに含む、本発明1125～1148のいずれかの方法。

[本発明1150]

代謝障害を処置、軽減、または予防することが、対象の血糖レベルを低減することによる、本発明1125～1149のいずれかの方法。

[本発明1151]

代謝障害を処置、軽減、または予防することが、対象の総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)および低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-c)レベルを低減すること、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-c)レベルを増大させることによる、本発明1125～1149のいずれかの方法。

[本発明1152]

代謝障害を処置、軽減、または予防することが、対象の肝酵素レベルを正常化することによる、本発明1125～1149のいずれかの方法。

[本発明1153]

代謝障害を処置、軽減、または予防することが、グルコースレベルが低減するようにインスリンシグナル伝達経路を変えることによる、本発明1125～1149のいずれかの方法。

[本発明1154]

代謝障害を処置、軽減、または予防することが、所望の薬理作用を達成するために、インスリンの分泌を増大させること、インスリン感受性を改善すること、肝臓における糖新生を低減すること、肝臓における脂質レベルを正常化すること、グルコース吸収を低減すること、脂質異常症を改善すること、抗炎症などの複数の代謝経路を調節することによる、本発明1125～1149のいずれかの方法。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】第0日および第14日の各処置群の体重を示す。

【図2】処置14日後の各処置群の体重の変化を示す。

【図3】第2日および第15日の各処置群の血糖を示す。

【図4】第2日および第15日の各処置群の血糖の変化を示す。

【図5】DMSO- D_6 中のウルソデオキシコール酸メトホルミンの 1H NMRを示す。

【図6】ウルソデオキシコール酸メトホルミンのIRスペクトルを示す。

【図7】ウルソデオキシコール酸ベルベリン(精製した生成物)の 1H NMRを示す。

【図8】DMSO- D_6 中の塩酸ベルベリン(1.0当量)およびウルソデオキシコール酸(1.0当量)の混合物の 1H NMRを示す。

【図9】ウルソデオキシコール酸ベルベリン(粗生成物)のIRスペクトルを示す。約 1721 cm^{-1} のウルソデオキシコール酸のカルボニル伸縮振動バンド $C=O$ は、ウルソデオキシコール酸ベルベリンのIRスペクトルでは消失した。

【図10】塩酸ベルベリン(1.0当量)およびウルソデオキシコール酸(1.0当量)の混合

10

20

30

40

50

物のIRスペクトルを示す。ウルソデオキシコール酸のカルボニル伸縮振動バンドC=Oは約 1719cm^{-1} に見られる。

【図11】ウルソデオキシコール酸ベルベリンの質量分析を示す：ネガティブMSモードで、UDCAの分子質量 $[M-H]^-$ 391.28が特定された。

【図12】ウルソデオキシコール酸ベルベリンの質量分析を示す：ポジティブMSモードで、BBR⁺の分子質量336.14が特定された。

【図13】(A)経口グルコース負荷試験(OGTT)中の血漿グルコース濃度および(B)OGTTグルコース曲線下面積を示す。データは平均 \pm S.E.M($n=7\sim 13$)で表す。 $^{**}p<0.01$ G2対G1; # $p<0.05$ G4、G5、G6、またはG7対G2。

【図14】様々な群($n=7\sim 13$)における肝サルタンIII染色の画像を示す。

10

【図15】ベルベリンウルソール酸塩の¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆)を示す。

【図16】高脂血症ハムスターの血清LDL-cレベル、血清HDL-cレベル、TC/HDL-cおよびAIに対するBUDCAの効果を示す。

【図17】高脂血症ハムスターの血清ASTレベルに対するBUDCAの効果を示す。

【図18】高脂血症ハムスターの血清ALTレベルに対するBUDCAの効果を示す。

【図19】高脂血症ハムスターの肝重量および肝指数に対するBUDCAの効果を示す。

【図20】肝組織中の脂質沈着の総合的観察を示す。

【図21】高脂血症ハムスターの肝臓中のTCおよびTG含有量に対するBUDCAの効果を示す。

。

【図22】炎症スコアおよびオイルレッドOの陽性領域に対するBUDCAの効果を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0030】

定義

特に記載がないかぎり、本明細書において用いられるすべての技術および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。有機化学の一般原則、ならびに特定の官能部分および反応性は、*'Organic Chemistry'*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006に記載されている。

【0031】

本発明の一定の化合物は、特定の幾何または立体異性型で存在してもよい。本発明は、シス-およびトランス-異性体、R-およびS-鏡像異性体、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、そのラセミ混合物、ならびにその他の混合物を含む、すべてのそのような化合物を、本発明の範囲内に入るとして企図する。さらなる不斉炭素原子が、アルキル基などの置換基に存在してもよい。すべてのそのような異性体、ならびにその混合物は、本発明に含まれることが意図される。

30

【0032】

任意の様々な異性体比を含む異性体混合物を、本発明に従って用いてもよい。例えば、2つだけの異性体を組み合わせる場合、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、または100:0の異性体比を含む混合物が本発明によって企図される。当業者であれば、より複雑な異性体混合物に対して、同様の比が企図されることを容易に理解するであろう。

40

【0033】

例えば、本発明の化合物の特定の鏡像異性体が望まれる場合、それを不斉合成により、または、得られるジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断して、純粋な所望の鏡像異性体を得る、キラル補助物質を用いての誘導体化により調製してもよい。または、分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含む場合、適切な光学活性酸または塩基とジアステレオマー塩を形成し、続いてそのように形成したジアステレオマーを当技術分野において周知の分別結晶化またはクロマトグラフィ法によって分割し、その後純粋な鏡像異性体を回収する。

【0034】

本開示の利点を考慮して、当業者であれば、本明細書に記載の合成法は様々な保護基を

50

使用し得ることを理解するであろう。本明細書において用いられる「保護基」なる用語は、反応を多官能性化合物の別の反応性部位で選択的に実施し得るように、特定の官能部分、例えば、O、S、またはNを一時的にブロックすることを意味する。好ましい態様において、保護基は、良好な収率で選択的に反応して、計画した反応に対して安定な保護基質を生じ；保護基は、好ましくは他の官能基を攻撃しない、容易に利用可能な、非毒性試薬により、良好な収率で選択的に除去可能であるべきであり；保護基は、容易に分離可能な誘導体を形成し（より好ましくは、新しいステレオジェン中心の生成なしに）；かつ保護基は、さらなる反応部位を避けるために、最低限のさらなる官能基を有する。酸素、硫黄、窒素、および炭素保護基を用いてもよい。様々な保護基の例は、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999に見出すことができる。

10

【0035】

本明細書に記載の化合物は、任意の数の置換基または官能部分で置換されていてもよいことが理解されるであろう。本明細書の全体を通して、基およびその置換基は、安定な部分および化合物を提供するように選択してもよい。

【0036】

本明細書において用いられる、活性物質の「有効量」なる用語は、所望の生物反応を誘発するのに十分な量を意味する。当業者には理解されるとおり、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的終点、化合物の薬物動態、処置中の疾患、投与の様式、および患者などの因子に応じて変動することがある。

20

【0037】

本明細書において用いられる「疾患または障害を処置、軽減、または予防すること」なる用語は、そのような状態が起こる前または起こった後にそれを改善することを意味する。同等の未処置の対照と比べて、そのような軽減または予防の程度は、任意の標準の技術により測定して、少なくとも5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%、または100%である。

【0038】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤」なる用語は、対象となる薬剤を体の1つの器官または部分から、体の別の器官または部分へと運搬または輸送することに関与する、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物または媒体を意味する。各担体は、製剤中の他の成分と適合性であり、患者に有害でないとの意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例には下記が含まれる：ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどの、セルロースおよびその誘導体；トラガカント末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂および坐剤ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびプロピレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよ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および水酸化アルミニウムなどの緩衝化剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；および薬学的製剤中で用いられる他の非毒性適合性物質。湿潤剤、乳化剤と、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシドコポリマーなどの滑沢剤、ならびに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味料、着香および芳香剤、保存剤および抗酸化剤も、組成物中に存在し得る。

30

40

【0039】

本明細書において用いられる「単離した」または「精製した」なる用語は、その天然状態で通常それに付随する構成要素を実質的または本質的に含まない材料を意味する。純度および均質性は、典型的には、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または高性能液体クロマ

50

トグラフィなどの分析化学技術を用いて判定する。

【0040】

本明細書において用いられる「対象」なる用語は、特定の処置の受容者となる、ヒト、非ヒト霊長類、齧歯類などを含むが、それらに限定されるわけではない、任意の動物（例えば、哺乳動物）を意味する。典型的には、「対象」および「患者」なる用語は、ヒト対象に関して本明細書において交換可能に用いられる。

【0041】

本明細書において用いられる「十分な量」とは、糖尿病などの代謝障害を、臨床的に適切な様式で処置、予防、または軽減するのに必要とされる、単独または別の治療法と組み合わせでの、化合物の量を意味する。糖尿病が原因の、または糖尿病に寄与する状態の治療的処置のために、本発明を実施するのに用いる活性化合物の十分な量は、投与の様式、哺乳動物または患者の年齢、体重、および全身の健康に応じて変動する。最終的に、処方者が適切な量および投与法を決定することになる。加えて、有効量は、規制当局（米国食品医薬品局などの）により決定され、承認されている、各作用物質単独よりも、糖尿病などの代謝障害を有する患者の処置において安全かつ有効な、本発明の組み合わせにおける化合物の量であってもよい。

【0042】

本明細書において用いられる「低用量」とは、任意のヒト疾患または状態の処置のために所与の投与経路用に製剤された特定の化合物の、最も低い標準推奨用量よりも少なくとも5%（例えば、少なくとも10%、20%、50%、80%、90%、または95%）少ないことを意味する。例えば、グルコースレベルを低下させ、吸入による投与用に製剤された作用物質の低用量は、経口投与用に製剤された同じ作用物質の低用量とは異なる。

【0043】

本明細書において用いられる「高用量」とは、任意のヒト疾患または状態の処置用の特定の化合物の、最も高い標準推奨用量よりも少なくとも5%（例えば、少なくとも10%、20%、50%、100%、200%、または300%）多いことを意味する。

【0044】

同位体標識化合物も、本開示の範囲内である。本明細書において用いられる「同位体標識化合物」とは、1つまたは複数の原子が、天然で通常見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられている、それぞれ本明細書に記載の、その薬学的塩およびプロドラッグを含む、本開示の化合物を意味する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例には、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が含まれる。

【0045】

本開示の化合物を同位体標識することにより、化合物は薬物および/または基質組織分布検定において有用であり得る。トリチウム（ ^3H ）および炭素-14（ ^{14}C ）標識した化合物は、それらの調製の容易さおよび検出可能性により、特に好ましい。さらに、重水素（ ^2H ）などのより重い同位体による置換は、代謝安定性の増大、例えば、インビボでの半減期延長または必要とされる用量低減の結果、一定の治療的利点を提供することができ、したがって、いくつかの状況において好まれ得る。その薬学的塩、エステル、およびプロドラッグを含む、本開示の同位体標識化合物は、当技術分野において公知の任意の手段によって調製することができる。

【0046】

さらに、通常多く存在する水素（ ^1H ）の重水素などのより重い同位体による置換は、例えば、吸収、分布、代謝および/または排出（ADME）特性の改善の結果、一定の治療的利点を提供することができ、有効性、安全性、および/または耐容性が改善された薬物を創製する。利点は、通常多く存在する ^{12}C の ^{13}C による置き換えからも得られることがある。WO 2007/005643、WO 2007/005644、WO 2007/016361、およびWO 2007/016431を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0047】

本開示の化合物の立体異性体（例えば、シスおよびトランス異性体）およびすべての光学異性体（例えば、RおよびS鏡像異性体）、ならびにそのような異性体のラセミ、ジアステレオマーおよび他の混合物は、本開示の範囲内である。

【0048】

本発明の化合物は、それらの調製の後、好ましくは単離および精製して、95%以上の重量を含む（「実質的に純粋な」）組成物を得、次いでこれを本明細書に記載のとおりを使用または製剤する。一定の態様において、本発明の化合物は99%よりも高純度である。

【0049】

本発明の化合物の溶媒和物および多形も本明細書において企図される。本発明の化合物の溶媒和物には、例えば、水和物が含まれる。

10

【0050】

可能性のある製剤には、経口、舌下、口腔内、非経口（例えば、皮下、筋肉内、または静脈内）、直腸、経皮を含む局所、鼻内および吸入投与に適したものが含まれる。特定の患者に対して最も適切な投与手段は、処置中の疾患もしくは状態の性質および重症度、または使用中の治療法の性質、ならびに活性化合物の性質に依存することになる。

【0051】

発明の詳細な説明

本発明は、様々な疾患または障害を処置および/または予防する際の、ベルベリンを薬理活性有機酸と組み合わせた様々な新規組成物、および関連するそれらの使用法を提供する。本発明の注目すべき特徴は、ベルベリンおよび選択した薬理活性有機酸の組み合わせにより生じる独特の相乗効果である。

20

【0052】

本発明は、様々な肝疾患または障害を処置および/または予防する際の、ウルソデオキシコール酸と有機塩基との新規塩、その薬学的組成物、ならびに関連する調製法および使用法も提供する。ウルソデオキシコール酸の塩には、ベルベリン、メトホルミン、カルニチン、コブチシン、パルマチン、ジャトロリジンなどの有機塩基とのものが含まれる。

【0053】

本発明は、様々な疾患または障害を処置する際の、ベルベリンと有機酸との塩、その薬学的組成物、ならびに関連するそれらの使用法をさらに提供する。ベルベリンの塩には、
-(+)-リボ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、コロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、バusses酸、アセチルL-カルニチン、S-アリルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、レイン、ニコチン酸、およびピオチンなどの有機酸とのものが含まれる。

30

【0054】

本発明の中心の特徴は、新規塩の2つの部分のそれぞれ、すなわち、相補的作用機作により疾患または障害をまとめて、相乗的に標的とし、それにより改善された有効性を提供する、薬学的活性カチオン部分および薬学的活性アニオン部分により生じる独特の相乗効果である。

40

【0055】

本明細書において開示する化合物、薬学的組成物および方法によって処置および/または予防し得る疾患および障害には、糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病性脂質異常症、肥満、代謝症候群、糖尿病前症、アテローム性動脈硬化症、心疾患、神経変性疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、がん、ならびに脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、胆汁うっ滞性肝疾患または肝臓の移植片対宿主病などの肝疾患および状態などが含まれる。本発明の化合物は、慢性ウイルス関連肝疾患およびアルコール関連肝疾患における肝機能を改善する際にも有用である。

50

【 0 0 5 6 】

ベルベリンまたは誘導体と薬理活性有機酸との組み合わせ

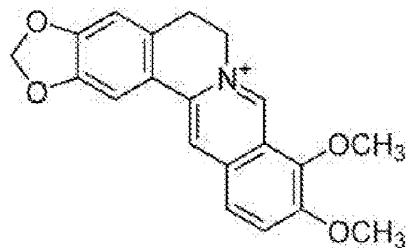
本発明は、様々な疾患または障害を処置する際の、ベルベリンを薬理活性有機酸と組み合わせた様々な新規組成物、および関連するそれらの使用法を提供する。本発明は、したがって、ベルベリンを選択した薬理活性有機酸との相乗的組み合わせで用いる、独特のアプローチを具体化する。

【 0 0 5 7 】

1つの局面において、本発明は、概して、(a)ベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体；(b)1つまたは複数の薬理活性有機酸；および(c)任意で、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む、組成物に関する。ベルベリンおよび薬理活性有機酸は、対象に投与したときに、ヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、神経変性疾患、筋萎縮症、肝疾患、炎症、およびがんから選択される1つもしくは複数の疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害を処置、予防、または軽減するのに十分な量で存在する。

【 0 0 5 8 】

黄連 (*Rhizoma Coptidis*) から単離されたイソキノリンアルカロイドである、ベルベリン (5,6-ジヒドロ-9,10-ジメトキシベンゾ[g]-1,3-ベンゾジ옥ソロ[5,6-a]キノリジニウム) は、様々な胃腸疾患を処置するための、中国における医薬用途の長い歴史を有してきた。ベルベリンは、メギ属 (*Berberis*)、ヒドラステス (*Hydrastis canadensis*)、ヒイラギナンテンモドキ (*Xanthorhiza simplicissima*)、キハダ (*Phellodendron amurense*)、トウオウレン (*Coptis chinensis*)、イボツツラフジ (*Tinospora cordifolia*)、アザミゲシ (*Argemone mexicana*)、およびハナビシソウ (*Eschscholzia californica*) などの様々な植物中に見出される。過去20年間に、インビトロおよびインビボ試験により、糖尿病、脂質異常症、がん、神経保護および心血管疾患に対して単独または組み合わせで用いたときに、ベルベリンの有効性が示されている。現在、ベルベリンは塩化物、硫酸塩またはタンニン酸塩の形で市販されているが、塩酸ベルベリンが以前のほとんどすべての試験で用いられてきた。現在入手可能な形のベルベリンはバイオアベイラビリティが低いため、慢性および全身疾患の処置のためのその適用が非常に難しくなっている。



ベルベリン

【 0 0 5 9 】

- (+) - α -リポ酸 ((R)-6,8-ジチオオクタン酸、(R)-6,8-チオクト酸、(R)-(+)-1,2-ジチオラン-3-ペンタン酸) は、ピルビン酸エステルおよび α -ケトグルタル酸エステルの酸化的脱カルボキシル化の触媒剤として特定された。ヒトにおいて、R-(+)- α -リポ酸は体内に、エネルギー生成に関与するいくつかの多酵素複合体の一部として存在し、ミトコンドリア呼吸酵素の必須の構成要素である。R-(+)- α -リポ酸は、その強力な抗酸化剤効果で最もよく知られており、糖尿病性神経障害、神経変性疾患、アテローム性動脈硬化症および酸化ストレスに関連する他の異常の処置のために用いられてきた。

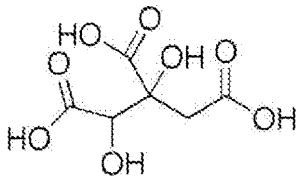


-(+)-α-リポ酸

【 0 0 6 0 】

ヒドロキシクエン酸（1,2-ジヒドロキシプロパン-1,2,3-トリカルボン酸）は、ガルシニアカンボジア（*Garcinia cambogia*）およびローゼル（*Hibiscus subdariffa*）を含む様々な熱帯植物で見出されるクエン酸の誘導体である。ヒドロキシクエン酸は、体重減少のための栄養補助食品として広く用いられてきた、ガルシニアカンボジア抽出物の活性構成要素である。耐糖性を改善し、エタノールおよびデキサメタゾンに関連する毒性に対する肝臓保護を提供し、かつ血圧をコントロールする際のヒドロキシクエン酸の効果について報告が出されている。加えて、化合物は脳、腸、腎臓および血清中の炎症のマーカーを低減することが明らかにされている。

10



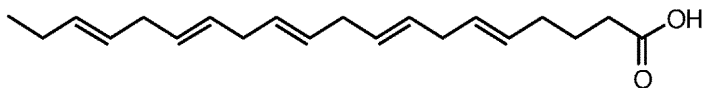
20

ヒドロキシクエン酸

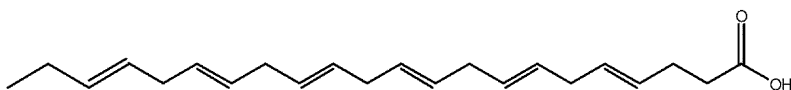
【 0 0 6 1 】

エイコサペンタエン酸（EPAまたは(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-5,8,11,14,17-イコサペンタエン酸）、およびドコサヘキサエン酸（DHA、4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエン酸）は、2つの最もよく研究されているオメガ-3多価不飽和脂肪酸である。EPAは2つのFDA承認高トリグリセリド血症治療薬における活性分子である。EPAおよびDHAは遊離脂肪酸およびトリグリセリド合成を低減し、それらの廃棄を増大させ得ることが明らかにされている。EPAおよびDHAの効果は、慢性炎症の軽減、インスリン抵抗性の改善、心臓および血管の健康維持ならびに冠動脈心疾患のリスク低減においても示されている。EPAおよびDHAに加えて、天然に存在し、一連の治療的利点を有する、多くのさらなるオメガ-3脂肪酸には、ドコサペンタエン酸（DPA）、α-リノレン酸（ALA）、エイコサトリエン酸（ETE）などが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

30



EPA



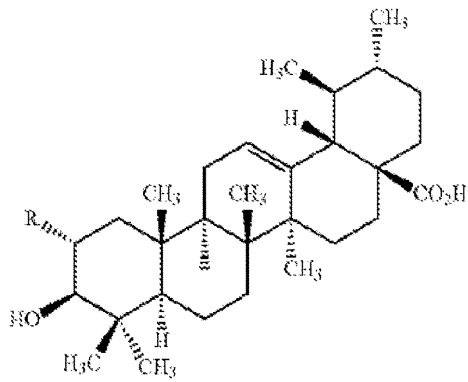
DHA

40

【 0 0 6 2 】

ウルソール酸（(1S,2R,4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,14bS)-10-ヒドロキシ-1,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-テトラデカヒドロ-1H-ピセン-4a-カルボン酸）およびコロソール酸（(1S,2R,4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,11R,12aR,14bS)-10,11-ジヒドロキシ-1,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-テトラデカヒドロ-1H-ピセン-4a-カルボン酸）は、植物界に広く分布している化合物の五環式トリテルペン酸クラスの一員である。これらは、グルコース低減、抗肥満、抗炎症、筋萎縮の軽減、抗がん、肝臓保護、抗酸化ストレスを含む、インビボおよびインビトロ両方における好ましい薬理作用を示すことが明らかにされている。

50



ウルソール酸, R=H

コロソール酸, R=OH

10

【 0 0 6 3 】

精製した形または活性抽出物のいずれかのケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、パッサ酸、アセチルL-カルニチン、S-アシルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、レイン、ニコチン酸およびピオチン（表1）は、糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、肥満、代謝症候群、糖尿病前症、心疾患、脂肪肝、NAFLD、NASH、筋萎縮症、炎症、およびがんの処置または予防において薬理活性が示されたさらなる有機酸である。

