

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-508368
(P2005-508368A)

(43) 公表日 平成17年3月31日(2005.3.31)

(51) Int.C1.⁷

A61K 31/56
A61P 9/00
A61P 9/10
A61P 25/00
A61P 25/28

F 1

A 61 K 31/56
A 61 P 9/00
A 61 P 9/10
A 61 P 9/10 1 O 1
A 61 P 25/00

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6
4 C 0 9 1

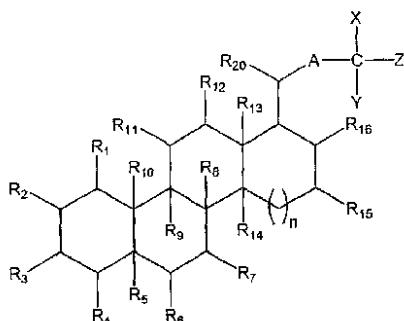
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-541772 (P2003-541772)	(71) 出願人	503287546 ザ エニバーシティー オブ シカゴ THE UNIVERSITY OF C HICAGO アメリカ合衆国 60637 イリノイ州 シカゴ サウス エリス アベニュー 5640 スイート 405
(86) (22) 出願日	平成14年11月8日 (2002.11.8)	(74) 代理人	100068755 弁理士 恩田 博宣
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月10日 (2004.5.10)	(74) 代理人	100105957 弁理士 恩田 誠
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/035900	(72) 発明者	リヤオ、シュツン アメリカ合衆国 60637 イリノイ州 シカゴ サウス ウッドローン アベニ ュー 5632
(87) 國際公開番号	W02003/039480		
(87) 國際公開日	平成15年5月15日 (2003.5.15)		
(31) 優先権主張番号	60/348,020		
(32) 優先日	平成13年11月8日 (2001.11.8)		
(33) 優先権主張國	米国(US)		

(54) 【発明の名称】高コレステロール濃度に関連した疾患の治療方法

(57) 【要約】

治療の必要のある患者に式(I)の化合物を投与することを含む、高コレステロールに関連した障害の治療方法。たとえば、高コレステロール疾患を治療する際など、肝臓X活性化剤が必要とされる患者の障害を治療するための方法、キット、併用、および組成物も開示される。



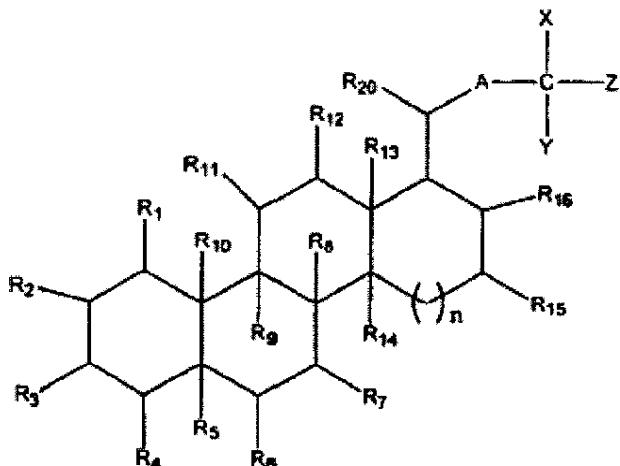
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療の必要のある患者の、高血清コレステロールに関連した障害を治療する方法であって、

前記患者に、式(Ⅰ)の化合物、その塩、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形、プロドラッグ、もしくは誘導体を投与することを備え、

【化 1】



10

20

式(Ⅰ)において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{20} は、それぞれ独立に、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシル、オキソ、スルホン酸、または $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-SO_2-O-$ 、 $-SO_3-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-NR'$ 、もしくは $-NR'-CO-$ によって1箇所または複数の位置が任意選択で置換されているアルキルであり、

R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 、および R_{14} は、それぞれ独立に、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、またはアミノであり、 n は、0、1、または2であり、

A は、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、

X 、 Y 、および Z は、それぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-N(OR')R''$ 、または $-N(SR')R''$ であり、あるいは X と Y が一緒にになって、 $=O$ 、 $=S$ 、または $=NR'$ であり、

R' および R'' は、それぞれ独立に、水素、アルキル、またはハロアルキルである、前記方法。

【請求項 2】

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、および R_{16} がそれぞれ独立に水素であり、 R_{10} 、 R_{13} 、および R_{20} がそれぞれ独立にアルキルであり、 n が0であり、 A がアルキレンである請求項1に記載の方法。