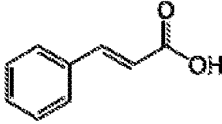
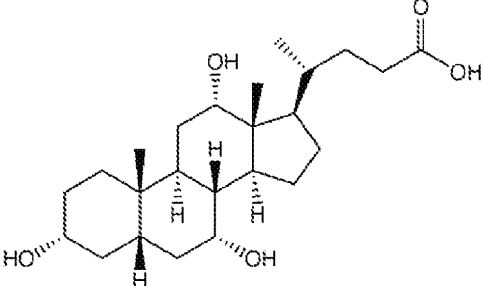
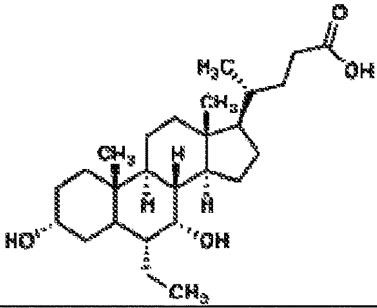
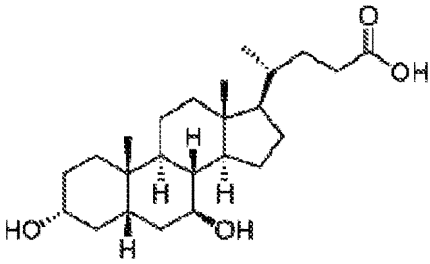
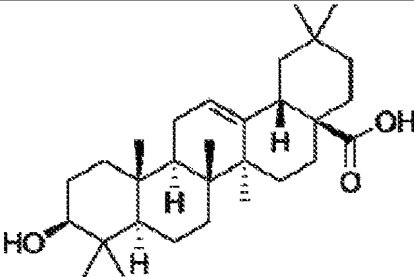
20

【 0 0 6 4 】

例示的薬理活性有機酸を表1に示す。

【 0 0 6 5 】

（表 1 ） 例示的薬理活性有機酸

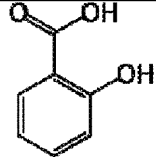
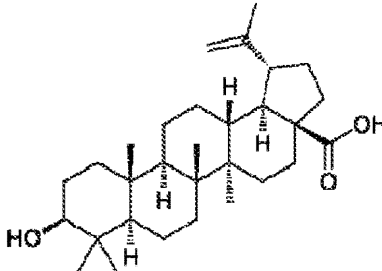
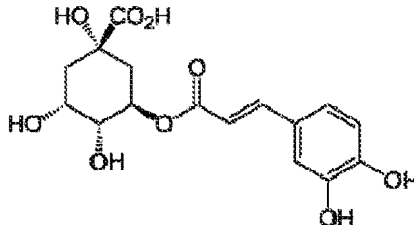
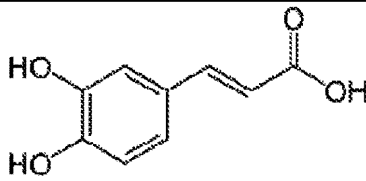
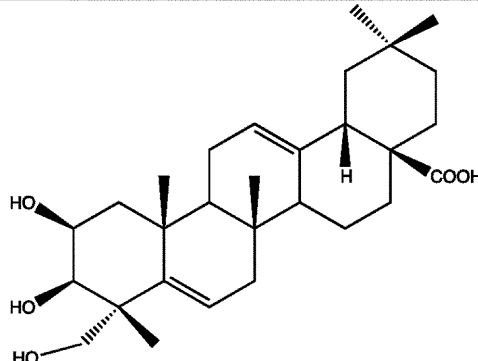
名	IUPAC 名	構造
ケイ皮酸	(E)-3-フェニルプロパ-2-エン酸	
コール酸	(R)-4- ((3R, 5S, 7R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)- 3, 7, 12-トリヒドロキシ-10, 13- ジメチルヘキサデカヒドロ-1H- シクロペンタ[a]フェナントレン- 17-イル)ペンタン酸	
オベチコール酸	(3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-エチル-3, 7- ジヒドロキシコラン-24-酸	
ウルソデオキシコール酸	3 α , 7 β -ジヒドロキシ-5 β - コラン-24-酸 または (R)-4- ((3R, 5S, 7S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3, 7-ジヒドロキシ- 10, 13- ジメチルヘキサデカヒドロ- 1H- シクロペンタ[a]フェナントレン- 17-イル)ペンタン酸	
オレアノール酸	(4aS, 6aR, 6aS, 6bR, 8aR, 10S, 12aR, 14bS)-10-ヒドロキシ- 2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a- ヘプタメチル- 1, 3, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 8a, 10, 11, 12, 13, 14b- テトラデカヒドロピセン-4a- カルボン酸	

10

20

30

40

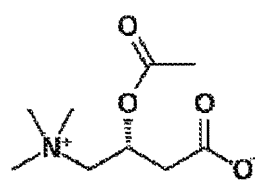
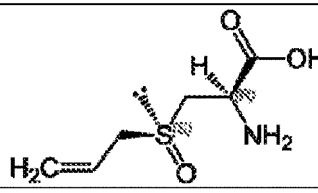
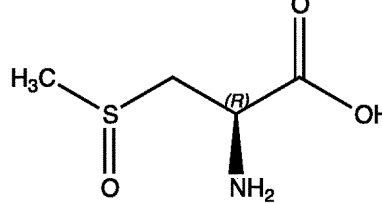
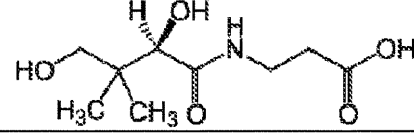
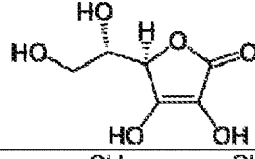
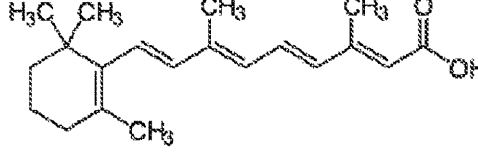
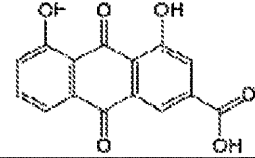
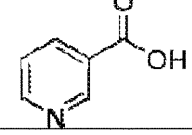
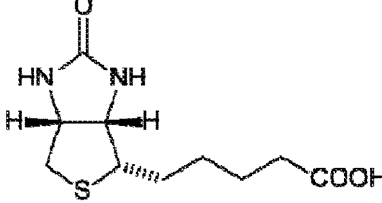
サリチル酸	2-ヒドロキシ安息香酸	
ベツリン酸	(3β)-3-ヒドロキシ-ルパ-20(29)-エン-28-酸	
クロロゲン酸	(1S, 3R, 4R, 5R)-3-[[(2Z)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパ-2-エノイル]オキシ]-1,4,5-トリヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸	
カフェー酸	3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-プロペン酸 3,4-ジヒドロキシ-ケイ皮酸 トランス-カフェアート 3,4-ジヒドロキシ-トランス-シンナメート (E)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-プロペン酸 3,4-ジヒドロキシベンゼン アクリル酸 3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-プロペン酸	
バース酸	(4aR, 6bS, 9R, 10R, 11S, 12aR, 14bS)-10,11-ジヒドロキシ-9-(ヒドロキシメチル)-2,2,6b,9,12a-ペンタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-カルボン酸	

10

20

30

40

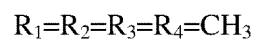
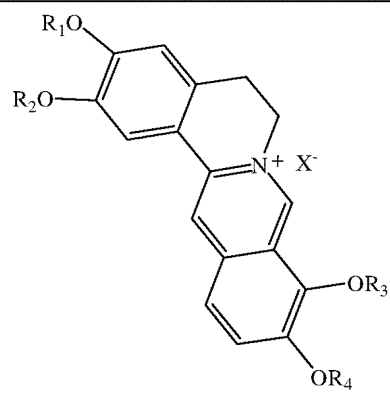
アセチル-L-カルニチン	(R)-3-アセチルオキシ-4-トリメチルアンモニオ-ブタノエート		
S-アリル-L-システイン スルホキシド	(2R)-2-アミノ-3-[(S)-プロパ-2-エニルスルフィニル]プロパン酸		10
S-メチル-L-システイン スルホキシド	3-(メチルスルフィニル)-L-アラニン		
パントテン酸	3-[(2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]プロパン酸		20
アスコルビン酸	(5R)-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]-3,4-ジヒドロキシフラン-2(5H)-オン		
レチノイン酸	(2E, 4E, 6E, 8E)-3,7-ジメチル-9-(2,6,6-トリメチルシクロヘキセン-1-イル)ノナ-2,4,6,8-テトラエン酸		
レイン	4,5-ジヒドロキシ-9,10-ジオキソアントラセン-2-カルボン酸		30
ニコチン酸	ピリジン-3-カルボン酸		
ビオチン	5-[(3aS, 4S, 6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾル-4-イル]ペンタン酸		40

【 0 0 6 6 】

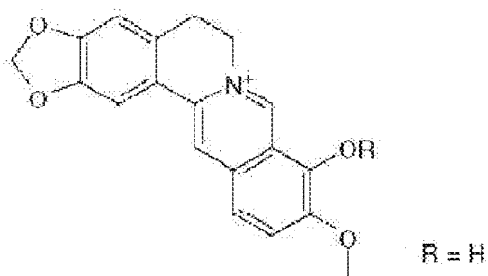
例示的ベルベリン誘導体または類縁体を表2に示す。

【 0 0 6 7 】

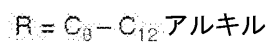
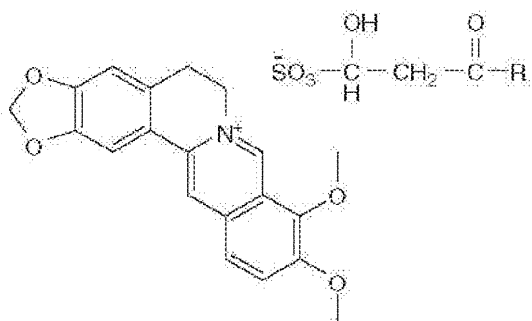
(表2) ベルベリン誘導体または類縁体



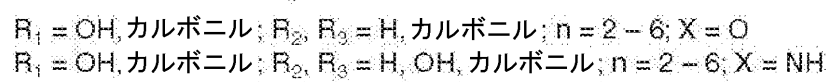
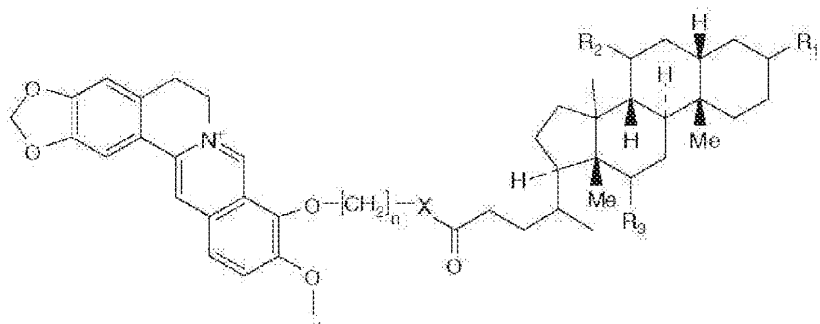
10



20



30



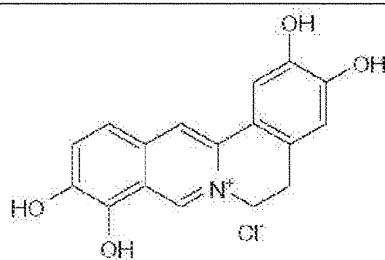
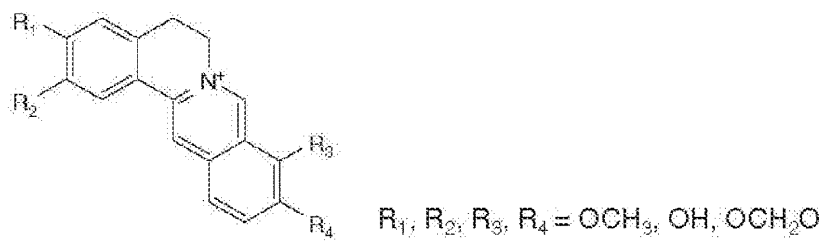
40

	<p> $R_1, R_3, R_2, R_4 = \text{OH}, \text{C}_1\text{--C}_8 \text{ アルコキシ}, \text{OCH}_2\text{O}$ $G = \text{Z--Ar}, \text{Y--Ar}_2$ $\text{Z} = \text{O}(\text{CH}_2)_m, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m$ $\text{Y} = \text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}$ $n = 1\text{--}5; m = 1\text{--}3; \text{Ar} = 5\text{--}15 \text{ 員不飽和または芳香環}$ </p>
	<p> $R_1, R_3, R_2, R_4 = \text{OH}, \text{C}_1\text{--C}_8 \text{ アルコキシ}, \text{OCH}_2\text{O}$ $G = \text{Z--Ar}, \text{Y--Ar}_2$ $\text{Z} = \text{O}(\text{CH}_2)_m, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m$ $\text{Y} = \text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}$ $n = 1\text{--}5; m = 1\text{--}3; \text{Ar} = 5\text{--}15 \text{ 員不飽和または芳香環}$ </p>
	<p> $R_1, R_3, R_2, R_4 = \text{OH}, \text{C}_1\text{--C}_8 \text{ アルコキシ}, \text{OCH}_2\text{O}$ $G = \text{Z--Ar}, \text{Y--Ar}_2$ $\text{Z} = \text{O}(\text{CH}_2)_m, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m$ $\text{Y} = \text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}$ $n = 1\text{--}5; m = 1\text{--}3; \text{Ar} = 5\text{--}15 \text{ 員不飽和または芳香環}$ </p>
	<p> $R_1, R_3, R_2, R_4 = \text{OH}, \text{C}_1\text{--C}_8 \text{ アルコキシ}, \text{OCH}_2\text{O}$ $G = \text{Z--Ar}, \text{Y--Ar}_2$ $\text{Z} = \text{O}(\text{CH}_2)_m, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m$ $\text{Y} = \text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}$ $n = 1\text{--}5; m = 1\text{--}3; \text{Ar} = 5\text{--}15 \text{ 員不飽和または芳香環}$ </p>
	<p> $R_1, R_3, R_2, R_4 = \text{OH}, \text{C}_1\text{--C}_8 \text{ アルコキシ}, \text{OCH}_2\text{O}$ $G = \text{Z--Ar}, \text{Y--Ar}_2$ $\text{Z} = \text{O}(\text{CH}_2)_m, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m$ $\text{Y} = \text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}$ $n = 1\text{--}5; m = 1\text{--}3; \text{Ar} = 5\text{--}15 \text{ 員不飽和または芳香環}$ </p>

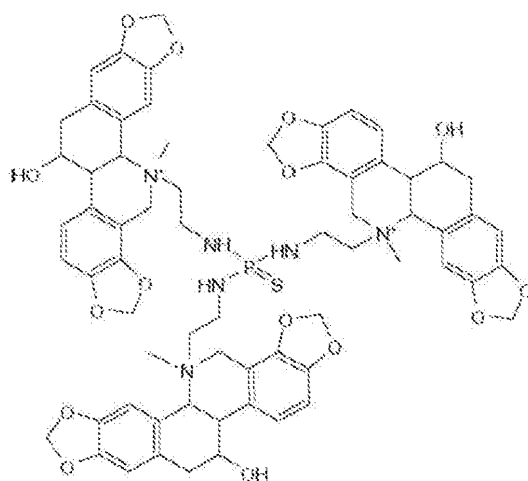
10

20

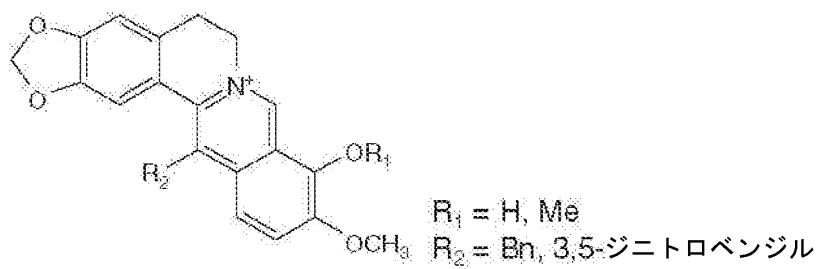
30



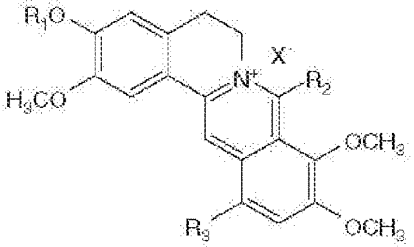
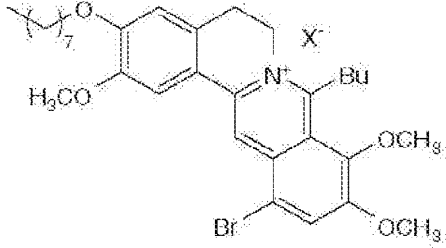
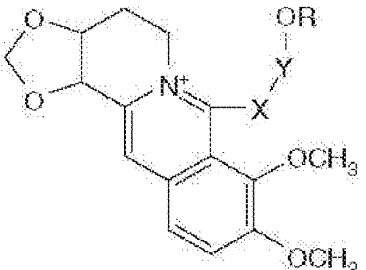
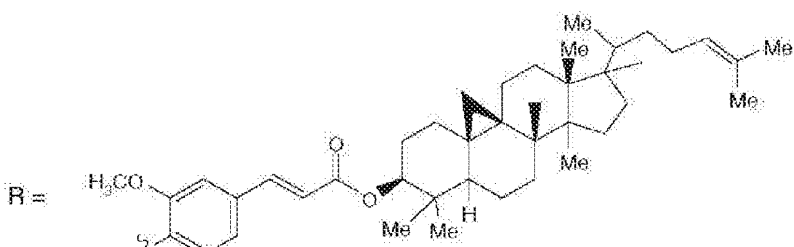
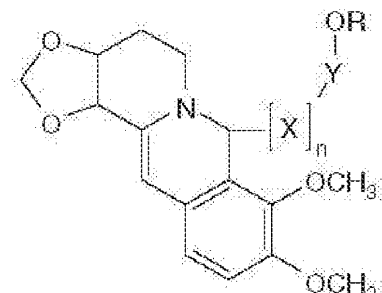
10

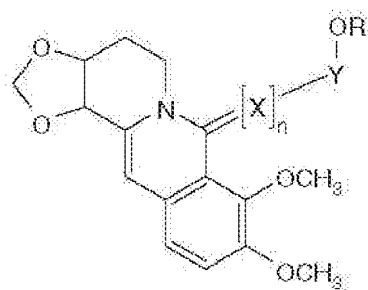
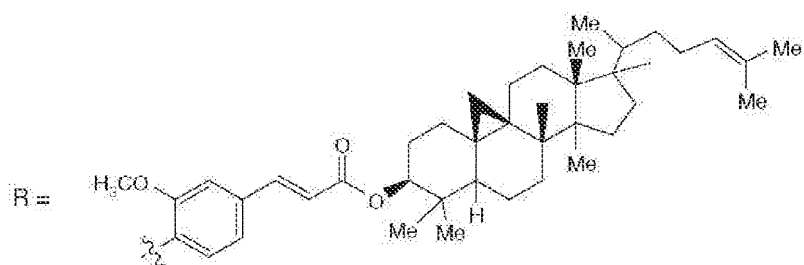


20

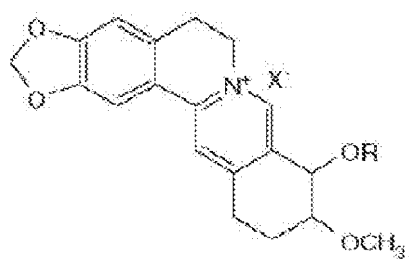
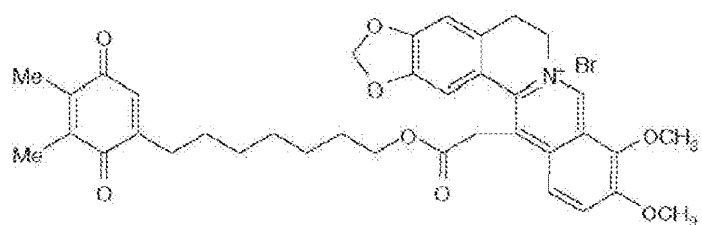
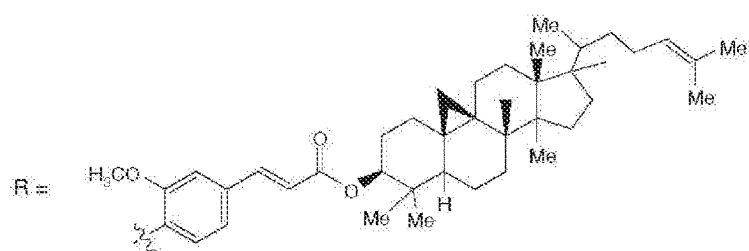


30

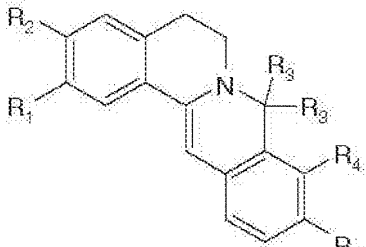
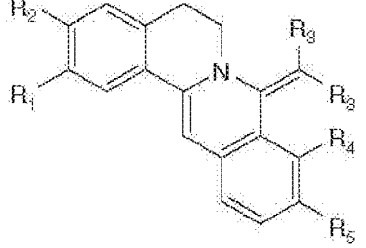
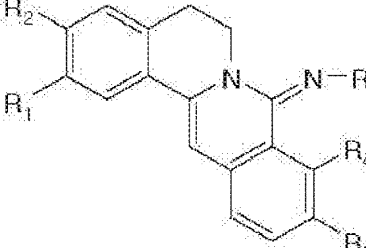
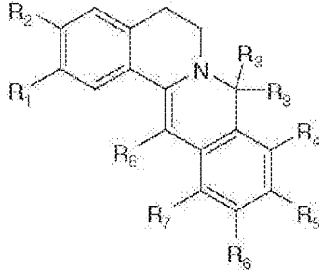
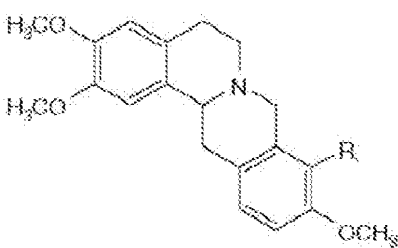
 <p> $X = \text{F, Cl, Br, I, SO}_4, \text{NO}_3, \text{PO}_4, \text{クエン酸、酢酸、乳酸}$ $R_1 \text{ および } R_2 = \text{独立にアルキル}; R_3 = \text{H, F, Cl, Br, または I}$ </p>	
 <p> $X = \text{F, Cl, Br, I, SO}_4, \text{NO}_3, \text{PO}_4, \text{クエン酸、酢酸、乳酸}$ $R_1 \text{ および } R_2 = \text{独立にアルキル}; R_3 = \text{H, F, Cl, Br, または I}$ </p>	10
 <p> $Y = \text{CH}_2, -\text{C}=\text{O}, -\text{C}=\text{S}; X = \text{直鎖、分枝、飽和/不飽和直鎖構造を有するC}; n = 1-10$ </p>  <p> $R =$ </p>	20
 <p> $Y = \text{CH}_2, -\text{C}=\text{O}, -\text{C}=\text{S}; X = \text{直鎖、分枝、飽和/不飽和直鎖構造を有するC}; n = 1-10$ </p>	40

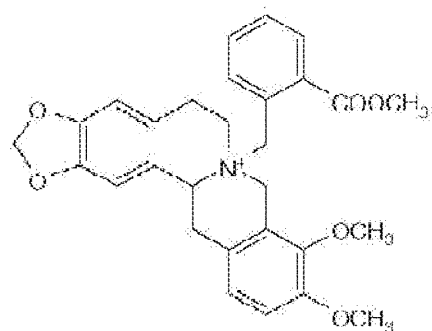
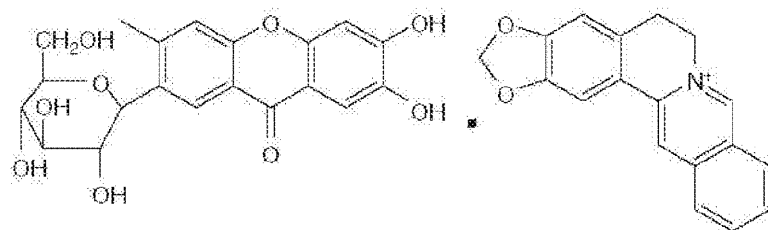


Y = CH₂—C=O—C=S; X = 直鎖、分枝、飽和/不飽和直鎖構造を有するC; n = 1-10

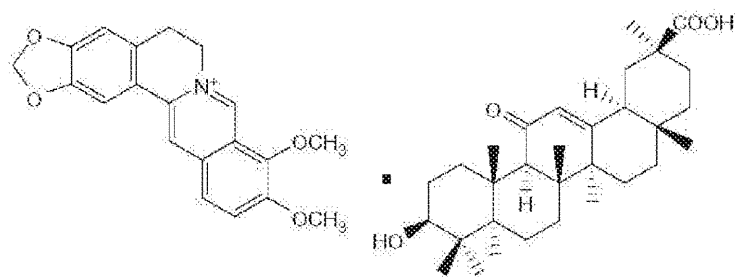


R = グルコシル、マンノシル、マルトシル、ラクトシル、ガラクトシル、フルクトシル、キシロシル、アラビノシル
X = Cl, Br, I

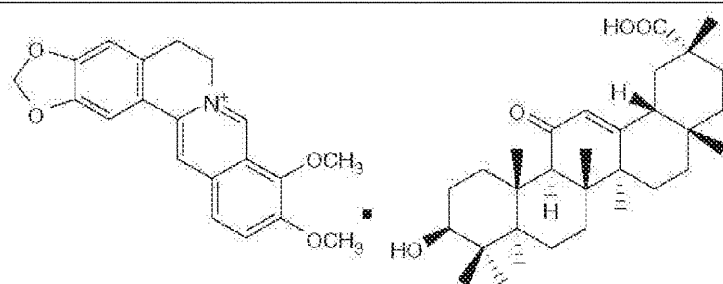
 <p> $R_1, R_2 = \text{H}, \text{C}_1\text{-C}_4 \text{ アルコキシ}, \text{OCH}_2\text{O}$ $R_3 = \text{C}_1\text{-C}_3 \text{ アルキル}$ $R_4, R_5 = \text{C}_1\text{-C}_2 \text{ アルコキシ}$ </p>	
 <p> $R_1, R_2 = \text{H}, \text{C}_1\text{-C}_4 \text{ アルコキシ}, \text{OCH}_2\text{O}$ $R_3 = \text{CN}, \text{COOR}_6 \text{ (} R_6 = \text{C}_1\text{-C}_2 \text{ アルキル)}$ $R_4, R_5 = \text{C}_1\text{-C}_2 \text{ アルコキシ}$ </p>	10
 <p> $R_1, R_2 = \text{H}, \text{C}_1\text{-C}_4 \text{ アルコキシ}, \text{OCH}_2\text{O}$ $R_3 = \text{C}_1\text{-C}_2 \text{ アルキル}, \text{フェニル}$ $R_4, R_5 = \text{C}_1\text{-C}_2 \text{ アルコキシ}$ </p>	20
 <p> $R_1, R_2 = \text{H}, (\text{CH}_2)_{0-6} \text{CO}_2\text{R}', \text{C(O)R}', \text{OR}', \text{NR}_{10}\text{R}_{11}, \text{C(O)NR}_{10}\text{R}_{11}, \text{アルキル}$ $R_3, R_4 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}; R_5, R_6 = \text{H}, \text{OH}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}, \text{I}, \text{CN}, \text{NH}_2, (\text{O})\text{NH}_2, \text{CO}_2\text{H}, \text{アルキル}; R_7 = \text{H}; R_8, R_9 = \text{O}; R_{10} = \text{H}, \text{ハロゲン}, \text{OR}', \text{OSO}_2\text{R}', \text{OC(O)R}', \text{OCO}_2\text{R}'$ $\text{OC(O)NR}'\text{R}'', \text{O-アルキレン-NR}'\text{R}'', \text{O-アルキレン-OSO}_2\text{R}', \text{O-アルキレン-NR}'\text{SO}_2\text{R}', \text{O-アルキレン-NR}'\text{COR}', \text{アルキル}; R_{10}, R_{11} = \text{H}, \text{ハロゲン}, \text{OH}, \text{アルコキシ}$ $R_4, R_5 = \text{OCH}_2\text{O}; R_6, R_7 = \text{OCH}_2\text{O}; R_8 = \text{H}, \text{OH}, \text{ハロゲン}, \text{アルキル}$ または アルコキシ $R_{10}, R_{11} = \text{H}, \text{CO}_2\text{R}', \text{アルキル}$ </p>	30
 <p> $R = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-3-F}$ </p>	



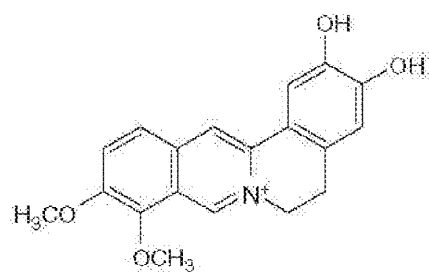
10



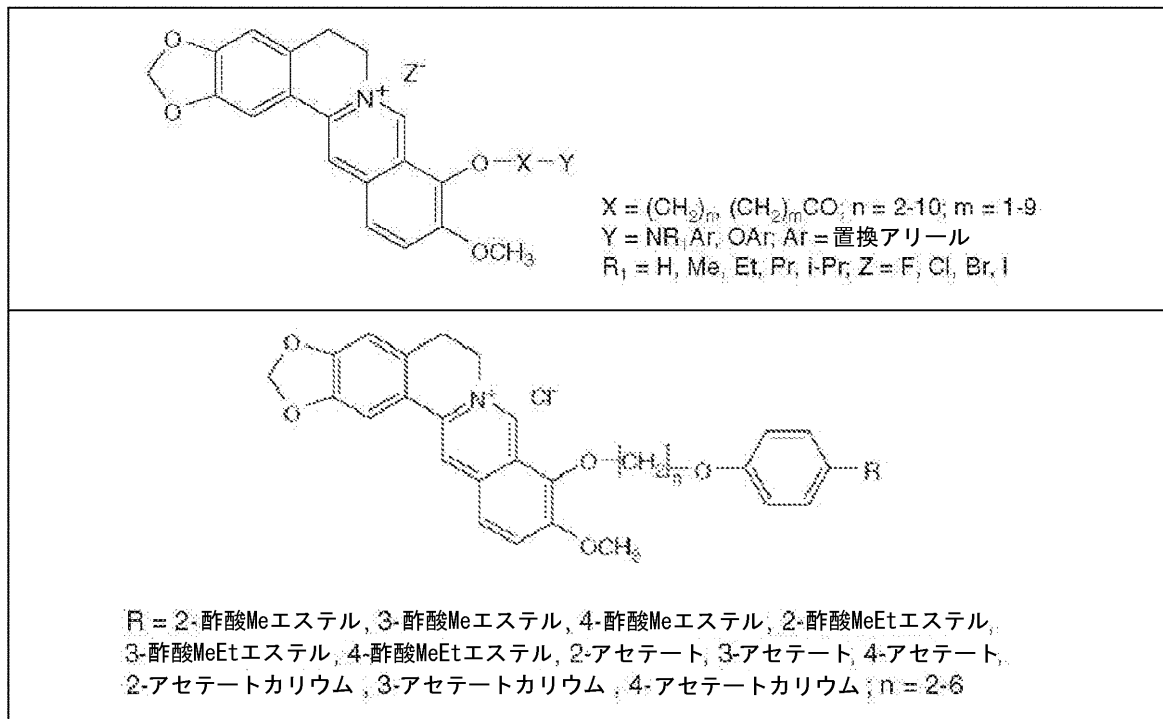
20



30



40



【 0 0 6 8 】

一定の態様において、薬理活性有機酸は、 $-(+)\text{-}$ -リポ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、コロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、パッサ酸、アセチルL-カルニチン、S-アリルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルピン酸、レチノイン酸、レイン、ニコチン酸、ピオチン、ならびにヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、神経変性疾患、肝疾患、筋萎縮症、炎症、およびがんから選択される1つもしくは複数の疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害に対して薬理活性であると当業者によって一般に認識されている他の有機酸からなる群より選択される1つまたは複数の作用物質である。

【 0 0 6 9 】

一定の態様において、組成物は、ビタミンD、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB12、ビタミンA、ペンフォチアミン、ピコリン酸クロムおよびバナジウムからなる群より選択される1つまたは複数のさらなる作用物質をさらに含む。

【 0 0 7 0 】

一定の態様において、疾患または障害は代謝障害であり、糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、肥満、代謝症候群、糖尿病前症、脂肪肝、NAFLDおよびNASHから選択される。一定の態様において、疾患または障害は心疾患である。一定の態様において、疾患または障害は神経変性疾患である。一定の態様において、疾患または障害はがんである。一定の態様において、がんは乳がん、前立腺がん、肺がん、肝細胞がん、膵臓がん、胃がん、結腸直腸がん、白血病、多発性骨髄腫、黒色腫および神経膠芽腫からなる群より選択される。一定の態様において、疾患または障害は筋萎縮症である。一定の態様において、疾患または障害は筋萎縮症は骨格筋萎縮症から選択される。

【 0 0 7 1 】

一定の態様において、組成物は薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤をさらに含む。

【 0 0 7 2 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよび $-(+)\text{-}$ -リポ酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、 $-(+)\text{-}$ -リポ酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、 $-(+)\text{-}$ -リポ酸およびビタ

20

30

40

50

ミンB12を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、 α -(+)- α -リボ酸、ビタミンB12およびペンフォチアミンを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、 α -(+)- α -リボ酸、ビタミンB12、ペンフォチアミンおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

【0073】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびヒドロキシクエン酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ヒドロキシクエン酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ヒドロキシクエン酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ガルシニアカンボジアまたはローゼルからの抽出物（ヒドロキシクエン酸）

10

【0074】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンならびにEPAおよびDHAの1つまたは両方を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、EPAおよびDHAの1つまたは両方ならびにビタミンDを含む。

【0075】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびウルソール酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ウルソール酸および/またはコロソール酸ならびにビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ウルソール酸および/またはコロソール酸、ビタミンDならびにオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、バナバ抽出物（コロソール酸）、ホーリーバジル（Holy Basil）またはリンゴ果皮抽出物（ウルソール酸）、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

20

【0076】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびケイ皮酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ケイ皮酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ケイ皮酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

【0077】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよび胆汁酸（例えば、コール酸、オベチコール酸および/またはウルソデオキシコール酸）を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、胆汁酸（例えば、コール酸、オベチコール酸および/またはウルソデオキシコール酸）およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、胆汁酸（例えば、コール酸、オベチコール酸および/またはウルソデオキシコール酸）、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

30

【0078】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびオレアノール酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、オレアノール酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、オレアノール酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

40

【0079】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびサリチル酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、サリチル酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、サリチル酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

【0080】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびベツリン酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ベツリン酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ベツリン酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

50

【 0 0 8 1 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびクロロゲン酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、クロロゲン酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、クロロゲン酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

【 0 0 8 2 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびカフェー酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、カフェー酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、カフェー酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

10

【 0 0 8 3 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびパッサ酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、パッサ酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、パッサ酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

【 0 0 8 4 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびアセチルL-カルニチンを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、アセチルL-カルニチンおよびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、アセチルL-カルニチン、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

20

【 0 0 8 5 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンならびにS-アリルシステインスルホキシドおよび/またはS-メチルシステインスルホキシドを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、S-アリルシステインスルホキシドおよび/またはS-メチルシステインスルホキシドならびにビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、S-アリルシステインスルホキシドおよび/またはS-メチルシステインスルホキシド、ビタミンDならびにオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

【 0 0 8 6 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびパントテン酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、パントテン酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、パントテン酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

30

【 0 0 8 7 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびアスコルビン酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、アスコルビン酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、アスコルビン酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

【 0 0 8 8 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびレチノイン酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、レチノイン酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、レチノイン酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

40

【 0 0 8 9 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびレインを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、レインおよびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、レイン、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ルバーブ抽出物(レイン)、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

【 0 0 9 0 】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびニコチン酸を含む。一定の好

50

ましい態様において、組成物はベルベリン、ニコチン酸およびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ニコチン酸、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

【0091】

一定の好ましい態様において、組成物はベルベリンおよびビオチンを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ビオチンおよびビタミンDを含む。一定の好ましい態様において、組成物はベルベリン、ビオチン、ビタミンDおよびオメガ-3多価不飽和脂肪酸を含む。

【0092】

もう1つの局面において、本発明は、概して、代謝障害を処置、軽減、または予防する方法に関する。方法は、それを必要としている対象に：(a) ベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体；(b) 治療的有效量の1つまたは複数の薬理活性有機酸；および(c) 任意で、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む、薬学的組成物を投与する段階を含む。

10

【0093】

一定の態様において、代謝障害は糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、肥満、代謝症候群、糖尿病前症、脂肪肝、NAFLDおよびNASHから選択される。

【0094】

一定の好ましい態様において、代謝障害は2型糖尿病である。

20

【0095】

一定の好ましい態様において、糖尿病合併症は糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症または糖尿病性腎症である。

【0096】

一定の好ましい態様において、高脂血症は高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、または両方である。

【0097】

一定の好ましい態様において、薬理活性有機酸は -(+)- -リボ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、コロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、バスの酸、アセチル-L-カルニチン、S-アリルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、レイン、ニコチン酸およびビオチンからなる群より選択される。一定の態様において、薬学的組成物はビタミンD、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB12、ビタミンA、ベンフォチアミン、ピコリン酸クロムおよびバナジウムからなる群より選択される第三の作用物質をさらに含む。

30

【0098】

方法の一定の好ましい態様において、対象は糖尿病および糖尿病合併症を患っており、薬学的組成物はベルベリンおよび -(+)- -リボ酸を含む。方法の一定の好ましい態様において、対象は糖尿病性腎症を患っており、薬学的組成物はベルベリンおよびレイン（またはルバーブ抽出物）を含む。方法の一定の好ましい態様において、対象は糖尿病および肥満を患っており、薬学的組成物はベルベリンおよびヒドロキシクエン酸（またはガルシニアカンボジア抽出物）を含む。方法の一定の好ましい態様において、対象は糖尿病および脂質異常症を患っており、薬学的組成物はベルベリンならびにEPA、DHAおよびDPAの1つまたは複数を含む。

40

【0099】

方法の一定の好ましい態様において、対象は糖尿病および筋萎縮症を患っており、薬学的組成物はベルベリンならびにウルソール酸およびコロソール酸の1つまたは両方を含む。方法の一定の好ましい態様において、対象は糖尿病および筋萎縮症を患っており、薬学的組成物はベルベリンならびにホーリーバジルまたはリンゴ果皮抽出物（ウルソール酸）

50

およびバナバ抽出物（コロソール酸）の1つまたは両方を含む。

【0100】

方法の一定の好ましい態様において、対象は脂肪肝、NAFLDおよびNSAHを患っており、薬学的組成物はベルベリンならびにコール酸、オベチコール酸およびウルソデオキシコール酸の1つまたは複数を含む。方法の一定の好ましい態様において、対象は脂肪肝、NAFLDおよびNSAHを患っており、薬学的組成物はベルベリンおよび胆汁酸を含む。

【0101】

方法の一定の好ましい態様において、薬学的組成物はビタミンDをさらに含む。

【0102】

方法の一定の好ましい態様において、薬学的組成物はビタミンEをさらに含む。

10

【0103】

方法の一定の好ましい態様において、薬学的組成物はビタミンB12をさらに含む。

【0104】

方法の一定の好ましい態様において、薬学的組成物はベンフォチアミンをさらに含む。

【0105】

方法の一定の好ましい態様において、薬学的組成物はビタミンCをさらに含む。

【0106】

方法の一定の好ましい態様において、薬学的組成物はビタミンAをさらに含む。

【0107】

方法の一定の好ましい態様において、薬学的組成物はベンフォチアミンをさらに含む。

20

【0108】

方法の一定の好ましい態様において、薬学的組成物はピコリン酸クロムをさらに含む。

【0109】

方法の一定の好ましい態様において、薬学的組成物はバナジウムをさらに含む。

【0110】

方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、対象の血糖レベルを低減することによる。方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、対象の総コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）および低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-c）レベルを低減すること、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-c）レベルを増大させることによる。方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、対象の肝酵素レベルを正常化することによる。方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、グルコースレベルが低減するようにインスリンシグナル伝達経路を変えることによる。方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、所望の薬理作用を達成するために、インスリンの分泌を増大させること、インスリン感受性を改善すること、肝臓における糖新生を低減すること、グルコース吸収を低減すること、脂質異常症を改善すること、抗炎症などの複数の代謝経路を調節することによる。

30

【0111】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、下記を含むキットに関する：（i）ベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体の作用物質；（ii）薬学的活性有機酸から選択される1つまたは複数の作用物質；および（iii）組み合わせた作用物質を、代謝障害、心疾患、神経変性疾患、肝疾患、筋萎縮症、およびがんから選択される1つまたは複数の疾患または障害を有する、またはそれを有するリスクのある患者に投与するための説明書。

40

【0112】

一定の態様において、ベルベリンの誘導体または類縁体は選択される表2。一定の態様において、さらなる作用物質は - (+) - - リポ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、コロソール酸、胆汁の、ウルソデオキシコール酸、または表1に示す他の作用物質の1つまたは複数から選択さ

50

れる。

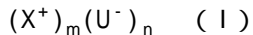
【0113】

ウルソデオキシコール酸または誘導体の塩

本発明は、様々な肝疾患または障害、および代謝障害を処置および/または予防する際の、ウルソデオキシコール酸と有機塩基との新規塩、その薬学的組成物、ならびに関連する調製法および使用法も提供する。ウルソデオキシコール酸の塩には、ベルベリン、メトホルミン、カルニチン、コブチシン、パルマチン、ジャトロリジンなどの有機塩基とのものが含まれる。

【0114】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、以下の式を有する、実質的に純粋な形の酸-塩基付加塩に関する：



式中

(a) U^- はウルソデオキシコール酸またはその誘導体もしくは類縁体のアニオン部分であり；

(b) X^+ は薬理活性有機塩基のカチオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

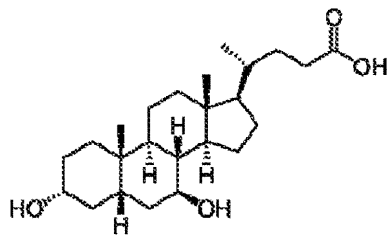
【0115】

U^- は、例えば、表3から選択される、ウルソデオキシコール酸の任意の適切な誘導体または類縁体のアニオン部分であり得る。

【0116】

X^+ は、任意の適切な薬理活性有機塩基のカチオン部分であり得る。一定の態様において、例えば、薬理活性有機塩基はベルベリン、メトホルミン、カルニチンおよびコブチシン、パルマチン、ジャトロリジンからなる群より選択されてもよい。一定の態様において、 X^+ は、ヒトを含む哺乳動物の、脂肪肝、NAFLD、NASH、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患などの様々な肝疾患もしくは障害、糖尿病前症、糖尿病、脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、高脂血症、肥満などの代謝疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると一般に認められている他の有機塩基のカチオン部分でもあり得る。