40

【請求項 3】

R_5 が水素であり、 R_3 および R_6 が、それぞれ独立にヒドロキシである請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

R_5 が水素であり、 R_3 および R_6 が、それぞれ独立にヒドロキシである請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

R_5 が水素であり、 R_3 および R_6 が、それぞれ独立にヒドロキシである請求項1に記載の方法。

50

【請求項 6】

R_5 が 水素であり、 R_3 および R_6 が、それぞれ独立に ヒドロキシである請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

X 、 Y 、および Z が、それぞれ独立にアルキル、ハロアルキル、-OR'、または-SR' である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、および R_{16} が水素であり、 R_{10} 、 R_{13} 、および R_{20} がアルキルであり、 n が 0 であり、 A がアルキレンである請求項 7 に記載の方法。 10

【請求項 9】

R_5 が水素であり、 R_3 および R_6 がヒドロキシである請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

R_5 が 水素であり、 R_3 および R_6 が ヒドロキシである請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

R_5 が水素であり、 R_3 および R_6 がヒドロキシである請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

R_5 が 水素であり、 R_3 および R_6 が ヒドロキシである請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

X と Y が一緒になって、=O または =S であり、 Z が -OR'、-SR'、-N(R')₂ 、-N(O(R'))R' 、または -N(S(R'))R' である請求項 7 に記載の方法。 20

【請求項 14】

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、および R_{16} が水素であり、 R_{10} 、 R_{13} 、および R_{20} がアルキルであり、 n が 0 であり、 A がアルキレンである請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

R_5 が水素であり、 R_3 および R_6 がヒドロキシである請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

R_5 が 水素であり、 R_3 および R_6 が ヒドロキシである請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

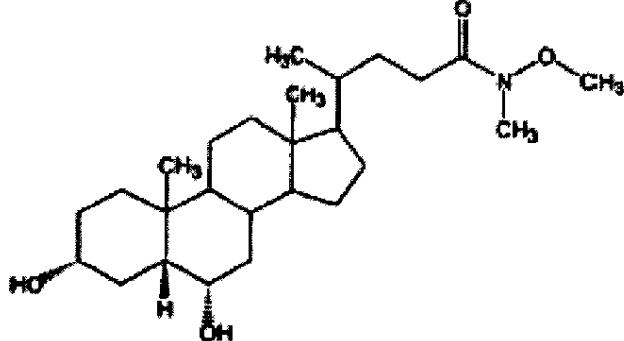
R_5 が水素であり、 R_3 および R_6 がヒドロキシである請求項 13 に記載の方法。 30

【請求項 18】

R_5 が 水素であり、 R_3 および R_6 が ヒドロキシである請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記化合物が

【化 2】

40

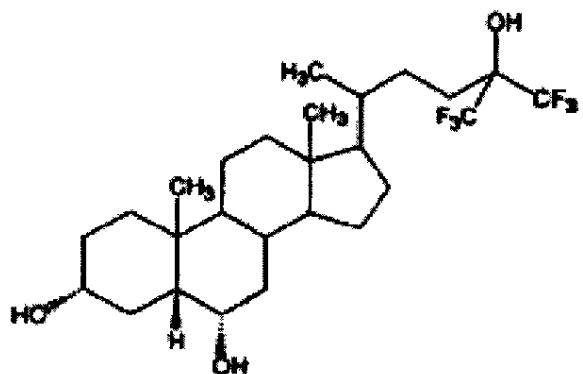
である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