【0117】



ウルソデオキシコール酸

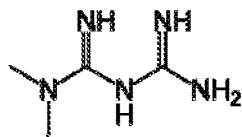
ウルソデオキシコール酸（UDCAまたはウルソジオール、化学名は3,7-ジヒドロキシ-5-コラン-24-酸または(R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-ジヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)ペンタン酸）は二次胆汁酸、すなわち胆嚢に貯蔵される、体によって自然に産生される物質である。ウルソジオールは、手術の代わりに、患者の胆石を溶解するために用いられる。ウルソジオールは、体重が激減している過体重の患者の胆石形成を予防するためにも用いられる。ウルソジオールは、石が形成され得ないように、コレステロールの産生を低減し、胆汁中のコレステロールを溶解することによってはたらく。ウルソジオールは、PBC、PSCおよび胆汁うっ滞性肝疾患の処置のための第一選択療法でもある。NASHに対するウルソジオールの試験は限られたものしかないが、結果は矛盾しており、決定的でない。したがって、

NASHに対するウルソジールの効果は不明のままである。

【 0 1 1 8 】

メトホルミン（N,N-ジメチルイミドジカルボンイミド酸ジアミド）は、現在2型糖尿病（T2D）の第一選択経口療法として推奨される、強力な抗糖尿病剤である。この薬物の主要効果は、主にミトコンドリア呼吸鎖複合体1の緩和で一時的な阻害を通じて、肝グルコース産生を急速に低減することである。加えて、結果として起こる肝エネルギー状態の低下は、細胞代謝センサーであるAMP活性化タンパク質キナーゼ（AMPK）を活性化し、肝糖新生プログラムに対するメトホルミン作用に対し一般に許容されるメカニズムを提供する。グルコース代謝に対するその効果の他に、メトホルミンは、多嚢胞性卵巣症候群において卵巣機能を回復させ、脂肪肝を軽減し、かつT2Dに関連する微小血管および大血管合併症を低減すると報告された。がんまたは妊娠糖尿病の補助処置として、および糖尿病前症集団における予防のためにも、その使用が最近示唆された。NAFLDおよびNASHに対するメトホルミンの試験は、ここ数年間で倍増したが、NAFLDおよびNASHに対するその有効性はまだ承認されていない。

10



メトホルミン

20

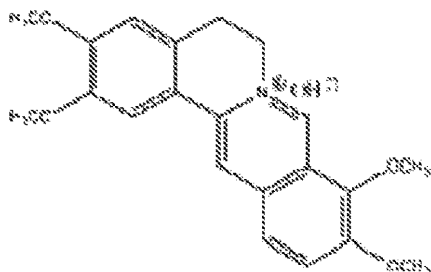
【 0 1 1 9 】

コプチシン [6,7-ジヒドロ-ビス(1,3)ベンゾジオキソロ(5,6-a:4',5'-g)キノリジニウム]、パルマチン [2,3,9,10-テトラメトキシ-5,6-ジヒドロイソキノリノ[2,1-b]イソキノリン-7-イウム]、およびジャトロリジン [2,9,10-トリメトキシ-5,6-ジヒドロイソキノリノ[2,1-b]イソキノリン-7-イウム-3-オール] は、以前の試験でベルベリンと類似の薬理特性を示した、天然アルカロイドである。



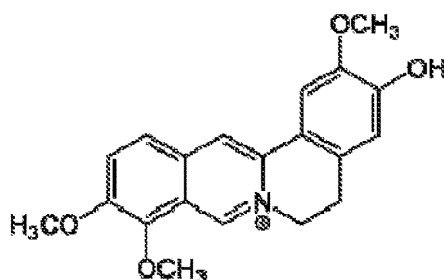
コプチシン

30



パルマチン

40

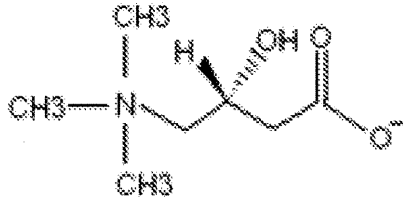


ジャトロリジン

50

【 0 1 2 0 】

L-カルニチンは、天然アミノ酸である。これは肝臓および腎臓中でリジンおよびメチオニンから生合成される。L-カルニチンは脂肪の代謝において重要な役割を果たし、脂肪酸のミトコンドリアへの輸送体として機能する。



L-カルニチン

【 0 1 2 1 】

ウルソデオキシコール酸の例示的誘導体または類縁体を表3に示す。

【 0 1 2 2 】

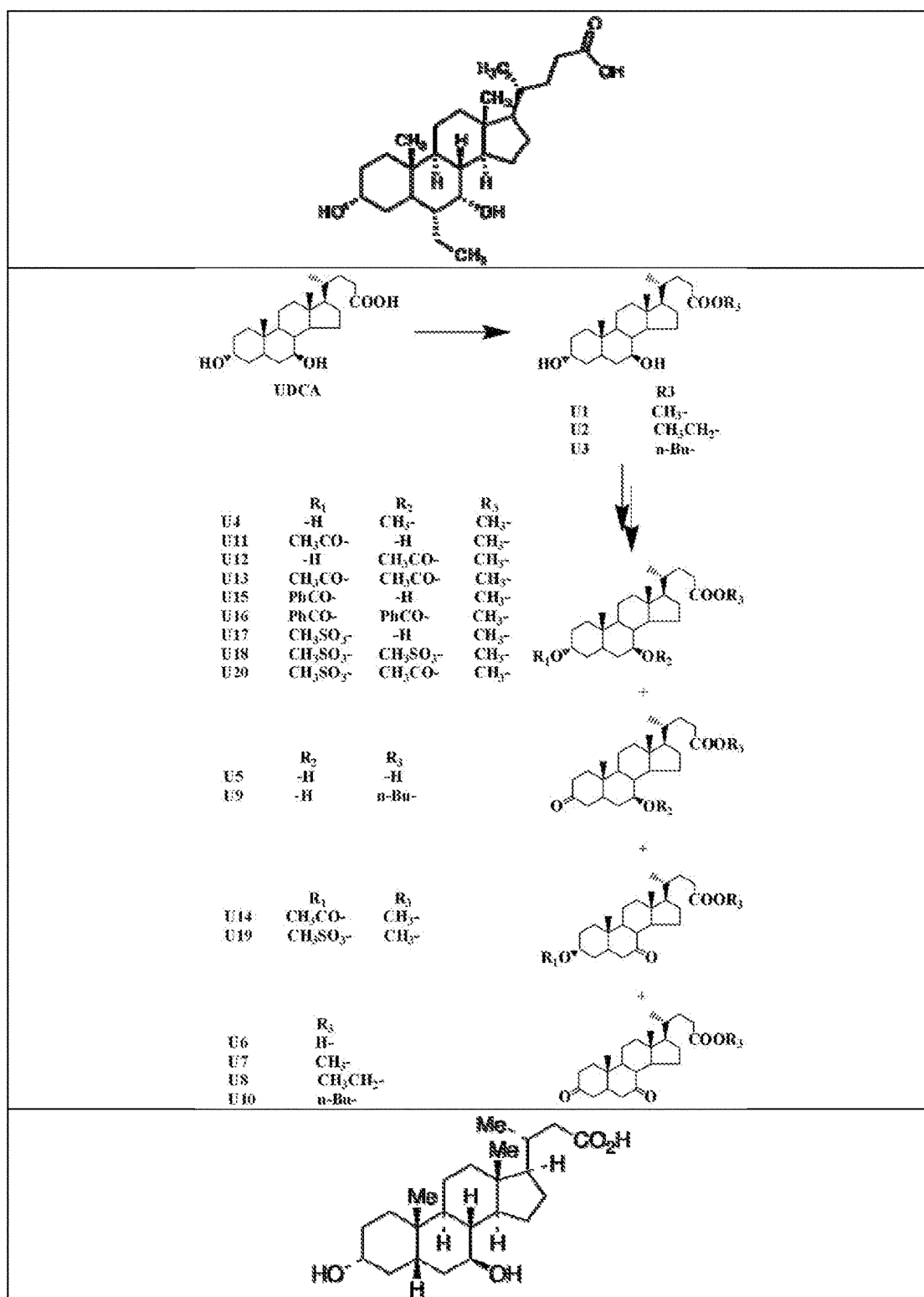
(表3) ウルソデオキシコール酸誘導体または類縁体

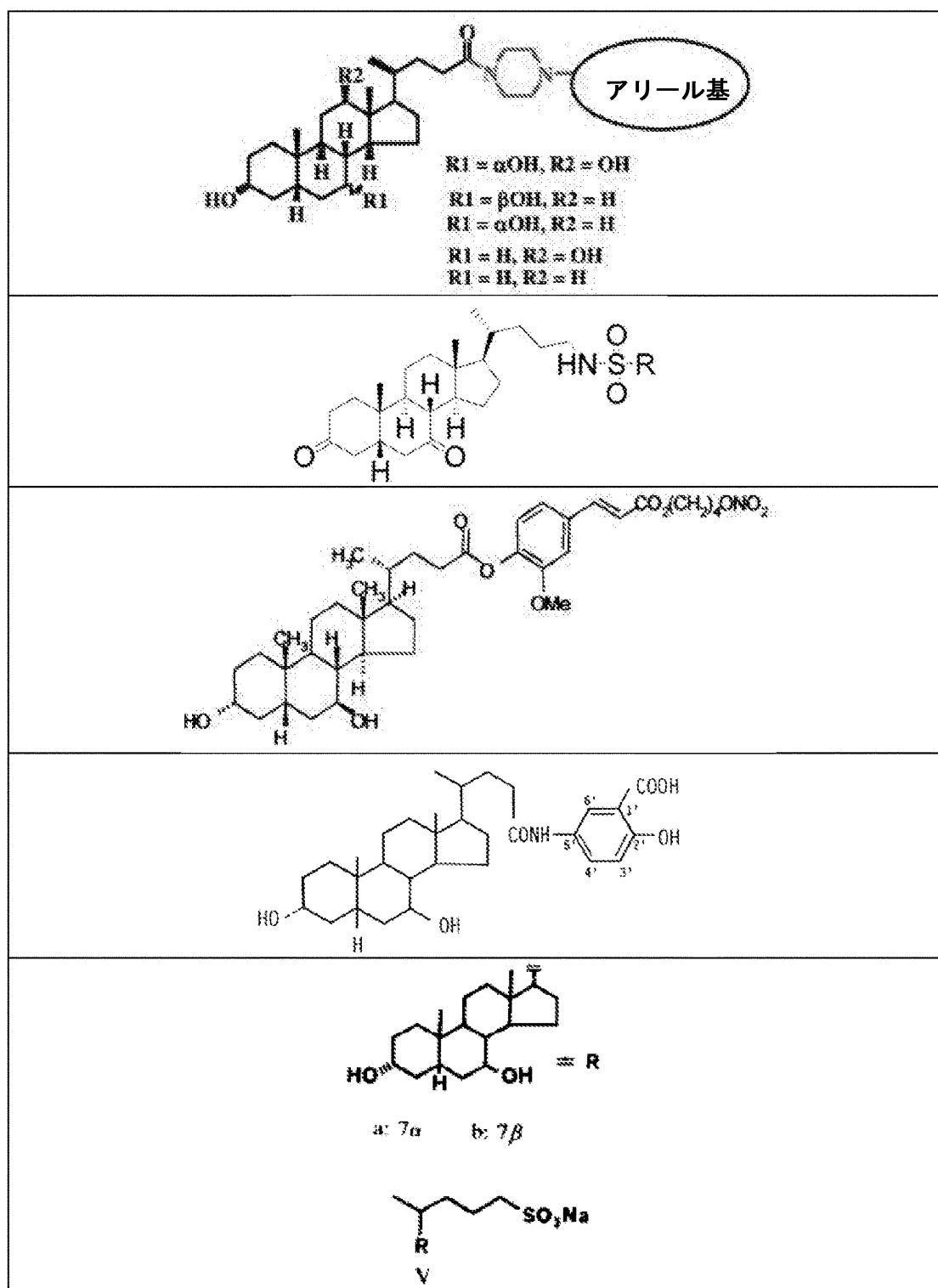
<p style="text-align: center;">R₁はC₁-C₄アルキルもしくはハロゲン；または エステルからなる群より選択される</p>	

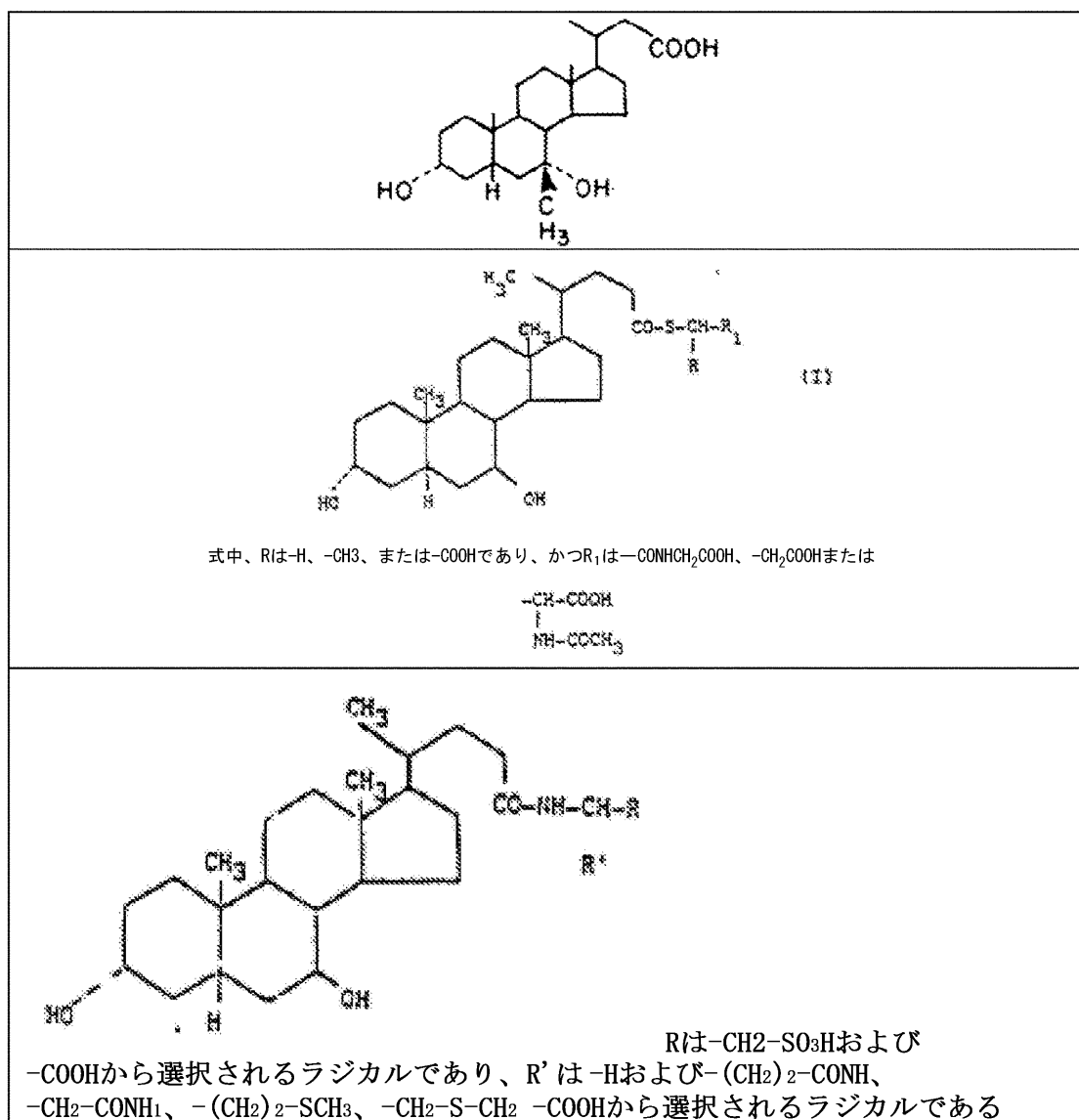
10

20

30







10

20

30

【 0 1 2 3 】

一定の好ましい態様において、U⁻はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である。ベルベリンの例示的誘導体または類縁体を表2に示す。一定の好ましい態様において、U⁻はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺はベルベリンのカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である。

【 0 1 2 4 】

一定の好ましい態様において、U⁻はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺はメトホルミンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である。メトホルミンの例示的誘導体または類縁体を表4に示す。一定の好ましい態様において、U⁻はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺はメトホルミンのカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である。

40

【 0 1 2 5 】

一定の好ましい態様において、U⁻はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺はカルニチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である。カルニチンの例示的誘導体または類縁体を表5に示す。一定の好ましい態様において、U⁻はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺はカルニチンのカチオン部分であり、かつm=1およびn=1である。

【 0 1 2 6 】

一定の好ましい態様において、U⁻はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、X⁺

50

はコブチシンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0127】

一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はパルマチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0128】

一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はジャトロリジンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

10

【0129】

一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。ベルベリンの例示的誘導体または類縁体を表2に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はベルベリンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0130】

一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はメトホルミンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。メトホルミンの例示的誘導体または類縁体を表4に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はメトホルミンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

20

【0131】

一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はカルニチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。カルニチンの例示的誘導体または類縁体を表5に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はカルニチンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0132】

一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はコブチシンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

30

【0133】

一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はパルマチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

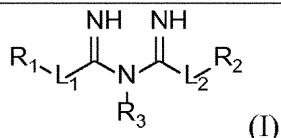
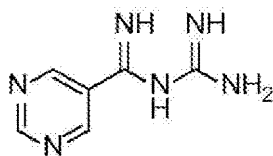
【0134】

一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はジャトロリジンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

40

【0135】

(表4)メトホルミン誘導体または類縁体



10

L^1 および L^2 は独立に結合または $-NH-C(NH)-$ であり；
 R^1 は $-NR^{1A}R^{1B}$ 、置換もしくは無置換アルキル、置換もしくは無置換ヘテロアルキル、置換もしくは無置換シクロアルキル、置換もしくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換アリール、または置換もしくは無置換ヘテロアリールであり、ここで R^{1A} および R^{1B} は任意で、一緒に連結して置換または無置換ヘテロシクロアルキルを形成し；
 R^2 は $-NR^{2A}R^{2B}$ 、置換もしくは無置換アルキル、置換もしくは無置換ヘテロアルキル、置換もしくは無置換シクロアルキル、置換もしくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換アリール、または置換もしくは無置換ヘテロアリールであり、ここで R^{2A} および R^{2B} は任意で、一緒に連結して置換または無置換ヘテロシクロアルキルを形成し；
 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{2A} 、および R^{2B} は独立に水素、 $-OR^4$ 、置換もしくは無置換アルキル、置換もしくは無置換ヘテロアルキル、置換もしくは無置換シクロアルキル、置換もしくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換アリール、または置換もしくは無置換ヘテロアリールであり；
 R^3 は水素または無置換C1-C5アルキルであり；かつ
 R^4 は水素、置換もしくは無置換アルキル、置換もしくは無置換ヘテロアルキル、置換もしくは無置換シクロアルキル、置換もしくは無置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換アリール、または置換もしくは無置換ヘテロアリールである；

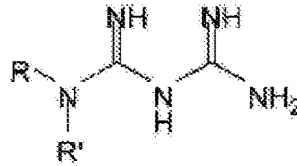
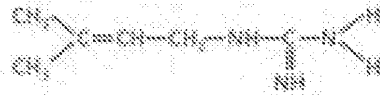
20



30



40



$R' = -H, -Ph, \text{置換}-Ph$

$R = R_1 \text{ 置換}-Ph$

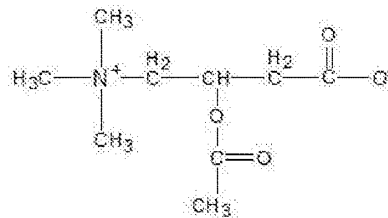
$R_1 = C_1-C_6 \text{ アルキル}, C_1-C_4 \text{ アルキル}, \text{フッ化アルキル}, \text{アシル}, \text{エステル}, \text{アリーール}, \text{ハロゲン}, NO_2, NH_2, -H, -OR_2, -SR_2$

$R_2 = C_1-C_6 \text{ アルキル}, C_1-C_4 \text{ フッ化アルキル}, \text{アシル}$

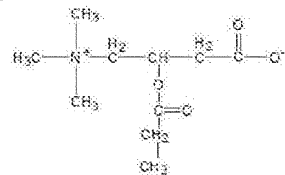
10

【 0 1 3 6 】

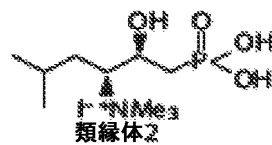
(表 5) L-カルニチン誘導体または類縁体

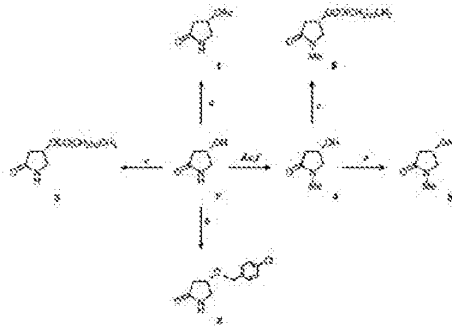


20

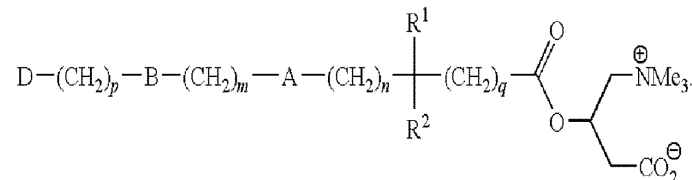


30



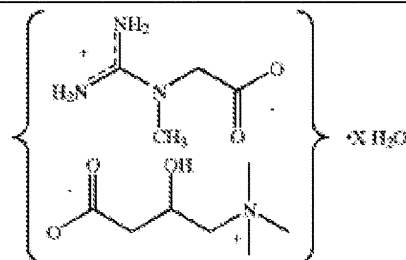


式1

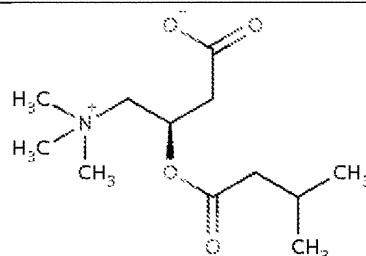


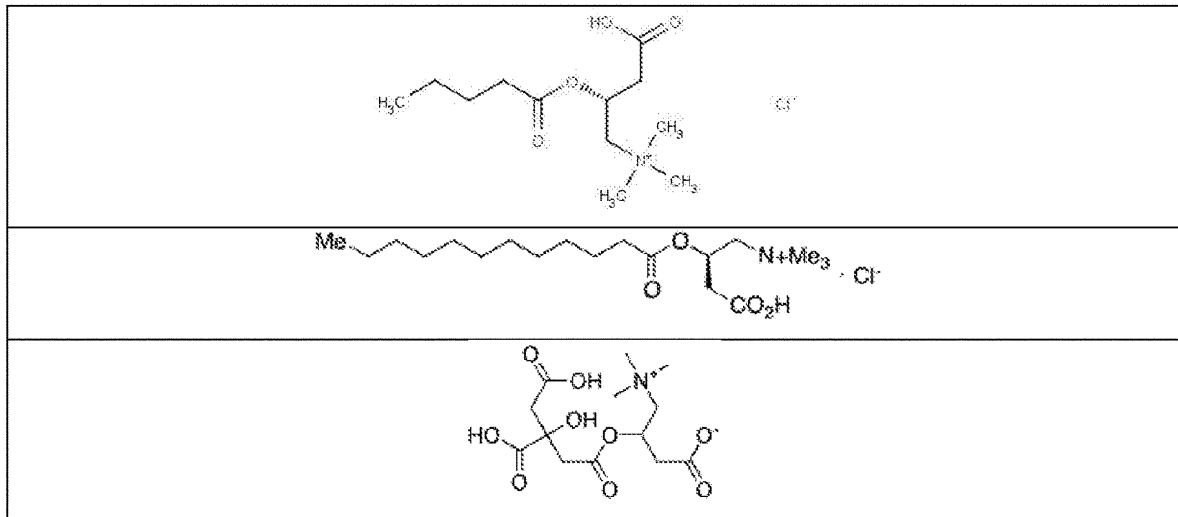
式中、Aは一重結合、'Of、またはiCH2iからなる群より選択され；mおよびnは独立に変動して、1～15の整数であり； pおよびqは0～1で独立に変動し；BはiCR3R4であり；DはiC0zRs、ADR6、ADCOR7、iS03R8、iS02NH2、iOP0(OR9)(OR10)、A)PO(OR9)(NH2)、iOP0(OR9)iOP0(OR10)(OR11)からなる群より選択され、

ここでR1～R4は独立にC1-C6アルキルから選択され；かつR5～R11は独立に水素；C1-C6アルキル；C3-C6シクロアルキル；C2-C6アルケニル；C6アルキニル；無置換またはC1-C6アルキル、ヒドロキシル、C1-C6アルコキシル、1,3-ジオキサニル、シアノ、ハロ、ニトロ、トリハロアルキル、カルボキシル、C1-C6アシル、C1-C6ヒドロキシル、アミノ、C1-C6アルキルアミノ、C1-C6ジアルキルアミノ、C1-C6アシルアミノ、C1-C6アルコキシカルボニルで置換されたC5-C10アリアル；無置換またはC1-C6アルキル、ヒドロキシル、C1-C6アルコキシル、1,3-ジオキサニル、シアノ、ハロ、トリハロアルキル、カルボキシル、C1-C6アシル、C1-C6ヒドロキシル、アミノ、C1-C6アルキルアミノ、C1-C6ジアルキルアミノ、C1-C6アルコキシカルボニルで置換されたC5-C6アリアルアルキル；C1-C6カルボキシルアルキル；C1-C6アシルアミノ；C1-C6スルホナトアルキル；C1-C6スルファミルアルキル；およびC1-C6ホスホナトアルキルからなる群より選択される。



- 式中、Xは約0～5の間の整数である



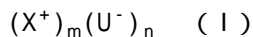


10

【 0 1 3 7 】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、ヒトを含む哺乳動物の、脂肪肝、N AFLDおよびNASH、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、糖尿病前症、糖尿病、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、肥満などの代謝疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む薬学的組成物に関する：

20



式中

(a) U^- はウルソデオキシコール酸またはその誘導体もしくは類縁体のアニオン部分であり；

(b) X^+ は薬理活性有機塩基のカチオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

【 0 1 3 8 】

30

一定の好ましい態様において、本発明の薬学的組成物を、NASHを処置、予防、または軽減するために用いる。一定の好ましい態様において、本発明の薬学的組成物を、NAFLDを処置、予防、または軽減するために用いる。一定の好ましい態様において、本発明の薬学的組成物を、脂肪肝を処置、予防、または軽減するために用いる。一定の好ましい態様において、本発明の薬学的組成物を、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、糖尿病前症、糖尿病、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、または肥満などの代謝疾患または障害から選択される疾患または障害を処置、予防、または軽減するために用いる。

【 0 1 3 9 】

40

本発明の薬学的組成物の文脈において、 U^- は、例えば、表3から選択される、ウルソデオキシコール酸の任意の適切な誘導体または類縁体のアニオン部分であり得る。 X^+ は、任意の適切な薬理活性有機塩基のカチオン部分であり得る。一定の態様において、例えば、薬理活性有機塩基はベルベリン、メトホルミン、カルニチン、コブチシン、パルマチン、およびジャトロリジンからなる群より選択されてもよい。一定の態様において、 X^+ は、ヒトを含む哺乳動物の、脂肪肝、NAFLD、NASH、胆汁うっ滞性肝疾患もしくは肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、糖尿病前症、糖尿病、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、肥満などの代謝疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると一般に認められている他の有機塩基のカチオン部分でもあり得る。

50

【0140】

本発明の薬学的組成物の文脈において、一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。ベルベリンの例示的誘導体または類縁体を表2に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はベルベリンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はメトホルミンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。メトホルミンの例示的誘導体または類縁体を表4に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はメトホルミンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はコブチシンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はパルマチンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はジャトロリジンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

10

【0141】

本発明の薬学的組成物の文脈において、一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。ベルベリンの例示的誘導体または類縁体を表2に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はベルベリンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はメトホルミンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。メトホルミンの例示的誘導体または類縁体を表4に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はメトホルミンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はコブチシンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はパルマチンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はジャトロリジンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

20

30

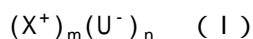
【0142】

一定の好ましい態様において、薬学的組成物はビタミンE、オメガ-3脂肪酸、S-アデノシルメチオニン、N-アセチルシステイン、シリマリン、ポリエニルホスファチジルコリン、レスベラトロールまたはビタミンDからなる群より選択される化合物をさらに含む。

【0143】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、疾患または障害を処置、軽減、または予防する方法に関する。方法は、それを必要としている対象に、ヒトを含む哺乳動物の、脂肪肝、NAFLD、NASH、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、糖尿病前症、糖尿病、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、肥満などの代謝疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む：

40



式中

(a) U^- はウルソデオキシコール酸またはその誘導体もしくは類縁体のアニオン部分であり；

(b) X^+ は薬理活性有機塩基のカチオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択され

50

る整数である。

【0144】

一定の好ましい態様において、方法は、NASHを処置、予防、または軽減するためである。一定の好ましい態様において、方法は、NAFLDを処置、予防、または軽減するためである。一定の好ましい態様において、方法は、脂肪肝を処置、予防、または軽減するためである。一定の好ましい態様において、方法は、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、糖尿病前症、糖尿病、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、肥満などの代謝疾患もしくは障害、または関連する疾患もしくは障害から選択される疾患または障害を処置、予防、または軽減するためである。

10

【0145】

本発明の方法の文脈において、 U^- は、例えば、表3から選択される、ウルソデオキシコール酸の任意の適切な誘導体または類縁体のアニオン部分であり得る。 X^+ は、任意の適切な薬理活性有機塩基のカチオン部分であり得る。一定の態様において、例えば、薬理活性有機塩基はベルベリン、メトホルミン、カルニチンおよびコブチシン、パルマチン、およびジャトロリジンからなる群より選択されてもよい。一定の態様において、 X^+ は、ヒトを含む哺乳動物の、脂肪肝、NAFLDおよびNASH、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、糖尿病前症、糖尿病、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高脂血症、肥満などの代謝疾患もしくは障害、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると一般に認められている他の有機塩基のカチオン部分でもあり得る。

20

【0146】

本発明の方法の文脈において、一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。ベルベリンの例示的誘導体または類縁体を表2に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はベルベリンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はメトホルミンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。メトホルミンの例示的誘導体または類縁体を表4に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はメトホルミンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はカルニチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。カルニチンの例示的誘導体または類縁体を表5に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はカルニチンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はコブチシンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はパルマチンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はジャトロリジンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、薬学的組成物はビタミンE、オメガ-3脂肪酸、S-アデノシルメチオニン、N-アセチルシステイン、シリマリン、ポリエニルホスファチジルコリン、レスベラトロールまたはビタミンDからなる群より選択される化合物をさらに含む。一定の好ましい態様において、疾患または障害を処置、軽減、または予防することは、対象の肝酵素レベルを正常化することによる。

30

40

【0147】

本発明の方法の文脈において、一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であ

50

り、かつ $m=1$ および $n=1$ である。ベルベリンの例示的誘導体または類縁体を表2に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はベルベリンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はメトホルミンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。メトホルミンの例示的誘導体または類縁体を表4に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はメトホルミンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はカルニチンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。カルニチンの例示的誘導体または類縁体を表5に示す。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はカルニチンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はコブチシンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はパルマチンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、 U^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 X^+ はジャトロロジンのカチオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の好ましい態様において、薬学的組成物はビタミンE、オメガ-3脂肪酸、S-アデノシルメチオニン、N-アセチルシステイン、シリマリリン、ポリエニルホスファチルコリン、レスベラトロールまたはビタミンDからなる群より選択される化合物をさらに含む。一定の好ましい態様において、疾患または障害を処置、軽減、または予防することは、対象の肝酵素レベルを正常化することによる。

10

20

【0148】

ベルベリンまたは誘導体の塩

本発明は、様々な疾患または障害を処置する際の、ベルベリンと有機酸との塩、その薬学的組成物、ならびに関連するそれらの使用法をさらに提供する。

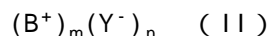
【0149】

ベルベリンの塩には、 $-(+)-$ -リポ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸ウルソール酸、コロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、バusses酸、アセチルL-カルニチン、S-アリルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、ニコチン酸、およびピオチンなどの有機酸とのものが含まれる。

30

【0150】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、以下の式を有する、実質的に純粋な形の酸-塩基付加塩に関する：



式中

(a) B^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり；

(b) Y^- は薬理活性有機酸のアニオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

40

【0151】

酸-塩基付加塩の一定の態様において、ベルベリン誘導体または類縁体は表2から選択される。

【0152】

酸-塩基付加塩の一定の態様において、薬理活性有機酸は $-(+)-$ -リポ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、コロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、バusses酸、アセチルL-カルニチン、S-アリルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシ

50

ド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、ニコチン酸、ピオチン、およびヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると当業者によって一般に認められている他の有機酸からなる群より選択される。

【0153】

一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- は $-(+)-$ -リボ酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0154】

一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はヒドロキシクエン酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ 、または $m=2$ 、 $n=1$ 、または $m=3$ 、 $n=1$ である。

【0155】

一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はEPAのアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0156】

一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はDHAのアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0157】

一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はDPAのアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0158】

一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はウルソール酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0159】

一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はコロソール酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0160】

一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はコール酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0161】

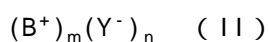
一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0162】

一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

【0163】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、ヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む薬学的組成物に関する：



式中

(a) B^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり；

(b) Y^- は薬理活性有機酸のアニオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

【0164】

10

20

30

40

50

一定の態様において、疾患または障害は、糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、代謝症候群および糖尿病前症から選択される代謝障害である。一定の態様において、代謝障害は1型または2型糖尿病である。

【0165】

一定の態様において、疾患または障害はがんである。一定の態様において、がんは乳がん、前立腺がん、肺がん、肝細胞がん、膵臓がん、胃がん、結腸直腸がん、白血病、多発性骨髄腫、黒色腫および神経膠芽腫からなる群より選択される。

【0166】

一定の態様において、疾患または障害は心疾患である。

10

【0167】

一定の態様において、疾患または障害はアテローム性動脈硬化症である。

【0168】

一定の態様において、疾患または障害はサルコペニアである。

【0169】

一定の態様において、疾患または障害は筋萎縮症である。一定の態様において、疾患または障害は骨格筋萎縮症から選択される筋萎縮症である。

【0170】

薬学的組成物の一定の態様において、ベルベリン誘導体または類縁体は表2から選択される。

20

【0171】

薬学的組成物の一定の態様において、薬理活性有機酸は $-(+)-$ -リボ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、およびコロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、バusses酸、アセチルL-カルニチン、S-アシルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、ニコチン酸、ピオチン、およびヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると当業者によって一般に認められている他の有機酸からなる群より選択される。

30

【0172】

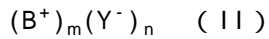
一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 X^- は $-(+)-$ -リボ酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 X^- はヒドロキシクエン酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ 、または $m=2$ 、 $n=1$ 、または $m=3$ 、 $n=1$ である。一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 X^- はEPAのアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 X^- はDHAのアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 X^- はDPAのアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 X^- はウルソール酸のアニオン部分であり、かつ $m=1$ および $n=1$ である。

40

【0173】

さらにもう1つの局面において、本発明は、概して、疾患または障害を処置、軽減、または予防する方法に関する。方法は、それを必要としている対象に、ヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害を処置、予防、または軽減するのに有効な量の、以下の式を有する酸-塩基付加塩と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む：

50



式中

(a) B^+ はベルベリンまたはその誘導体もしくは類縁体のカチオン部分であり；

(b) Y^- は薬理活性有機酸のアニオン部分であり；かつ

(c) m および n は、電荷中性塩となるように、1、2、3、4、5および6から独立に選択される整数である。

【0174】

一定の態様において、代謝障害は、糖尿病、糖尿病合併症、脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、スタチン不耐性患者における脂質異常症、肥満、代謝症候群、糖尿病前症、脂肪肝、NAFLD、およびNASHから選択される。一定の態様において、代謝障害は1型または2型糖尿病である。

10

【0175】

一定の態様において、ベルベリン誘導体または類縁体は表2から選択される。

【0176】

一定の態様において、薬理活性有機酸は $-(+)-$ -リボ酸、ヒドロキシクエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、ウルソール酸、およびコロソール酸、ケイ皮酸、コール酸、オベチコール酸、ウルソデオキシコール酸、オレアノール酸、サリチル酸、ベツリン酸、クロロゲン酸、カフェー酸、パッサ酸、アセチルL-カルニチン、S-アシルシステインスルホキシド、S-メチルシステインスルホキシド、パントテン酸、アスコルビン酸、レチノイン酸、ニコチン酸、ビオチン、およびヒトを含む哺乳動物の、代謝障害、心疾患、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、肝疾患、サルコペニア、筋萎縮症、炎症、およびがん、またはその関連する疾患もしくは障害から選択される1つまたは複数の疾患または障害に対して薬理活性であると当業者によって一般に認められている他の有機酸からなる群より選択される。

20

【0177】

方法の一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- は $-(+)-$ -リボ酸のアニオン部分であり、 $m=1$ および $n=1$ であり、かつ対象は糖尿病および糖尿病合併症を患っている。

【0178】

方法の一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はヒドロキシクエン酸のアニオン部分であり、 $m=1$ および $n=1$ 、または $m=2$ 、 $n=1$ 、または $m=3$ 、 $n=1$ であり、かつ対象は糖尿病および肥満を患っている。

30

【0179】

方法の一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はEPAのアニオン部分であり、 $m=1$ および $n=1$ であり、かつ対象は糖尿病および脂質異常症、または心疾患、アテローム性動脈硬化症、もしくは神経変性疾患を患っている。

【0180】

方法の一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はDHAのアニオン部分であり、 $m=1$ および $n=1$ であり、かつ対象は糖尿病および脂質異常症、または心疾患、アテローム性動脈硬化症、もしくは神経変性疾患を患っている。

40

【0181】

方法の一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はDPAのアニオン部分であり、 $m=1$ および $n=1$ であり、かつ対象は糖尿病および脂質異常症、または心疾患、アテローム性動脈硬化症、もしくは神経変性疾患を患っている。

【0182】

方法の一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はウルソール酸のアニオン部分であり、 $m=1$ および $n=1$ であり、かつ対象は糖尿病およびサルコペニア、または筋萎縮症を患っている。

【0183】

方法の一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はコロソール酸

50

のアニオン部分であり、 $m=1$ および $n=1$ であり、かつ対象は糖尿病およびサルコペニア、または筋萎縮症を患っている。

【0184】

方法の一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はコール酸のアニオン部分であり、 $m=1$ および $n=1$ であり、かつ対象は脂質異常症、脂肪肝、NAFLDまたはNASHを患っている。

【0185】

方法の一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はオベチコール酸のアニオン部分であり、 $m=1$ および $n=1$ であり、かつ対象は脂質異常症、脂肪肝、NAFLDまたはNASHを患っている。

10

【0186】

方法の一定の態様において、 B^+ はベルベリンのカチオン部分であり、 Y^- はウルソデオキシコール酸のアニオン部分であり、 $m=1$ および $n=1$ であり、かつ対象は脂質異常症、脂肪肝、NAFLDまたはNASHを患っている。

【0187】

方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、対象の血糖レベルを低減することによる。方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、対象の総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)および低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-c)レベルを低減すること、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-c)レベルを増大させることによる。方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、対象の肝酵素レベルを正常化することによる。方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、対象の肝脂質レベルを正常化することによる。方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、グルコースレベルが低減するようにインスリンシグナル伝達経路を変えることによる。方法の一定の好ましい態様において、代謝障害を処置、軽減、または予防することは、所望の薬理作用を達成するために、インスリンの分泌を増大させること、インスリン感受性を改善すること、肝臓における糖新生を低減すること、グルコース吸収を低減すること、脂質異常症を改善すること、抗炎症などの複数の代謝経路を調節することによる。

20

【0188】

以下の実施例は、本発明の実施を例示するものであって、いかなる様式でも限定するものではない。

30

【実施例】

【0189】

実施例1. 高脂肪食/ストレプトゾシン誘導性糖尿病マウスモデルにおけるベルベリンとエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)；またはベルベリンとウルソール酸(UA)との組み合わせの有効性

本実施例は、高脂肪食(HFD)およびストレプトゾシン(STZ)誘導性糖尿病マウスモデルを用いての、本発明において開示する組み合わせのインビボ有効性試験を記載する。

【0190】

40

4週齢のNIH雄マウス60匹をGuangzhou Institute of Laboratory Animalから入手した。1週間の馴化後、5匹のマウスを健常対照群(第1群)として選択し、残りの55匹のマウスにSTZを40mg/kgの用量で1回投与し、HFD(カロリーの40%が脂肪から)を7日間与えて、ヒトの2型糖尿病の病態生理に類似の糖尿病動物モデルを確立した。健常対照群のマウスにはSTZを投与せず、通常の飼料を与えた。

【0191】

STZおよびHFDで誘導した55匹のマウスで、そのうちSTZ投与の7日後に空腹時血糖が12.0 mmol/Lよりも高い40匹を選択し、以下の4群($n=10/\text{群}$)に無作為化した：

第2群：媒体対照(生理食塩水)

第3群：陽性対照(メトホルミン300mg/kg)

50

第4群：ベルベリン（150mg/kg）とUA（150mg/kg）との組み合わせ

第5群：ベルベリン（150mg/kg）、EPA（75mg/kg）とDHA（75mg/kg）との組み合わせ

【0192】

第2～5群のマウスを、上記の対応する試験品で、胃内経管栄養により1日1回処置した。HFDを28日間の処置期間中続けた。健常マウス（第1群）を、生理食塩水で、胃内経管栄養により処置した。空腹時血糖、総コレステロール（TC）およびトリグリセリド（TG）レベル、食物摂取量、水分摂取量ならびに体重を試験中を通して測定した。

【0193】

処置の第28日に、経口グルコース負荷試験（OGTT）を12時間絶食動物で実施した。OGTTのために、基準時グルコース濃度（T = -30分）の測定後、マウスに2.5g/kgの経口グルコースチャレンジを行い、グルコース値を0、30、60および120分の時点で血糖計（ACCU-CHE K Active、Roche）により判定した。

【0194】

OGTTの後、血液試料を血糖、TCおよびTGの測定のために採取した。マウスを屠殺し、脾臓、肝臓、腎臓および脂肪を組織病理分析のために回収した。

【0195】

実験結果を表6および表7に示した。

【0196】

（表6）異なる処置群の平均体重、食物摂取量および水分摂取量^{*}

群		体重 (g)		食物摂取量 (g)		水分摂取量 (mL)		
		第0日	第27日	第3日	第27日	第3日	第6日	第27日
No. 1	健常	27.80±1.45 (n=5)	34.20±2.84 (n=5)	3.69 (n=5)	4.88 (n=5)	7.60 (n=5)	8.40 (n=5)	7.20 (n=5)
No. 2	媒体 対照	27.20±1.47 (n=10)	34.70±3.32 (n=10)	7.46 (n=10)	13.78 (n=10)	19.20 (n=10)	24.40 (n=10)	32.00 (n=10)
No. 3	メトホルミン	26.30±2.54 (n=10)	36.99±3.90 (n=10)	8.66 (n=10)	9.37 (n=10)	19.40 (n=10)	23.60 (n=10)	34.40 (n=10)
No. 4	ベルベリン+ UA	26.20±1.77 (n=10)	26.13±2.95 (n=8)^{a,b}	9.08 (n=10)	6.59 (n=8)^e	19.40 (n=10)	19.00 (n=10)	13.25 (n=8)^{a,b}
No. 5	ベルベリン+ EPA/DHA	25.90±2.04 (n=10)	29.76±4.89 (n=10)^{c,d}	8.35 (n=10)	5.79 (n=10)^f	19.40 (n=10)	20.00 (n=10)	14.20 (n=10)^{c,d}