前記化合物が

50

【化3】



10

である請求項1に記載の方法。

【請求項21】

前記障害が血管障害または神経変性障害である請求項1に記載の方法。

【請求項22】

前記障害がアテローム性動脈硬化症、老人性認知障害、または痴呆である請求項21に記載の方法。

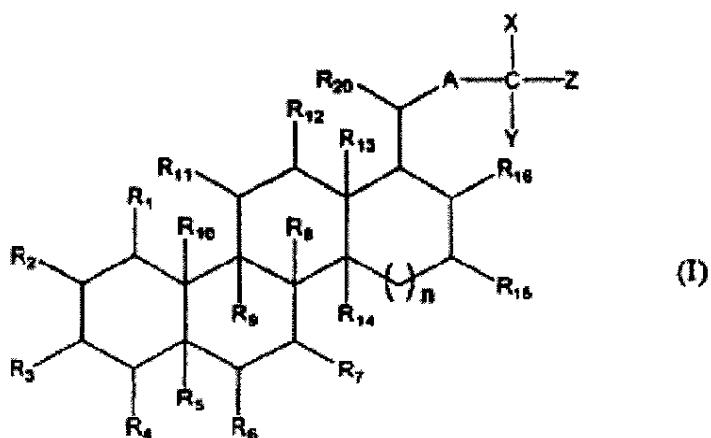
【請求項23】

前記障害がアルツハイマー病である請求項21に記載の方法。

20

【請求項24】

【化4】



30

式(I)において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆、およびR₂₀は、それぞれ独立に、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシリ、オキソ、スルホン酸、または-NH-、-N(アルキル)-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-SO₂-、-SO₂-O-、-SO₃-O-、-CO-、-CO-O-、-O-CO-、-CO-NR'-、もしくは-NR'-CO-によって1箇所または複数の位置が任意選択で置換されているアルキルであり、

R₈、R₉、R₁₀、R₁₃、およびR₁₄は、それぞれ独立に、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、またはアミノであり、nは、0、1、または2であり、

Aは、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、

X、Y、およびZは、それぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、-OR'、-SR'、-NR'R''、-N(OR')R''、または-N(SR')R''であり、あるいはXとYが一緒になって、=O、=S、または=NR'であり、

R'およびR''は、それぞれ独立に、水素、アルキル、またはハロアルキルである、式(

40

50

I) の化合物またはその塩、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形、プロドラッグ、もしくは誘導体。

【請求項 25】

R₅ が 水素であり、R₃ および R₆ が ヒドロキシであり、n が 0 であり、A がアルキレンである請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

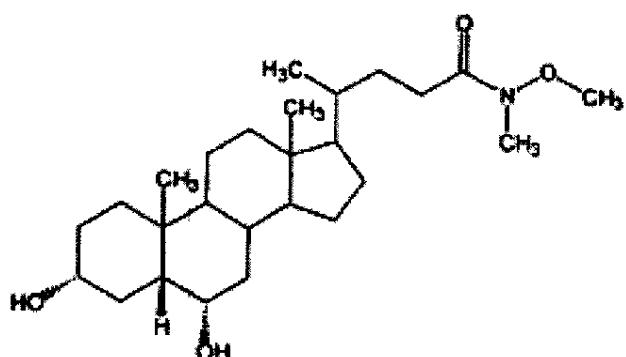
X、Y、およびZが、アルキル、ハロアルキル、-OR'、または-SR'であり、あるいはXとYが一緒になって、=O または =S であり、Zが、-OR'、-SR'、-NR''R''、-N(OR')R''、または-N(SR')R''である請求項 24 に記載の化合物。