*1) 体重は第0日および屠殺前日の第27日に測定して、12時間絶食によって起こる変動を最小限とした。

2) 食物摂取量および水分摂取量は試験中を通して週2回測定し、代表データをここに示した。

3) 試験中を通して第4群のマウス2匹の死亡が判明した。剖検結果は、経管栄養による投薬時の不適切な取り扱いを示した。

^{a, b}G4とG2、G3との間の有意差（p < 0.001）

^{c, d}G5とG2、G3との間の有意差（p < 0.01）

^eG4とG2との間の有意差（p < 0.05）

^fG5とG2との間の有意差（p < 0.01）

【0197】

（表7）異なる処置群の平均空腹時血糖、総コレステロールおよびトリグリセリド

群		空腹時血糖 (mmol/L)		総コレステロール (mg/dL)		トリグリセリド (mmol/L)	
		第0日	第28日	第0日	第28日	第0日	第28日
No. 1	健常	11.59±1.12 (n=5)	3.84±0.26 (n=5)	222.93±16.17 (n=5)	234.63±57.65 (n=5)	1.02±0.31 (n=5)	1.94±0.33 (n=5)
No. 2	媒体 対照	24.74±8.47 (n=10)	24.58±6.01 (n=10)	303.90±65.51 (n=10)	335.49±103.95 (n=10)	2.16±0.78 (n=10)	4.99±6.01 (n=10)
No. 3	メトホルミン	24.08±5.44 (n=10)	21.66±4.71 (n=10)	297.96±67.09 (n=10)	436.99±159.73 (n=10)	2.40±1.03 (n=10)	6.06±6.71 (n=10)
No. 4	ベルベリン+ UA	23.78±8.56 (n=10)	14.70±7.22 (n=8) ^a	327.52±55.60 (n=10)	264.30±81.49 (n=8) ^b	2.15±0.87 (n=10)	2.87±1.28 (n=8) ^d
No. 5	ベルベリン+ EPA/DHA	24.36±7.43 (n=10)	18.20±8.71 (n=10)	303.07±47.27 (n=10)	242.39±53.82 (n=10) ^c	2.56±1.01 (n=10)	4.16±3.66 (n=10)

^aG4とG2との間の有意差 ($p < 0.01$)

^{b, c}G4、G5とG3との間の有意差 ($p < 0.001$)

^dG4とG3との間の有意差 ($p < 0.05$)

【 0 1 9 8 】

これらの結果は、ベルベリンとEPA/DHA、およびベルベリンとUAとの組み合わせは、HFD/STZ誘導性糖尿病マウスモデルの糖尿病の症状を有効に軽減することを示した。これに対して、2型糖尿病の処置の第一選択として用いた、経口抗糖尿病薬であるメトホルミンは、示唆される治療的用量で用いたが、本試験では明白な有効性は示さず、本試験で得られた知見を検証するためのさらなる試験を実施中である。

【 0 1 9 9 】

実施例2. 高脂肪食誘導性肥満マウスモデルにおけるベルベリンとヒドロキシクエン酸との組み合わせの相乗効果

本実施例は、高脂肪食 (HFD) 誘導性肥満マウスモデルを用いての、本発明において開示する組み合わせのインビボ有効性試験を記載する。

【 0 2 0 0 】

4週齢のNIH雄マウス50匹を入手した (Guangzhou Institute of Laboratory Animal)。1週間の馴化後、8匹のマウスを健常対照として選択し；残りの42匹のマウスにHFD (カロリーの40%が脂肪から) を14日間与えて、ヒトの代謝症候群の病態生理に類似のHFD誘導性肥満マウスモデルを確立した。健常対照マウスには通常の飼料を与えた。HFDを14日間与えた42匹のマウスで、そのうち健常対象マウスよりも体重が15~20%多い32匹を選択し、以下の4群 (n=8/群) に無作為化した：

第1群：媒体対照 (1%カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液)

第2群：ベルベリン (1%CMC溶液中50mg/kg)

第3群：ヒドロキシクエン酸 (1%CMC溶液中50mg/kg)

第4群：組み合わせ (1%CMC溶液中ベルベリン (50mg/kg)、およびヒドロキシクエン酸 (50mg/kg))

【 0 2 0 1 】

第1~4群のマウスを、上記の対応する試験品で、胃内経管栄養により1日1回処置した。HFDを28日間の処置期間中続けた。血糖 (空腹時および非空腹時)、総コレステロール (TC) およびトリグリセリド (TG) レベル、食物摂取量、水分摂取量ならびに体重を試験中を通して測定した。

【 0 2 0 2 】

処置の第28日に、経口グルコース負荷試験 (OGTT) を12時間絶食動物で実施した。OGTTのために、基準時グルコース濃度 (T=-30分) の測定後、マウスに2.5g/Kgの経口グルコースチャレンジを行い、グルコース値を0、30、60および120分の時点で血糖計 (ACCU-CHE K Active、Roche) により判定した。

10

20

30

40

50

【0203】

OGTTの後、血液試料を血糖、TCおよびTGの測定のために採取した。マウスを屠殺し、脾臓、肝臓、腎臓および脂肪を組織病理分析のために回収した。

【0204】

試験を15日間行い、暫定実験結果を図1～4に示した。

【0205】

これらの結果は、ベルベリンとヒドロキシクエン酸との組み合わせの相乗効果の傾向を示した。特に、50mg/Kgの用量で個別に用いた場合、ベルベリン（第2群）およびヒドロキシクエン酸（第3群）のいずれも、媒体対照群（第1群）と比べて、いかなる薬理効果も示さなかった；しかし、一緒に用いた場合（第4群）、体重増加の軽減および血糖レベルの正常化が認められた。試験完了後にさらなるデータを収集する予定である。

10

【0206】

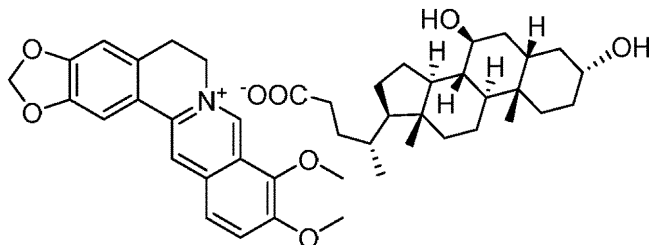
実施例3. メトホルミンウルソデオキシコール酸塩の合成および分析

5mmolの塩酸メトホルミンをNaOH水溶液に溶解し、室温で澄明無色溶液が得られるまで反応させた。溶媒を蒸発させて、白色粉末を得た。白色粉末を無水エタノールに加え、次いで得られた懸濁液をろ過して、白色沈澱（NaCl）を除去した。ろ液をロータリーエバポレーターで蒸発させ、次いで減圧下で乾燥して、Met-OHの白色粉末を得た。Met-OHを無水エタノールに溶解し、UDCAと室温で反応させて、澄明淡黄色溶液を得た。溶液をロータリーエバポレーターで蒸発させ、残渣を減圧下で乾燥（室温）した。次いで、得られた白色粉末を¹H NMRおよびIRで特徴付け（図5～6）、これらはメトホルミンウルソデオキシコール酸塩の生成を、Met：UDCA = 1：1の化学量論で示した。

20

【0207】

実施例4. ベルベリンウルソデオキシコール酸塩の合成および分析



ベルベリンウルソデオキシコール酸塩

30

BBR-Cl（1.0当量）を熱蒸留水に溶解し、次いで反応混合物を室温まで冷却した。同時に、ウルソデオキシコール酸（0.9～1.5当量）を無水エタノールに溶解し、NaCO₃の水溶液（0.9～1.5当量）を得られたウルソデオキシコール酸のエタノール溶液に滴加した。次いで、得られた反応混合物を15～45分間攪拌し、ウルソデオキシコール酸ナトリウム塩溶液を得た。

【0208】

BBR-Cl溶液を前記ウルソデオキシコール酸ナトリウム塩溶液に60～80℃で滴加した。混合物を同じ温度で2時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。沈澱した固体をろ過し、湿ケーキを回収し、減圧下、40℃未満の温度で乾燥して、粗製ウルソデオキシコール酸ベルベリンを生成した。

40

【0209】

粗製ウルソデオキシコール酸ベルベリンを、エタノールおよび酢酸エチルでの結晶化により精製した。混合物を7～8時間攪拌し、次いで遠心沈降して溶媒を除去し、黄色粉末を回収した。黄色粉末を酢酸エチルで再度洗浄し、上記手順を2回繰り返した。最後に得られた黄色粉末を減圧下、40℃の温度で乾燥して、精製ウルソデオキシコール酸ベルベリンを得た。

【0210】

次いで、得られた黄色粉末を¹H-NMR、IR、およびMSで特徴付けた（図7～12）。¹H-NMR（図7～8）およびIR（図9～10）から、ベルベリンおよびUDCAの単純な混合物（1：1）と

50

ウルソデオキシコール酸ベルベリンとの間の明らかな違いが見られ、これらはベルベリンウルソデオキシコール酸塩の生成を、BBR：UDCA = 1：1の化学量論で示した。MSスペクトル（図11～12）は、ネガティブMSモードで、UDCAの分子質量 $[M-H]^-$ 391.28が特定されたことを示した。ポジティブMSモードでは、BBR⁺の分子質量336.14が特定された。

【0211】

代替合成法は、MeOH中のBBRの溶解性およびEtOH中のUDCAナトリウムの溶解性と連結したウルソデオキシコール酸ベルベリンの高いEtOH溶解性を利用する。例えば、

- 1) BBR（1.5当量）をMeOHに室温で溶解する（溶液A）。
- 2) UDCA（0.9～1.5当量）をEtOHに室温で溶解し、ナトリウムエトキシド溶液を加える（溶液B）。
- 3) 溶液Aを溶液Bに室温に加え、2～5時間攪拌する。NaClを減圧ろ過により除去し、ろ液を濃縮する（ $T < 40^\circ\text{C}$ ）。
- 4) 粗製ウルソデオキシコール酸ベルベリンを、粗生成物をEtOH（または他の適切な溶媒）に溶解し、残存NaClをろ去することにより精製する。または、粗生成物を適切な溶媒からの「結晶化」により精製することも可能であり得る。

【0212】

実施例5. 高脂肪食誘導性非アルコール性脂肪肝マウスモデルにおけるウルソデオキシコール酸ベルベリン（BUDCA）の有効性

本実施例は、高脂肪食（HFD）誘導性非アルコール性脂肪肝マウスモデルを用いての、本発明において開示するBUDCAのインビボ有効性試験を記載する。

【0213】

4週齢のNIH雄マウス91匹をVital River Laboratories（Beijing, China）から入手した。1週間の馴化後、13匹のマウスを対照群（第1群、G1）として選択して、通常の飼料を与え、他の78匹のマウスにはHFD（カロリーの40％が脂肪から）を4週間与えて、ヒトの非アルコール性脂肪肝の病態生理に類似の動物モデルを確立した。

【0214】

4週間の高脂肪食介入後、78匹のマウスを体重により6群に分けた（ $n = 13/\text{群}$ ）：

- 第2群、G2：媒体対照（0.5％CMC-Na溶液）
- 第3群、G3：BUDCAの低用量群（30mg/kg）
- 第4群、G4：BUDCAの中用量群（100mg/kg）
- 第5群、G5：BUDCAの高用量群（300mg/kg）
- 第6群、G6：BBR対照群（ベルベリンHCl、150mg/Kg）
- 第7群、G7：UDCA対照群（ウルソデオキシコール酸、150mg/Kg）

【0215】

G2～G7のマウスに、上記の対応する試験品を、胃内経管栄養により1日1回投与した。HFDを6週間の処置期間中続けた。健常マウス（G1）を、媒体（0.5％CMC-Na溶液）で、胃内経管栄養により処置した。実験終了時に、以下の生化学パラメーターを測定し、試験を実施した：

- ・体重、肝臓の重量比
- ・総コレステロール（TC）およびトリグリセリド（TG）レベル、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）および低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）レベル
- ・アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）レベル
- ・スーパーオキシドジムスターゼ（SOD）活性およびマロンジアルデヒド（MDA）レベル
- ・経口グルコース負荷試験（OGTT）
- ・肝臓の病理組織学的検査（サルタンIII染色）

【0216】

6週間の処置後、各12時間絶食動物の後眼窩放血により血液を採取した。体重測定後、病理組織学的分析のために肝臓を手術により回収した。次いで、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、SODおよびMDAの判定のために血清を分離した。

【 0 2 1 7 】

屠殺の1週間前（処置の第5週）に、12時間絶食動物で経口グルコース負荷試験（OGTT）を実施した。OGTTのために、すべてのマウスに2.0g/kgの経口グルコースチャレンジを行い、血糖濃度を0、30、60、90および120分の時点で血糖計（ACCU-CHEK Active、Roche）により判定した。

【 0 2 1 8 】

肝組織を凍結切片後のサルタンIII染色により病理組織学的に評価した。

【 0 2 1 9 】

実験結果を以下のとおり記載する。

【 0 2 2 0 】

（表 8）様々な群の体重および生化学パラメーター

群	体重 (g)	肝臓の 重量比 (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
G1	42.6±0.82	3.77±0.12	4.76±0.18	0.75±0.07	2.74±0.11	0.61±0.05
G2	45.7±0.68**	4.41±0.15**	7.60±0.76**	2.03±0.19**	2.65±0.26	1.79±0.24**
G3	40.3±1.18##	4.33±0.13	5.49±0.25#	1.18±0.20##	2.33±0.15	1.05±0.09##
G4	41.7±1.59#	4.15±0.09	5.28±0.50#	0.92±0.06##	2.26±0.22	1.06±0.11#
G5	41.5±1.16##	4.27±0.10	5.95±0.54	0.85±0.06##	2.48±0.15	1.03±0.22#
G6	42.4±1.37#	4.26±0.12	5.97±0.47	1.00±0.08##	2.47±0.20	1.42±0.21
G7	42.0±1.16#	4.77±0.26	4.77±0.70#	1.20±0.22#	2.13±0.33	1.37±0.26

データは平均 ± S.E.M (n = 7 ~ 13) で表す。

*p < 0.05、**p < 0.01 G2対G1

#p < 0.05、##p < 0.01 G3、G4、G5、G6、またはG7対G2

【 0 2 2 1 】

（表 9）様々な群の肝機能

群	ALT (U/L)	AST (U/L)
G1	32.7±2.88	154.6±10.01
G2	37.4±7.28	250.4±36.73*
G3	30.6±4.37	148.3±7.15#
G4	29.0±3.95	140.2±16.32#
G5	27.8±3.08	163.5±11.63#
G6	37.1±4.08	198.7±18.93
G7	30.6±5.73	162.86±29.42

データは平均 ± S.E.M (n = 7 ~ 13) で表す。

*p < 0.05 G2対G1

#p < 0.05 G3、G4、またはG5対G2

【 0 2 2 2 】

（表 10）様々な群の酸化的ストレス指数

10

20

30

40

群	SOD (U/mL)	MDA (mmol/L)
G1	84.53±5.64	5.67±0.70
G2	38.23±11.61**	24.11±6.50**
G3	61.05±11.59	12.34±2.89
G4	91.83±4.90##	8.02±1.08#
G5	97.54±4.88##	7.78±1.66#
G6	77.03±8.98#	9.30±2.14#
G7	44.75±11.99	18.94±4.42

10

データは平均 ± S.E.M (n = 7 ~ 13) で表す。

**p < 0.01 G2対G1

#p < 0.05、##p < 0.01 G4、G5、またはG6対G2

【 0 2 2 3 】

これらの結果は、イオン化合物ウルソデオキシコール酸ベルベリンが、HFDにより誘導したマウスモデルで非アルコール性脂肪肝の症状を用量依存的に軽減することを示した。これに対して、ベルベリンまたはウルソデオキシコール酸の単剤療法は、典型的に示唆される治療的用量で用いたが、ウルソデオキシコール酸ベルベリンほど有効ではなかった。屠殺時に、ウルソデオキシコール酸ベルベリンで処置した動物では胃腸副作用は観察され

20

【 0 2 2 4 】

実施例6. 高脂肪食誘導性脂肪肝ゴールデンハムスターモデルにおけるBUDCAの有効性

本実施例は、高脂肪食 (HFD) 誘導性脂肪肝ゴールデンハムスターモデルを用いての、本発明において開示するBUDCA塩のインビボ有効性試験を記載する。

【 0 2 2 5 】

体重90 ~ 100gのSPFゴールデンハムスター42匹をVital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. から入手した。1週間の馴化後、8匹のハムスターを健常対照群 (第1群) として選択して、通常の飼料を与えた。残りの34匹のハムスターにはHFDを2週間与えて、ヒトのNAFLDの病態生理に類似の脂肪肝動物モデルを確立した。

30

【 0 2 2 6 】

HFDで誘導した34匹のハムスターのうち、HFD後第14日にTCレベルが $17.96 \pm 1.70 \text{ mmol/L}$ の24匹を選択し、3群 (n = 8/群) に無作為化した。

第2群：モデル対照 (0.5%トラガカント溶液10ml/kg)

第3群：低用量 (BUDCA 50mg/kg)

第4群：高用量 (BUDCA 200mg/kg)

【 0 2 2 7 】

第2 ~ 4群のハムスターを、上記の対応する試験品で、胃内経管栄養により1日1回処置し、HFDを7週間の投与期間中続けた。第1群の健常ハムスターを、0.5%トラガカント溶液 (10ml/kg) で、胃内経管栄養により処置した。血清脂質および血糖レベル、肝機能指数、食物摂取量ならびに体重を試験中を通して測定した。7週間の投与後、ハムスターを屠殺し、肝組織の総合的観察および組織病理学的分析のために解剖した。実験結果を以下のとおり示した。

40

【 0 2 2 8 】

食物摂取量および体重：モデル対照群と薬物投与群との間で食物摂取量に有意差はない ($P > 0.05$)。高用量群の体重は処置の第1週に有意に低減し ($P < 0.05$)、処置の残りの期間に有意な変化は見られなかった ($P > 0.05$)。試験期間中、低用量群の体重に有意な変化は見られなかった ($P > 0.05$)。

【 0 2 2 9 】

血清脂質および血糖レベル：モデル対照群において、TCレベル、TGレベル、LDL-cレベ

50

ル、TC/HDL-cの値および動脈硬化指数（AI）は健常対照群と比べて有意に増大し（ $P < 0.01$ ）、HDL-cレベルの代償的上昇も有意に観察された（ $P < 0.01$ ）が、モデル対照群と健常対照群との間で血糖レベルに有意差はなかった（ $P > 0.05$ ）。モデル対照群と比べて、低用量群および高用量群両方のTCレベルは有意に低下し（ $P < 0.01$ ）、高用量群の低下の程度は低用量群よりも大きかった（表11）。

【0230】

（表11）高脂血症ハムスターの血清TCレベルに対するBUDCAの効果（ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $\bar{X} \pm s$ 、 $n = 8$ ）

群	用量	第0日の 血清TCレベル	処置期間			
			第1週	第3週	第5週	第7週
群1	10ml·kg ⁻¹ 0.5%トラガカント 溶液	4.17±0.30	3.03±0.94	4.14±0.32	4.21±0.34	4.05±0.33
群2	10ml·kg ⁻¹ , 0.5%トラガカント 溶液	17.56±2.59ΔΔ	15.98±2.93ΔΔ	14.21±4.56ΔΔ	17.01±4.65ΔΔ	21.74±6.44ΔΔ
群3	50mg·kg ⁻¹ BUDCA	18.14±1.13	9.33±1.52**	7.58±2.01**	10.50±2.89**	9.78±2.58**
群4	200mg·kg ⁻¹ BUDCA	18.18±1.10	7.51±0.71**	6.75±1.00**	5.38±1.24**	4.95±0.84**

注：健常対照群と比べて、 $\Delta = P < 0.05$ 、 $\Delta\Delta = P < 0.01$ ；モデル対照群と比べて、 $* = P < 0.05$ 、 $** = P < 0.01$ 。

【0231】

モデル対照群と比べて、第1週の低用量群のTGレベルならびに第1週および第7週の高用量群のTGレベルは有意に低下し（ $P < 0.01$ ）、ここでも高用量群の低下の程度は低用量群よりも大きかった（表12）。

【0232】

（表12）高脂血症ハムスターの血清TGレベルに対するBUDCAの効果（ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $\bar{X} \pm s$ 、 $n = 8$ ）

群	用量	第0日の 血清TGレベル	処置期間			
			第1週	第3週	第5週	第7週
群1	10ml·kg ⁻¹ 0.5%トラガカント 溶液	2.21±0.27	2.04±0.85	1.13±0.27	1.47±0.47	1.07±0.20
群2	10ml·kg ⁻¹ , 0.5% トラガカント 溶液	5.87±1.38ΔΔ	5.77±1.17ΔΔ	2.74±0.94Δ	3.98±1.35ΔΔ	4.79±2.21ΔΔ
群3	50mg·kg ⁻¹ BUDCA	5.97±1.19	3.60±0.78**	2.98±1.31	4.51±3.10	3.88±1.21
群4	200mg·kg ⁻¹ BUDCA	6.31±1.75	3.00±0.67**	2.68±1.09	3.04±1.68	1.90±0.66**

注：健常対照群と比べて、 $\Delta = P < 0.05$ 、 $\Delta\Delta = P < 0.01$ ；モデル対照群と比べて、 $* = P < 0.05$ 、 $** = P < 0.01$