10

【請求項 27】

前記化合物が

【化 5】



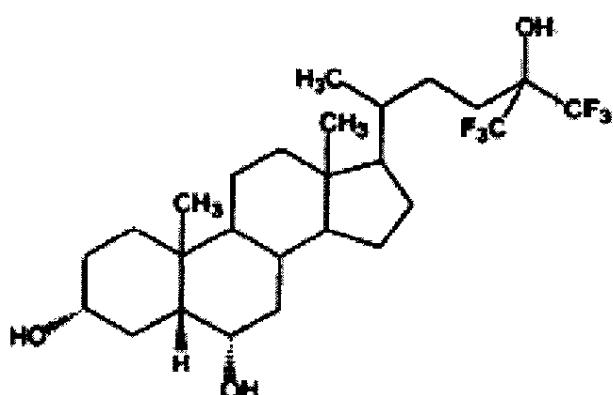
20

である請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 28】

前記化合物が

【化 6】



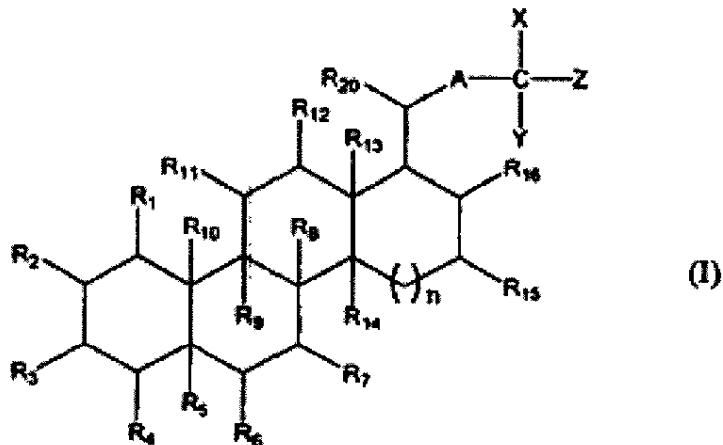
30

である請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 29】

40

【化7】



10

式(I)において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆、R₂₀は、それぞれ独立に、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシリ、オキソ、スルホン酸、または-NH-、-N(アルキル)-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-SO₂-、-SO₂O-、-SO₃O-、-CO-、-CO-O-、-O-CO-、-CO-NR'-、もしくは-NR'-CO-によって1箇所または複数の位置が任意選択で置換されているアルキルであり、

R₈、R₉、R₁₀、R₁₃、およびR₁₄は、それぞれ独立に、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、またはアミノであり、nは、0、1、または2であり、

Aは、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、

X、Y、およびZは、それぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、-OR'、-SR'、-NR'R''、-N(OR')R''、または-N(SR')R''であり、あるいはXとYが一緒になって、=O、=S、または=NR'であり、

R'およびR''は、それぞれ独立に、水素、アルキル、またはハロアルキルである、式(I)の化合物、またはその塩、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形、プロドラッグ、もしくは誘導体から選択される治療有効量の化合物を含む薬剤組成物。

【請求項30】

R₅が水素であり、R₃およびR₆がヒドロキシであり、nが0であり、Aがアルキレンである請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

X、Y、およびZが、アルキル、ハロアルキル、-OR'、または-SR'であり、あるいはXとYが一緒になって、=Oまたは=Sであり、Zが、-OR'、-SR'、-NR'R''、-N(OR')R''、または-N(SR')R''である請求項29に記載の組成物。

【請求項32】

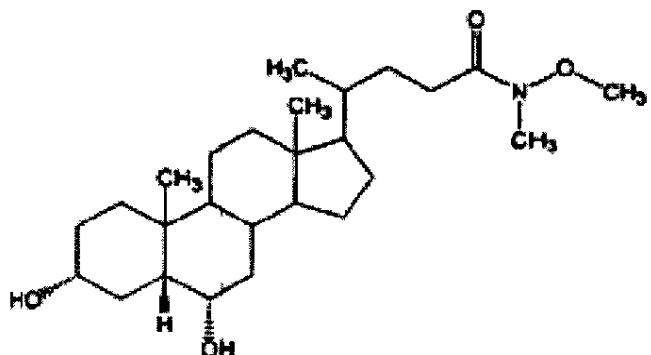
前記化合物が

20

30

40

【化8】



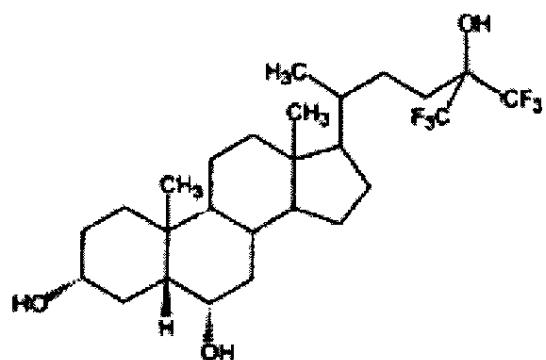
10

である請求項29に記載の組成物。

【請求項33】

前記化合物が

【化9】



20

である請求項29に記載の組成物。

【請求項34】

前記組成物が剤形である請求項29に記載の組成物。

30

【請求項35】

前記剤形が、錠剤、軟ゼラチンカプセル、硬ゼラチンカプセル、懸濁性錠剤、発泡性錠剤、粉末、発泡性粉末、チュアブル錠、溶液、懸濁液、乳濁液、クリーム、ゲル、パッチ、および座剤からなる群から選択される請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

前記剤形が錠剤である請求項34に記載の組成物。

【請求項37】

前記剤形が軟ゼラチンカプセルである請求項34に記載の組成物。

40

【請求項38】

前記剤形が硬ゼラチンカプセルである請求項34に記載の組成物。

【請求項39】

前記剤形が懸濁製錠剤である請求項34に記載の組成物。

【請求項40】

前記剤形が発泡性錠剤である請求項34に記載の組成物。

【請求項41】

前記剤形が粉末である請求項34に記載の組成物。

【請求項42】

前記剤形が発泡性粉末である請求項34に記載の組成物。

【請求項43】

50

前記剤形がチュアブル錠である請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記剤形が溶液である請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記剤形が懸濁液である請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記剤形が乳濁液である請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記剤形がクリームである請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記剤形がゲルである請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記剤形がパッチである請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記剤形が座剤である請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