【0233】

モデル対照群と比べて、高用量群および低用量群両方の血清LDL-cレベル、TC/HDL-cの値およびAI値は有意に低下し（ $P < 0.01$ ）、高用量群のHDL-cレベルも有意に低下した（ $P < 0.01$ ）。さらに、7週間の投与後の高用量群の血清LDL-cレベル、TC/HDL-cの値およびAI

値は健常対照群のものと非常に類似していた（図16）。

【0234】

肝機能指数：モデル対照群において、血清ASTおよびALTレベルは、健常対照群と比べて有意に上昇し（ $P < 0.01$ ）、血清ALPも上昇傾向を有していた（ $P > 0.05$ ）。モデル対照群と比べて、ASTレベルは7週間の投与後に両方の薬物投与群で有意に低下した（ $P < 0.01$ ）（図17）。モデル対照群と比べて、ALTレベルは7週間の投与後に両方の薬物投与群で有意に低下した（ $P < 0.01$ ）（図18）。

【0235】

肝組織の総合的観察、肝指数および脂肪指数：モデル対照群において、ハムスターの肝臓体積は明らかに増大し、肝臓表面積は脂ぎっていることが観察された。肝臓の色も異常で、灰黄色または灰白色であった。肝臓の形状は鈍化していた。脂質沈着を明らかに観察することができた。さらに、肝重量および肝指数はいずれも有意に増大した（ $P < 0.01$ ）。

10

【0236】

モデル対照群と比べて、低用量群または高用量群のいずれでも体重の有意な変化は観察されなかった（ $P > 0.05$ ）。しかし、両方の薬物投与群の肝重量は有意に低減した（ $P < 0.01$ ）。詳細な結果を図19に示した。

【0237】

モデル対照群と比べて、肝臓の色は両方の薬物投与群で改善された。特に高用量群では、肝臓の色は血色が良く、健常対照群の場合と類似であった。詳細な結果を図20に示した。

20

【0238】

病理学的観察の結果に基づき、肝臓のTCおよびTGの含有量、肝組織の炎症スコアならびにオイルレッドの陽性領域は、健常対照群と比べてモデル対照群で有意に増大した（ $P < 0.01$ ）。モデル対照群と比べて、TCおよびTGの含有量、肝組織の炎症スコアならびにオイルレッドの陽性領域は、両方の薬物投与群で有意に低減した（ $P < 0.01$ ）。詳細な結果を図21～22に示した。

【0239】

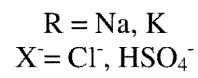
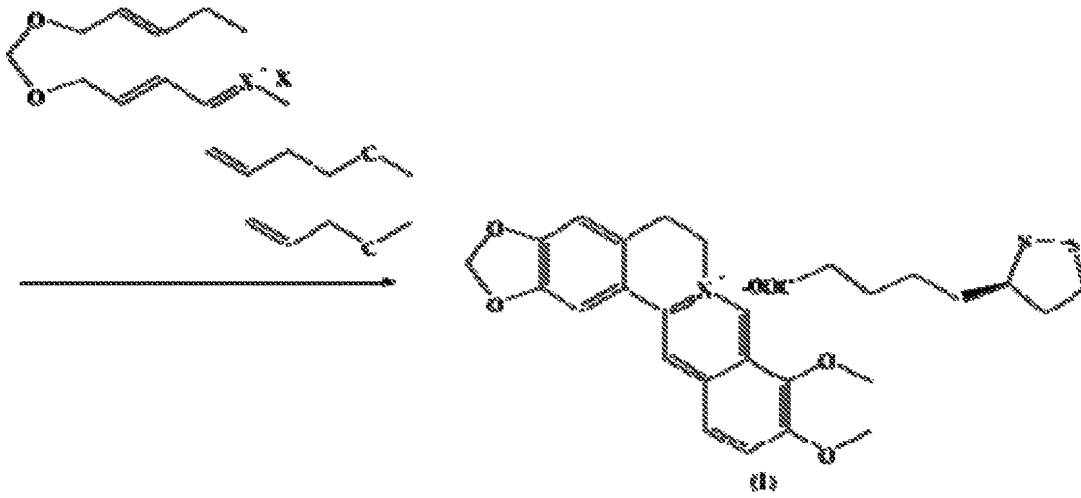
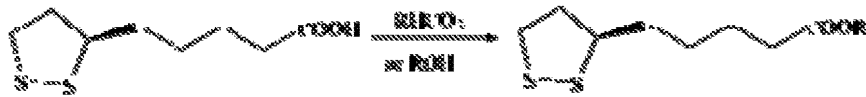
上記実験結果は、BUDCAが血清中のTG、TC、LDL-cのレベルを有意に低下させ得、TC/HDL-cおよび自由行動下動脈硬化指数（AI）を低減し得ることを示した。これはアテローム性動脈硬化症のリスクを低減することができた。これは脂肪沈着物を有意に低減し、肝臓の炎症を改善することができた。BUDCAの効果は比較的用量依存性であった。また、BUDCAはNAFLD/NASHおよび高脂血症の処置および予防に適用し得る候補であろう。

30

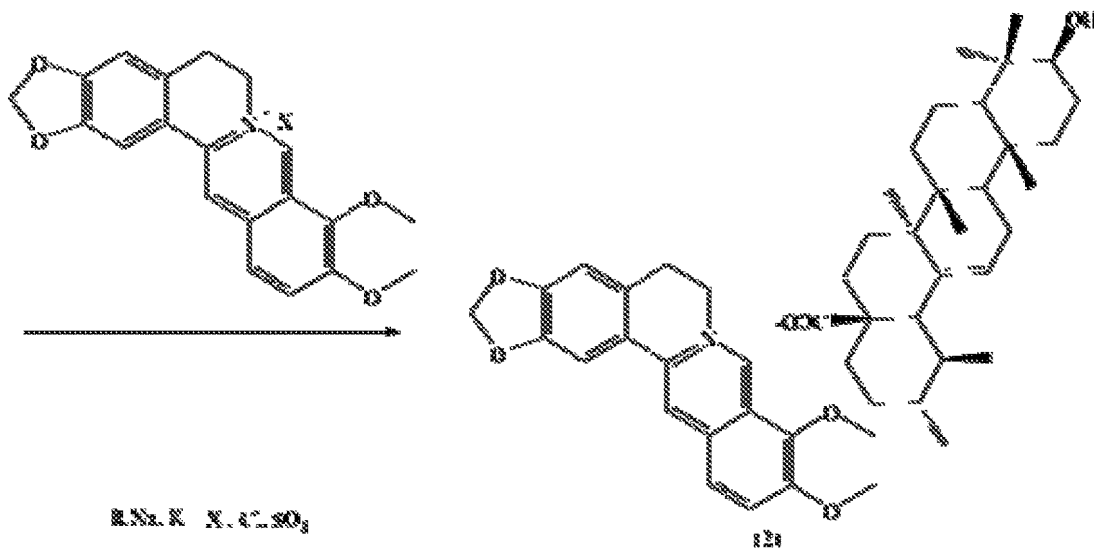
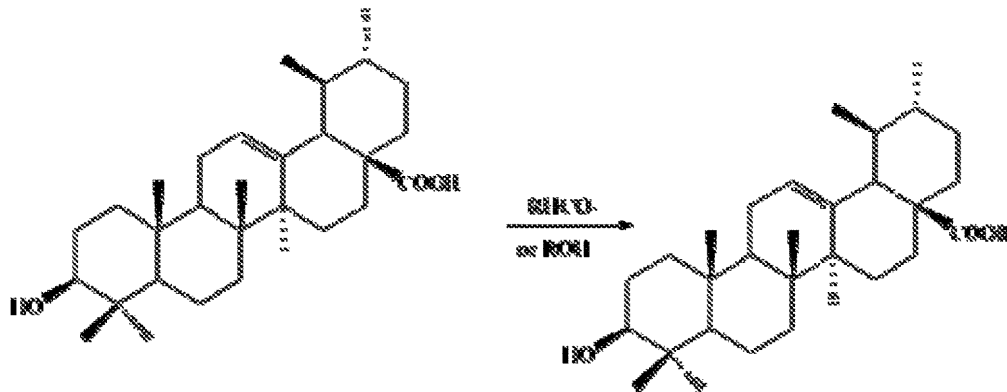
【0240】

実施例7. 例示的ベルベリン塩の合成スキーム

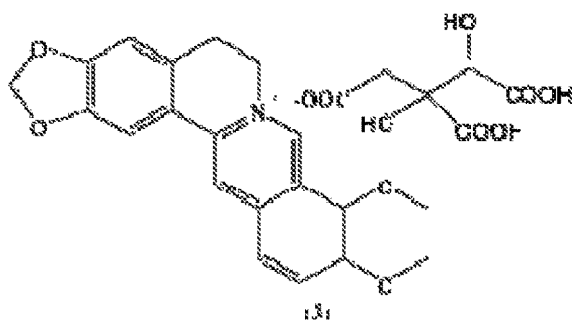
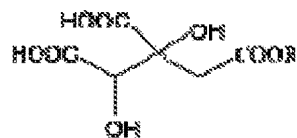
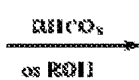
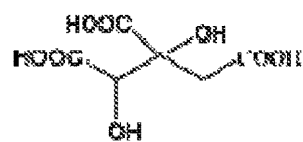
(1) ベルベリン - (+) - リボ酸塩



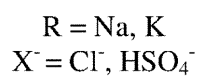
(2) ベルベリンウルソール酸塩



(3) ベルベリンヒドロキシクエン酸塩 ($m=1$, $n=1$)

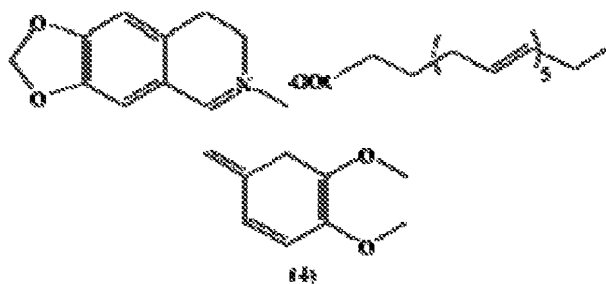
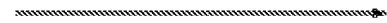
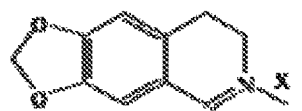
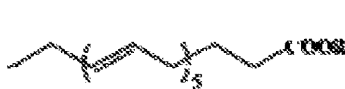
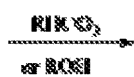
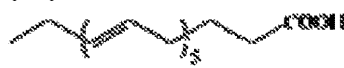


10

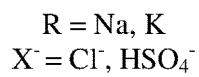


20

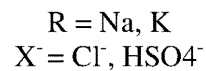
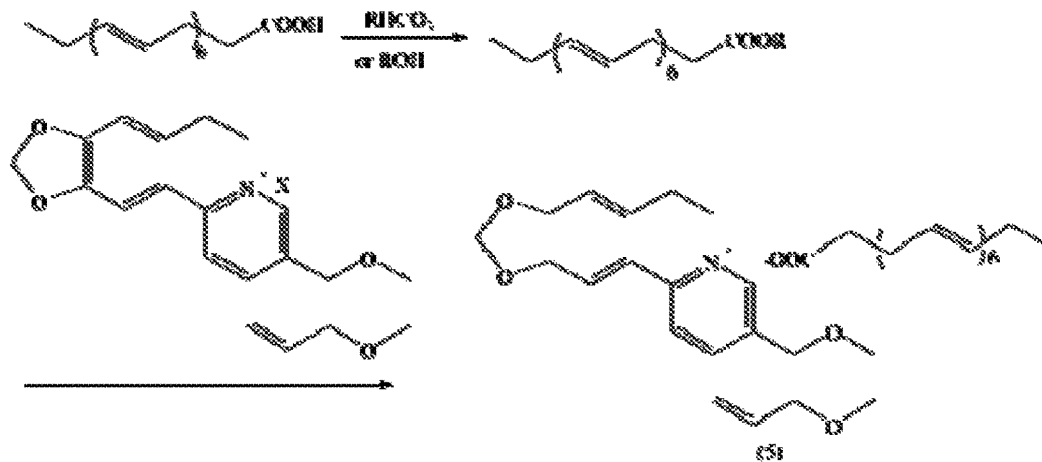
(4) ベルベリンEPA塩



30



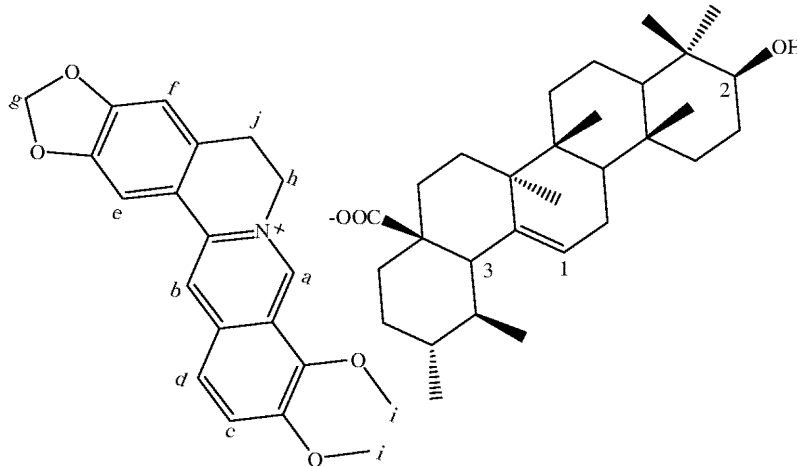
(5) ベルベリンDHA塩



【0241】

(6) ベルベリンウルソール酸塩の調製

メタノール中のウルソール酸の溶液(0.9~1.5当量)を炭酸水素ナトリウム水溶液(0.9~1.5当量)で処理した。溶液を室温で30分間攪拌し、次いでベルベリン塩化物の水溶液(1.0当量)に滴加した。添加後ただちに黄色固体が沈澱した。混合物を1時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。ろ過により黄色固体を収率30%で得た(NMRを図15に示す)。



【0242】

実施例8. ベルベリン塩の薬理効果を判定するための動物モデル

(1) 抗糖尿病活性の試験

8週齢の健常雄Sprague-Dawleyラットを、照明制御(12時間の明暗サイクル)ならびに温湿度制御(18~25℃)した部屋に入れた。すべてのラットに通常の飼料(タンパク質21%、炭水化物55%、脂肪6%、および総エネルギー15.36KJ/g)を1週間与えて、環境に適合させた。6匹のラットを健常対照群(NC)として無作為に選択し、これらには試験中を通して通常の飼料を与えた。残りのラットには高脂肪食(タンパク質16%、炭水化物38%、脂肪46%、および総エネルギー20.54KJ/g)を与えた。8週間の高脂肪食給餌後、終夜絶食ラットに新しく調製したクエン酸緩衝液(pH4.5)中のストレプトゾシン(STZ、30または50mg/KG体重)(Sigma、St. Louis、Mo、USA)を一回腹腔内注射して、糖尿病を誘導した。STZ投与の2週間後、空腹時血糖レベル>11.1mMの動物を試験のために選択し、以下の群に無作為化した:それぞれ媒体(水)、低用量、中用量および高用量のベルベリン塩を胃内投与により1日1回連続28日間。すべての動物の空腹時グルコース、インスリン、総コレステロール、LDL-c、HDL-cおよびトリグリセリドレベルを、初回投薬の前日(第0日)ならびに投薬の第7、14、21および28日に記録した。

【0243】

(2) 抗糖尿病合併症（糖尿病性腎症）活性の試験

体重120～130gの5週齢雄Sprague-Dawleyラットをワイヤ底ケージに維持し、12/12時間明暗サイクルに曝露した。一定の相対湿度で室温約25℃に維持した。ラットに通常のペレット飼料および水を自由に摂取させた。1週間の順応後、ラットに対し、まず左腎の2分の1の摘出と、続いて10日後に右腎の全切除を行った。その後、ラットにクエン酸緩衝液、pH4.5中のSTZ（25mg/Kg体重）を腹腔内注射した。注射からの回復後、血糖および尿素窒素レベルを判定し、ラットを、これらの血液指数のいかなる群間の差も回避して、4群（対照群および3つの処置群）に分割した。偽手術を行ったラット健常群も含めた。各実験群は10匹のラットを含んでいた。50日間の実験を実施したが、健常および対照群には水を与えた。他の3群にはそれぞれ低、中および高用量のベルベリン塩を胃内経管栄養により与えた。この実験終了時に、代謝ケージを用いて24時間尿試料を回収し、血液試料を心臓穿刺により採取した。遠沈により血液試料から血清をただちに分離した。氷冷生理食塩水による腎動脈からの腎灌流後、残りの腎臓を各ラットから除去し、組織の一部を組織検査のためにホルマリンに浸漬した。他の部分は分析まで-80℃で凍結した。グルコース、総タンパク質、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、尿素窒素、およびクレアチニンの血清レベルを、市販の試薬を用いて調べた。

10

【0244】

(3) 抗脂質異常症および/または抗肥満活性の試験

食事性肥満（DIO）マウスを、4週齢健常NIHマウスから、高脂肪食（40Kcal%脂肪）の給餌により確立した。マウスを、通常湿度で通常温度（22±4℃）に維持したポリカーボネートケージに3匹/群で入れ、12/12時間の明暗サイクルに曝露した。2週間の高脂肪食の後、マウスを秤量し、以下のそれぞれ10匹の群に無作為化した：処置期間中を通して高脂肪食を与える、対照群、1日1回合計4週間の胃内経管栄養による低、中および高用量のベルベリン塩。また、6匹の健常マウスを通常の飼料を与える健常群として含めた。食物および水摂取量、体重ならびに非空腹時グルコースを、すべての動物について初回投薬の前日（第0日）ならびに投薬の第7、14、21および28日に試験した。6時間絶食グルコース、インスリン、総コレステロール、LDL-c、HDL-c、トリグリセリドを、すべての動物について初回投薬の前日（第0日）および投薬の第28日に試験した。経口グルコース負荷試験（OGTT）を、第28日の12時間絶食後に試験した。OGTT試験後、すべての動物を屠殺し、組織学分析のために脾臓、肝臓、腎臓、および脂肪を秤量し、回収した。

20

30

【0245】

(4) 骨格筋萎縮モデルにおける有効性の試験

32匹の雄Sprague-Dawleyラット（8週齢）を、8：00～20：00照明、25±1℃で個別に収容し、水および通常の市販ラット試料を自由に摂取させた。1週間の馴化後、ラットを4群に無作為化した。対照群（n=8）には2mL/Kg/日の食塩水を注射し、他の3群には、SIGMA-Aldrich（MO、USA）から購入した糖質コルチコイドである、プレドニソロン2mg/Kg/日を注射した。3つの糖質コルチコイド注射群（n=8/群）を、それぞれ胃内経管栄養による水、低用量または高用量のベルベリン塩で合計4週間処置した。食物および水摂取量、体重ならびにグルコースを、すべての動物について初回投薬の前日（第0日）ならびに投薬の第7、14、21および28日に試験した。実験終了時に、ラットを終夜絶食後の断頭により屠殺した。血液を回収し、3000rpmで15分間遠沈して、血清を得た。血清を-20℃で保存した。肝臓、心臓および骨格筋（ヒラメ筋、足底筋、腓腹筋（gastrocnemius）、前脛骨筋および長指伸筋）を速やかに除去し、秤量し、分析を実施するまで-80℃で保存した。

40

【0246】

(5) NAFLD漸減における有効性の試験

66匹の健常雌Sprague-Dawleyラットを以下の2群に無作為化した：高脂肪食群（n=56、高脂肪食給餌）および健常群（n=10、通常の飼料給餌）。第12週終了時に、高脂肪食群から6匹のラットを肝組織病理学的検査のために無作為に選択し、NAFLDラットモデルがうまく確立されたことを確認した。残りの50匹のモデルラットを、以下の5つの等しい下位

50

群に細分した：胃内経管栄養による低、中および高用量のベルベリン塩、媒体対照群ならびに回復群。媒体対照群のラットは経管栄養により水を与えた。20週間後、すべてのラットを腹腔内注射による3%ペントバルビタールナトリウムで麻酔した。血漿インスリンならびに血清中のTG、TC、LDL-c、ASTおよびALT含有量を判定した。屠殺後、肝組織を組織病理学的検査のために回収した。

【0247】

(6) NASH漸減における有効性の試験

体重160～170g、6週齢の雄Sprague-Dawleyラットを本試験で用いた。ラットを通常湿度および12時間明暗サイクルの温度制御室(22±1)に収容した。

【0248】

ラットに、10週間の実験期間中を通して、標準の飼料(対照群、n=8)またはコリン欠乏高脂肪(CDHF)食のいずれかを与えた。4週間のCDHF給餌により脂肪肝を誘導した。第5週に、CDHFを与えたラットを6群に無作為化した。CDHF群(n=8)にはCDHF食だけを与え；NASH群(n=8)ラットにはCDHF食を与え、続いて、CDHFの第5週から始めて6週間、酸化剤である亜硝酸ナトリウム(NaNO_2) 50mg/Kg/日(Nacalai Tesque Inc., Kyoto, Japan)のi.p.注射を1日1回行って、メトヘモグロビン血症を誘導し(間欠性低酸素ストレス)；亜硝酸塩注射の期間中、NASHと同時に胃内経管栄養による低、中、および高用量のベルベリン塩(n=8/群)。

【0249】

10週間の実験期間の終了時に、動物をジエチルエーテルでの麻酔により屠殺した。血液試料を、ヘパリンを含むシリンジでの下大静脈穿刺により採取し、全身灌流を左心室に5mMベンズアミジン含有0.1Mカリウムで実施した後、組織試料を得た。血漿を4、1,000×gで10分間の遠沈によって得、生化学分析のために用いた。血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)を市販のキットにより判定した。

【0250】

肝臓分画および脂質過酸化の観察のために新しい肝臓を用い、組織病理学的観察のために一部を10%ホルマリンに3日間浸漬し、次いでパラフィン包埋した。肝臓の残りを液体窒素で急速凍結し、さらなる分析のために-80で保存した。