製薬的に許容される賦形剤をさらに含む請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記製薬的に許容される賦形剤が、結合剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、滑沢剤、湿潤剤、希釈剤、粘着防止剤、流動促進剤、または、製薬的適合性のある担体を含む請求項 5 1 に記載の組成物。

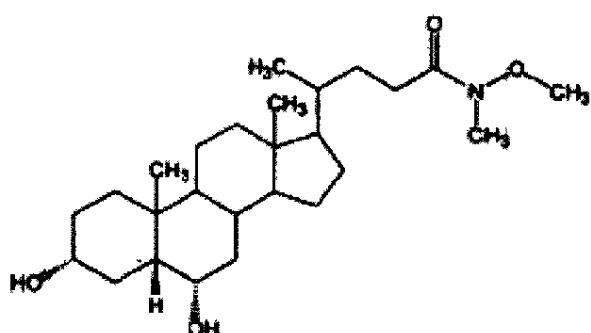
【請求項 5 3】

患者の肝臓 X 受容体 を活性化する方法であって、請求項 2 4 の化合物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 5 4】

前記化合物が

【化 1 0】



30

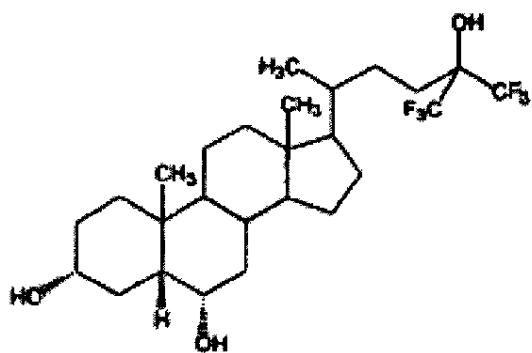
である請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記化合物が

40

【化11】



10

である請求項53に記載の方法。

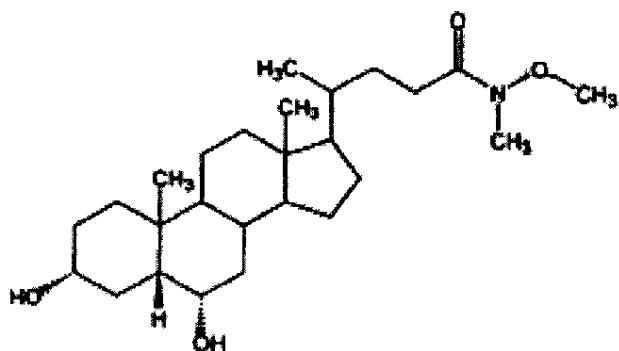
【請求項56】

患者の肝臓X受容体を活性化する方法であって、その活性が前記患者に有意な毒性副作用をもたらさない請求項24の化合物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項57】

前記化合物が

【化12】



20

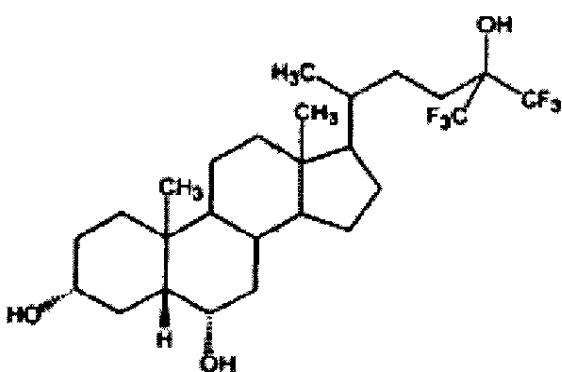
である請求項56に記載の方法。

30

【請求項58】

前記化合物が

【化13】



40

である請求項56に記載の方法。

【請求項59】

患者の高血清コレステロールに関連した疾患または障害を治療するために使用する請求項56に記載の方法。

【請求項60】

50

前記疾患または障害が血管障害または神経変性障害である請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記肝臓 X 受容体 が選択的に活性化される請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 6 2】

肝臓 X 受容体 作動薬による治療が必要とされる疾患または障害の治療方法であって、その治療を必要とする患者に請求項 2 9 の化合物を経口投与することを含む治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、肝臓 X 受容体作動薬を含む薬剤組成物、治療の必要のある患者にその薬剤組成物を投与することを含む治療方法、その組成物の製造方法、疾患の治療におけるその組成物の使用、その組成物の他の治療薬剤との併用、ならびにその組成物を含むキットに関する。 10

【背景技術】

【0 0 0 2】

本明細書に記載の研究は、米国国立衛生研究所（N I H）の許可による援助を受けている（A T - 0 0 8 5 0 およびC A - 5 8 0 7 3）。米国政府は本発明の一定の権利を有する。 。

【0 0 0 3】

高コレステロールが虚血性心疾患やアテローム性動脈硬化症等の血管障害と関連していることはよく知られている。たとえば、Essays of an Information Scientist、1986年、第9巻、282～292ページ；および「Cholesterol」、Microsoft（登録商標）Encarta（登録商標）Encyclopedia 2000を参照されたい。重度になった老人性の認知障害や痴呆（たとえば、アルツハイマー病）等のある種の神経変性疾患の原因が、高まつたコレステロール濃度にあると考えられることもわかっている。たとえば、スパークスら（Spark et al.）のMicrosc. Res. Tech.、2000年、第50巻、287～290ページを参照されたい。 20

【0 0 0 4】

コレステロール濃度は、肝臓 X 受容体 や肝臓 X 受容体（URとも呼ばれる）等の肝臓 X 受容体（LXR）によって下向き調節され得る。肝臓 X 受容体は、脂質代謝に関与する遺伝子、たとえばアポリポタンパク質E（apoE）やATP結合力セット輸送体A1（ABC A1）の協調的な調節を通じてコレステロールの流出を調節する。たとえば、ラフィットら（Laffitte, B. A. et al.）のProc. Natl. Acad. Sci. USA、2001年、第98巻(2)、507～512ページ；コールら（Cole, G. M. et al.）のMicrosc. Res. Tech.、2000年、第50巻、316～324ページ；およびオラムら（Oram J. F. et al.）のJournal of Lipid Research、2001年、第42巻、1173～1179ページを参照されたい。したがって、肝臓 X 受容体リガンドは、高コレステロールに関連した疾患を治療するための効力のある薬物候補である。 30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 5】

本発明は、患者の高血清コレステロールに関連した障害もしくは疾患、またはそれに随伴する症状を治療し、その発生を予防し、またはその危険を低減するための方法、キット、併用、および組成物を対象とする。 40

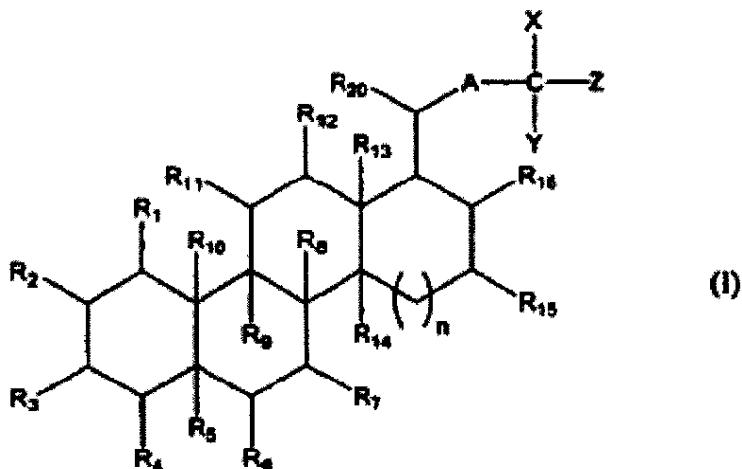
【課題を解決するための手段】

【0 0 0 6】

本発明の一態様は、その必要のある患者に、式（I）の化合物を投与することを含む、高コレステロールに関連した障害を治療する方法に関する。 50

【 0 0 0 7 】

【 化 1 4 】



10

式(I)において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{20} は、それぞれ独立に、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシリ、オキソ、スルホン酸、または $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-SO_2-O-$ 、 $-SO_3-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-NR'$ 、もしくは $-NR'-CO-$ が任意選択で挿入されたアルキルであり、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 、および R_{14} は、それぞれ独立に、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、またはアミノであり、 n は、0、1、または2であり、 A は、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、 X 、 Y 、および Z は、それぞれ独立に、アルキル、ハロアルキル、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-N(OR')R''$ 、または $-N(SR')R''$ であり、あるいは X と Y が一緒になって、 $=O$ 、 $=S$ 、または $=NR'$ であり、 R' および R'' は、それぞれ独立に、水素、アルキル、またはハロアルキルである。尚、式(I)に示す炭素原子は、別段の規定がない限り水素で飽和している。