【0251】

(7) 抗アテローム性動脈硬化症活性の試験

アテローム性動脈硬化症(AS)マウスを、4週齢の健常C57/BL 6Jマウスから、15%ラード、4.5%コレステロール食の組成物を給餌することにより確立する。マウスを、通常湿度で通常温度(22±4)に維持したポリカーボネートケージに3匹/群で入れ、12/12時間の明暗サイクルに曝露する。

【0252】

16週間の高脂肪食の後、モデル群の3～5匹のマウスの心臓の組織病理学的検査を実施して、モデルの確立を評価する。罹患したコレステロール給餌マウスのアテローム性動脈硬化病変は、大動脈弁の洞壁への連結部の上行大動脈において最も明白である。対照動物では、結合組織の薄層を覆う内皮細胞の単層があり、弾性である。脂肪滴は見られない。モデルマウスを秤量し、以下のそれぞれ10匹の群に無作為化する：処置期間中を通して高脂肪食を与える、対照群、1日1回合計8週間の胃内経管栄養による低、中および高用量のベルベリン塩。また、6匹の健常マウスを通常の飼料を与える健常群として含める。食物および水摂取量ならびに体重を、すべての動物について初回投薬の前日(第0日)ならびに投薬の第14、28、42および56日に試験する。総コレステロール、LDL-c、HDL-c、トリグリセリドを、すべての動物について初回投薬の前日(第0日)および投薬の第56日に試験する。すべての動物を屠殺し、組織学分析のために大動脈、心臓、肝臓、および脂肪を秤量し、回収する。

【0253】

(8) 心不全処置の試験

心不全に対するベルベリン塩の有効性を、アドリアマイシンにより誘導した拡張型心筋症のラットモデルで評価する。アドリアマイシンを雄Wistarラットに2mg/Kg/3日の用量で5回と、次いで2mg/Kg/7日の用量で5回腹腔内注射して、心不全モデルを確立する。媒体モデル群には0.9%食塩水を同じ方法を用いて注射する。ラットを、通常湿度で通常温度(22±4)に維持したポリカーボネートケージに3匹/群で入れ、12/12時間の明暗サイクルに曝露し、通常の飼料を与える。第10週の終わりに、4匹のラットを無作為に取り出して、経胸壁心エコーにより心機能および電子顕微鏡により心筋の形態を評価する。左心室拡張末期径(LVEDD)および左心室収縮末期径(LVESD)、左心室駆出率(EF)および左心室内径短縮率(FS)のパラメーターは、拡張型心筋症タイプの心不全が確立されていることを示す。

10

【0254】

ラットを秤量し、以下のそれぞれ6匹の群に無作為化する：対照群、合計8週間の処置中、1日1回胃内経管栄養による低、中および高用量のベルベリン塩。また、6匹の媒体モデルラットを健常群として含める。食物および水摂取量ならびに体重を、すべての動物について初回投薬の前日(第0日)ならびに投薬の第14、28、42および56日に試験する。左心室拡張末期径(LVEDD)および左心室収縮末期径(LVESD)、左心室駆出率(EF)および左心室内径短縮率(FS)のパラメーターを第56日に試験する。試験後、すべての動物を屠殺し、組織学分析のために心臓、肝臓および腎臓を秤量し、回収する。

【0255】

(9) 神経変性疾患処置の試験

20

パーキンソン病に対するベルベリン塩の有効性を、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)により誘導したC57/BL6マウスで評価する。マウスを、通常湿度で通常温度(22±4)に維持したポリカーボネートケージに3匹/群で入れ、12/12時間の明暗サイクルに曝露し、通常の飼料を与える。8週齢のマウスにMPTPを20mg/kg/日の用量で連続7日間腹腔内注射し、その一方で同量の食塩水を媒体モデルラットに同じ方法で注射する。マウスを秤量し、以下のそれぞれ6匹の群に無作為化する：対照群、合計8週間の処置中、1日1回胃内経管栄養による低、中および高用量のベルベリン塩。また、6匹の媒体モデルラットを健常群として含める。MPTPの注射は、黒質におけるドーパミン作動性ニューロン死および線条体における線維損失を誘導し、これは梁歩行試験により評価して、運動のバランスおよび協調の障害をもたらす。これに対し、ベルベリンによる処置は、ドーパミン作動性ニューロンの損傷を防止することにより、運動のバランスおよび協調を増強する。ベルベリンによる処置は、海馬におけるアポトーシスを阻害することにより、短期記憶も改善する。

30

【0256】

本明細書および添付の特許請求の範囲において、文脈が明らかにそうではないと示さないかぎり、単数形「a」、「an」、および「the」は複数の言及を含む。

【0257】

特に記載がないかぎり、本明細書において用いられるすべての技術および科学用語は、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または等価の任意の方法および材料も、本開示の実施または試験において用い得るが、好ましい方法および材料をここで記載する。本明細書において示す方法は、開示する特定の順序に加えて、論理的に可能な任意の順序で実施してもよい。

40

【0258】

参照による組み込み

特許、特許出願、特許公報、雑誌、書籍、論文、ウェブコンテンツなどの他の文書の参照および引用が、本開示においてなされている。すべてのそのような文書は、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。参照により本明細書に組み入れられると言われているが、既存の定義、言明、または本明細書において明白に示される他の開示材料と矛盾する、任意の材料、またはその一部は、その組み入れられた材料と本開示材料との間に矛盾が生じない程度に組み入れられるにすぎない。矛盾がある場

50

合、その矛盾は好ましい開示として本開示を支持して解決されることになる。

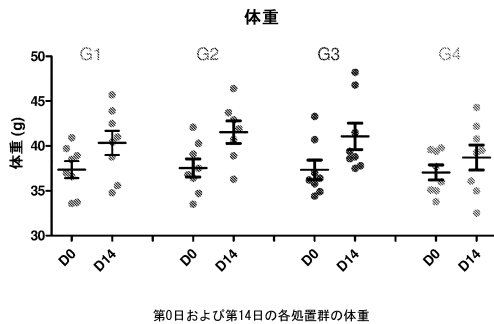
【 0 2 5 9 】

等価物

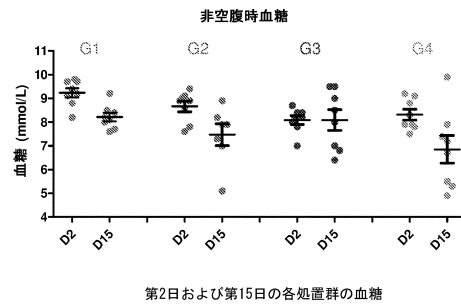
本明細書に開示する代表例は、本発明の例示を助けることが意図され、本発明の範囲を限定することが意図されることはなく、そのように解釈されるべきでもない。事実、本明細書において示し、記載するものに加えて、本発明の様々な改変およびその多くのさらなる態様は、当業者であれば、実施例ならびに本明細書において引用する科学および特許文献への言及を含む、本文書の全内容から明らかになるであろう。実施例は、その様々な態様およびその等価物において本発明の実施に適合させ得る、重要な追加の情報、例示および指標を含む。

10

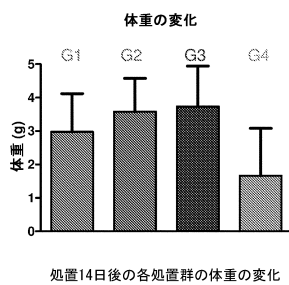
【 図 1 】



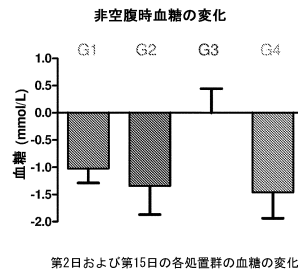
【 図 3 】



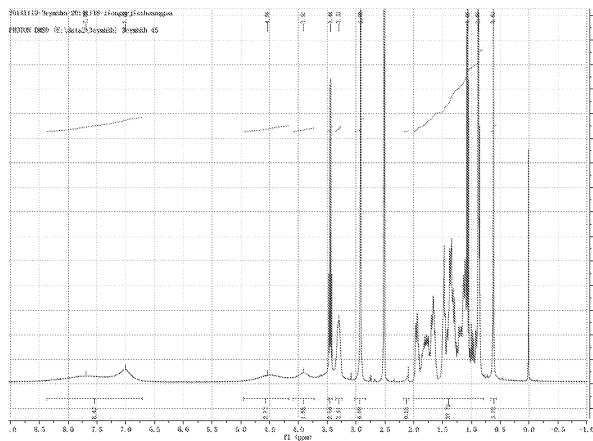
【 図 2 】



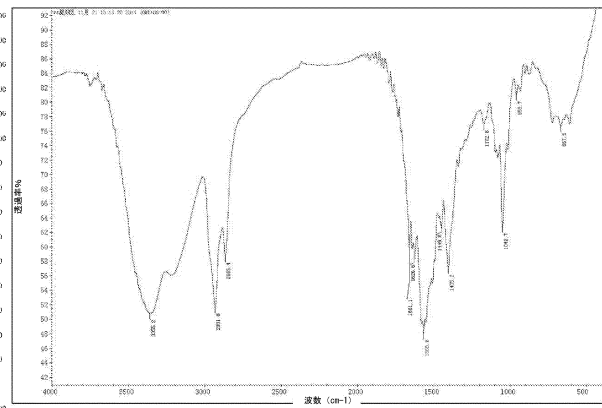
【 図 4 】



【図 5】

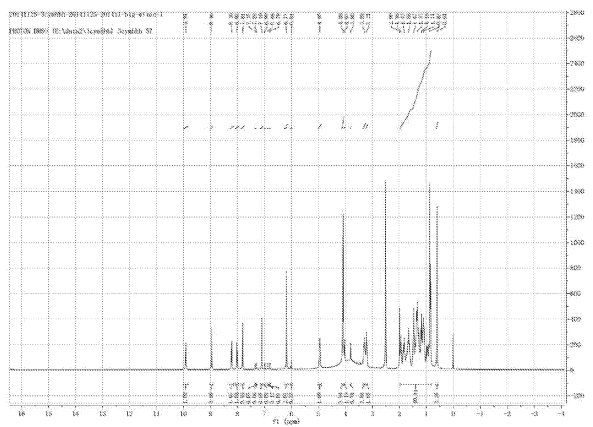
DMSO-D6中のウルソデオキシコール酸メトホルミンの¹H NMR

【図 6】

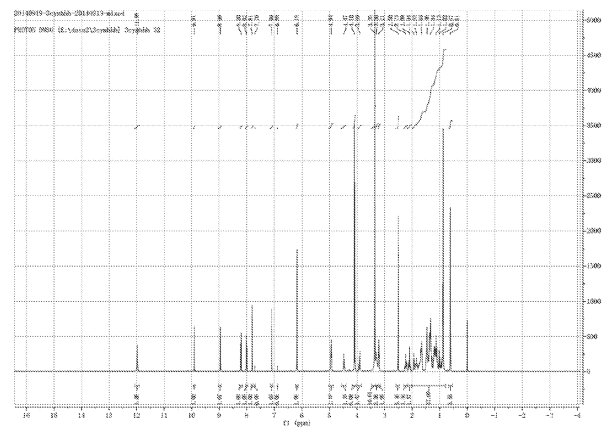


ウルソデオキシコール酸メトホルミンのIRスペクトル

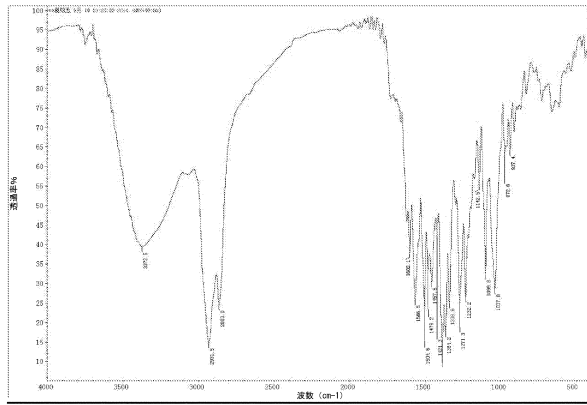
【図 7】

ウルソデオキシコール酸ベルベリン（精製した生成物）の¹H NMR

【図 8】

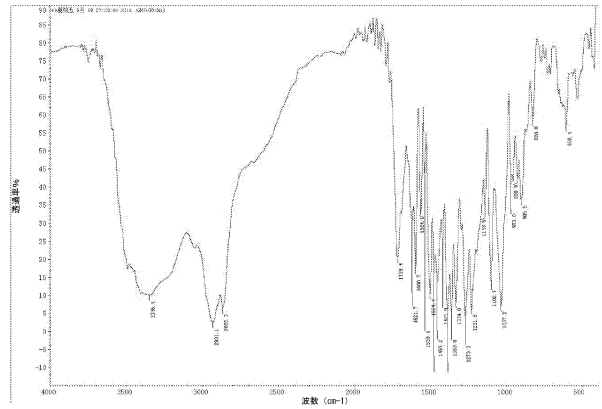
DMSO-D6中の塩酸ベルベリン（1.0当量）およびウルソデオキシコール酸（1.0当量）の混合物の¹H NMR

【図 9】



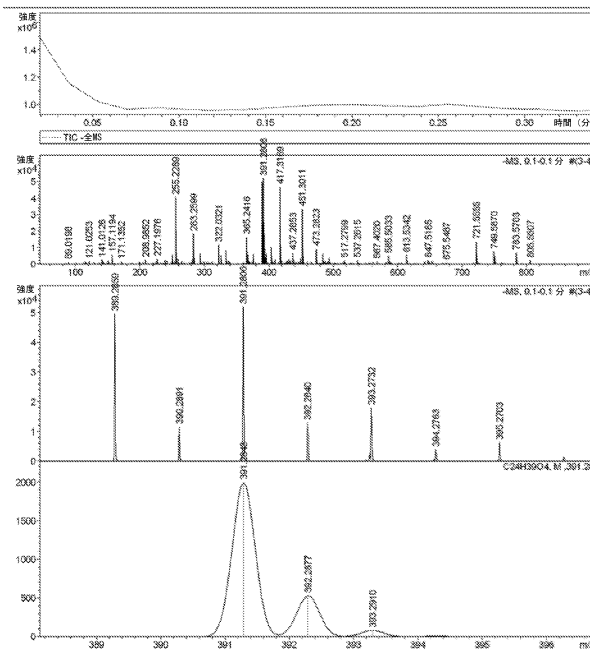
ウルソデオキシコール酸ベルベリン（粗生成物）のIRスペクトル。
約 1721cm^{-1} のウルソデオキシコール酸のカルボニル伸縮振動バンド $\text{C}=\text{O}$ は、
ウルソデオキシコール酸ベルベリンのIRスペクトルでは消失した。

【図 10】



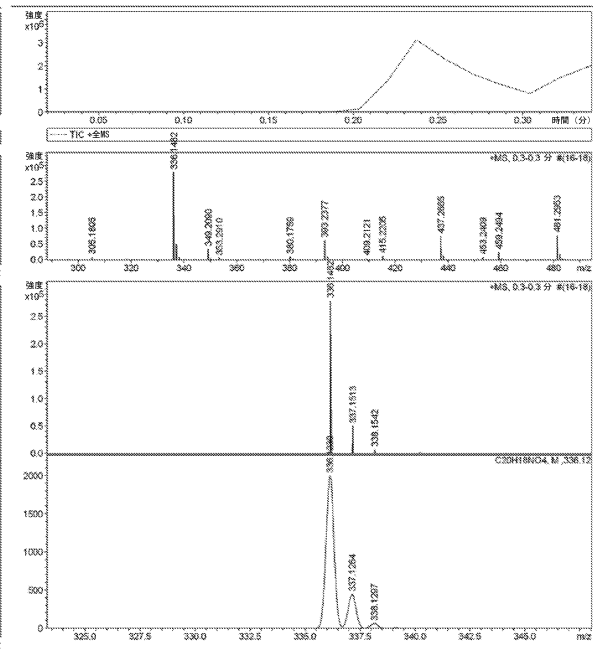
塩酸ベルベリン（1.0当量）およびウルソデオキシコール酸（1.0当量）の混合物のIRスペクトル。
ウルソデオキシコール酸のカルボニル伸縮振動バンド $\text{C}=\text{O}$ は約 1719cm^{-1} に見られる。

【図 11】



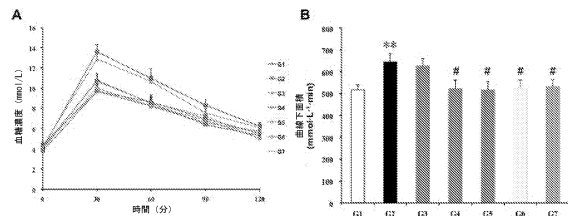
ウルソデオキシコール酸ベルベリンの質量分析：ネガティブMSモードで、
UDCAの分子質量「 $\text{M}-\text{H}$ 」 391.28 が特定された。

【図 12】



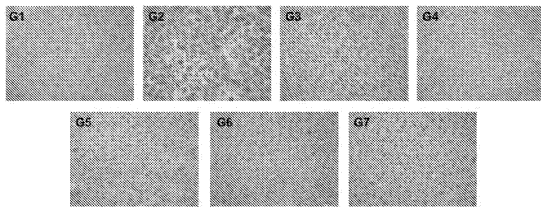
ウルソデオキシコール酸ベルベリンの質量分析：ポジティブMSモードで、
BBR'の分子質量 336.14 が特定された。

【図 13】



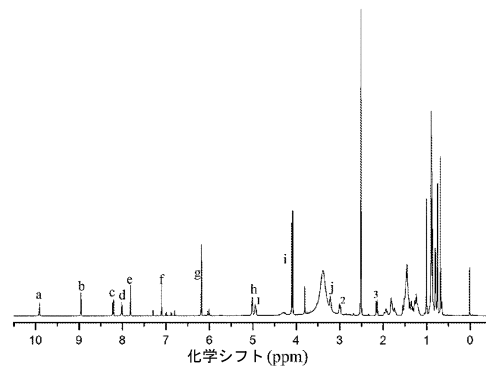
(A) 経口グルコース負荷試験 (OGTT) 中の血漿グルコース濃度および
(B) OGTTグルコース曲線下面積。データは平均±S.E.M (n=7~13) で表す。
**p<0.01 G2対G1。#p<0.05 G4、G5、G6、またはG7対G2。

【図 14】



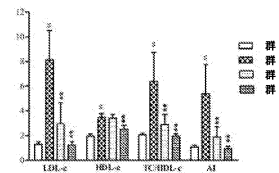
様々な群 (n=7~13) における肝サルタンIII染色の画像。

【図 15】



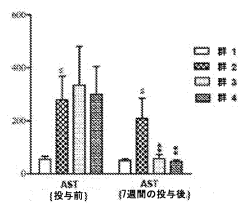
ベルベリンウルソール酸塩の¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆)

【図 16】



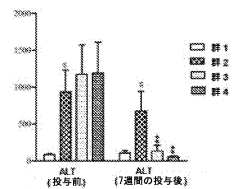
高脂血症ハムスターの血清LDL-cレベル、血清HDL-cレベル、
TC/HDL-cおよびAIIに対するBUDCAの効果

【図 17】



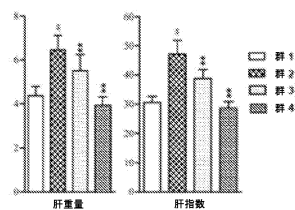
高脂血症ハムスターの血清ASTレベルに対するBUDCAの効果

【図 18】



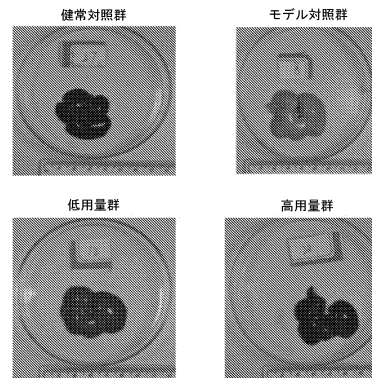
高脂血症ハムスターの血清ALTレベルに対するBUDCAの効果

【図 19】



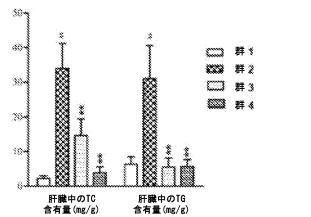
高脂血症ハムスターの肝重量および肝指数に対するBUDCAの効果

【図 20】



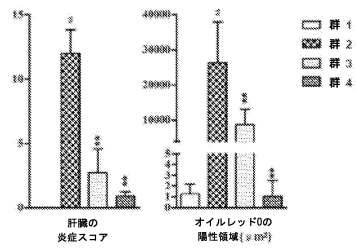
肝組織中の脂質沈着の総合的観察

【図 21】



高脂血症ハムスターの肝臓中のTCおよびTG含有量に対するBUDCAの効果

【図 22】



炎症スコアおよびオイルレッドOの陽性領域に対するBUDCAの効果

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 C 53/136 (2006.01) C 0 7 C 53/136

(31)優先権主張番号 62/030,147

(32)優先日 平成26年7月29日(2014.7.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/128,077

(32)優先日 平成27年3月4日(2015.3.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 リュー リーピン

中華人民共和國 5 1 8 0 5 7 カントン シンセン ナンシャン ノース オブ ハイ - テク
パーク ランシャン ロード ナンバー 2 1 スイート 0 7 0 2

合議体

審判長 前田 佳与子

審判官 鳥居 福代

審判官 穴吹 智子

(56)参考文献 特表2012-520866(JP,A)

国際公開第2014/037373(WO,A1)

国際公開第2013/054307(WO,A2)

特開昭48-028616(JP,A)

中国特許出願公開第102702190(CN,A)

特開2013-148589(JP,A)

特表2013-518924(JP,A)

特開2010-246578(JP,A)

Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal
Chemistry, 2009年, Vol. 24, No. 5, p. 1061-1066

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-33/44, C07D455/00-455/08, C07C53/136

C A p l u s / M E D L I N E / R E G I S T R Y / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T p l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)