20

30

30

40

40

50

【 0 0 0 8 】

用語「アルキル」、（アルコキシにあるような）接頭辞「*al k*」、および（ヒドロキシアルキルにあるような）接尾辞「-アルキル」は、直鎖（たとえば、ブチル）または分枝した（たとえば、イソブチル） C_{1-8} 炭化水素鎖を指す。アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレンは、それぞれ、2価の C_{1-8} アルキル（たとえば、エチレン）、 C_{1-8} アルケン、および C_{1-8} アルキン基を指す。別段の規定がない限り、ここで使用する科学技術用語はすべて、当業者によって一般に理解されているものと同じ意味である。

【 0 0 0 9 】

式(I)を参照すると、本発明の方法を実施すべく使用される化合物のサブセットには、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} がそれぞれ独立に水素であり、 R_{10} 、 R_{13} 、および R_{20} がそれぞれ独立にアルキル（たとえば、メチル、エチル、ブチル、またはイソブチル）であり、 n が0であり、 A がアルキレンであるもの、 R_5 が水素（たとえば、水素）であり、 R_3 および R_6 がそれぞれ独立にヒドロキシ（たとえば、ヒドロキシ）であるもの、 X 、 Y 、および Z が、それぞれ独立に、アルキル（たとえば、メチル、プロピル、またはヘキシリ）、ハロアルキル（たとえば、トリフルオロメチル、または3-クロロプロピル）、 $-OR'$ （たとえば、ヒドロキシまたはメチオシ（methyoc））、または $-SR'$ であるもの、ならびに X と Y が一緒になって、 $=O$ または $=S$ であり、 Z が $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R''$ （たとえば、

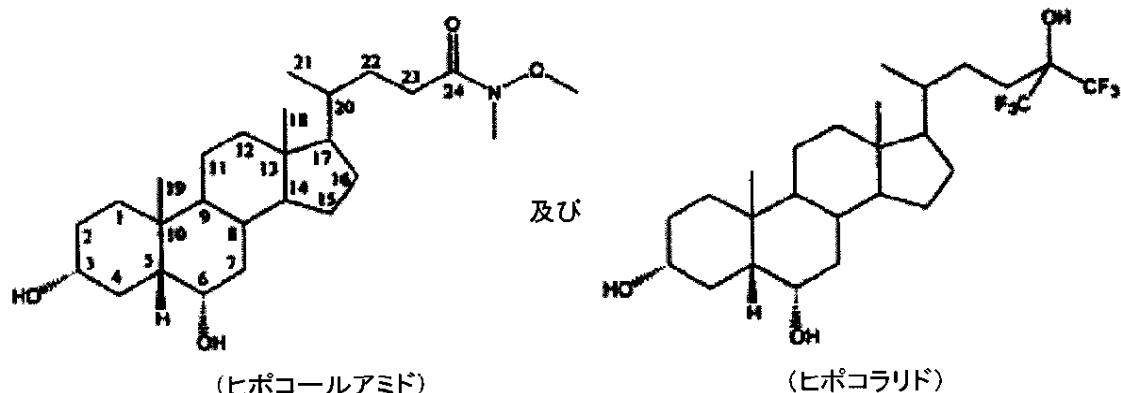
エチルメチルアミノ)、-N(OR')R''(たとえば、メトキシメチルアミノ)、または-N(SR')R''であるものが含まれる。

【0010】

本発明の方法を実施するのに使用可能な2種の化合物、ヒポコールアミド(hypocholeamide)(炭素原子に番号を振った)およびヒポコラリド(hypocholesterolide)を以下に示す。

【0011】

【化15】



10

20

本発明の化合物には、製薬的に許容されるその塩、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形、プロドラッグ、または誘導体も含まれる。こうした塩は、たとえば、化合物中の正の電荷をもつ置換基(たとえば、アミノ)とアニオンとで形成され得る。適切なアニオンには、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、および酢酸塩が含まれるがこれだけに限らない。同様に、化合物中の負の電荷をもつ置換基(たとえば、カルボキシラート)は、カチオンと塩を形成し得る。適切なカチオンには、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオン等のアンモニウムカチオンが含まれるがこれだけに限らない。プロドラッグの例には、エステル、および患者への投与後に上述の化合物を供給することが可能な他の製薬的に許容される誘導体が含まれる。

30

【0012】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細を以下に説明する。本発明の他の特徴、目的、および利点は、その説明および特許請求の範囲から明白となろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明は、その必要のある患者に本発明の組成物を投与することを含む、肝臓X受容体作動薬による治療が必要な状態または障害を治療する方法を対象とする。

40

本発明の別の態様は、患者の高血清コレステロールに関連した障害を治療するための薬剤組成物に関する。その組成物は、有効量の式(I)の化合物と、製薬的に許容される担体とを含む。前記の障害の1つの治療で使用される薬品の製造に式(I)の化合物を使用することも本発明の範囲内である。こうした状態の治療は、患者に本発明の化合物または組成物を治療有効量投与することによって実現される。

【0014】

本発明の一実施形態では、本発明の方法、キット、併用、および組成物によって治療可能な障害は、血管障害または神経変性障害、たとえば、動脈硬化症、老人性認知障害、および/または痴呆(たとえば、アルツハイマー病)である。

【0015】

50

本発明の方法、キット、併用、および組成物を実用するのに使用可能な化合物は、出発材料として適切なステロイドを使用し、当技術分野でよく知られている方法に従って合成することが可能である。実例を挙げれば、そのようなステロイドは、C-20 (R_2) が結合している炭素、上記の式 (I) またはヒポコールアミドの構造を参照のこと) の位置に置換基をもっており、これを、X、Y、およびZ (これも式 (I) に示す) によって規定される部分を含むように改変することが可能である。ステロイドの例には、コール酸、デヒドロコール酸、デオキシコール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸、ヒオコール酸、ヒオデオキシコール酸、およびコラン酸が含まれる。これらは、市販品であってもよく、たとえばローダラ (Roda et al.) の *F. Lipid Res.*, 1994年、第35巻：2268～2279ページ；またはローダラ (Roda et al.) の *Dig. Diss. Sci.*., 1987年、第34巻：245～355等の文献に記載の方法に従って合成してもよい。
10

【0016】

C-20 の位置にアミド含有置換基を有する (すなわち、X と Y が一緒になって = O であり、Z がアミンである) 化合物は、C-20 の位置にカルボキシル含有置換基を有するステロイドと、アミノ含有化合物 (ジメチルアミン、アニリン、グリシン、フェニルアラニンなど) とを反応させて調製することが可能である。同様に、C-20 の位置にエステル含有置換基を有する (すなわち、X と Y が一緒になって = O であり、Z がアルコキシである) 化合物は、C-20 の位置にカルボキシル含有置換基を有するステロイドと、ヒドロキシル含有化合物 (エタノールやイソプロパノールなど) とを反応させて調製することが可能である。アミドまたはエステルを生成させるこの反応は、適切などんな溶媒中で行つてもよい。この反応を水溶液中で行う場合、*in vitro* または *in vivo* スクリーニング・アッセイに向けてステロイド生成物を単離する必要がないかもしれない。
20

【0017】

C-20 の位置にカルボニル含有置換基を有する (すなわち、X と Y が一緒になって = O である) 化合物は、たとえば、水素化硫黄と反応させてチオカルボニル含有化合物 (すなわち、X と Y が一緒になって = S である) に変換することも、あるいは、ヒドラジンと反応させてイミノ含有化合物 (すなわち、X と Y が一緒になって = NR である) に変換することも可能である。たとえば、ジャンセンら (Janssen et al.) (編)、*Organosulfur Chemistry*、 Wiley社 (Wiley) : 米国ニューヨーク、1967年、219～240ページ；およびパタイラ (Patai et al.) (編)、*The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*、Wiley社 : 米国ニューヨーク、1970年、64～83ページおよび465～504ページを参照されたい。
30

【0018】

必要に応じて、当技術分野でよく知られている方法によって、C-20 以外の位置の置換基をさらに導入してもよい。たとえば、C-3 の位置にあるヒドロキシル置換基は、酢酸等の酸と反応させてエステル置換基に変換することが可能である。

【0019】

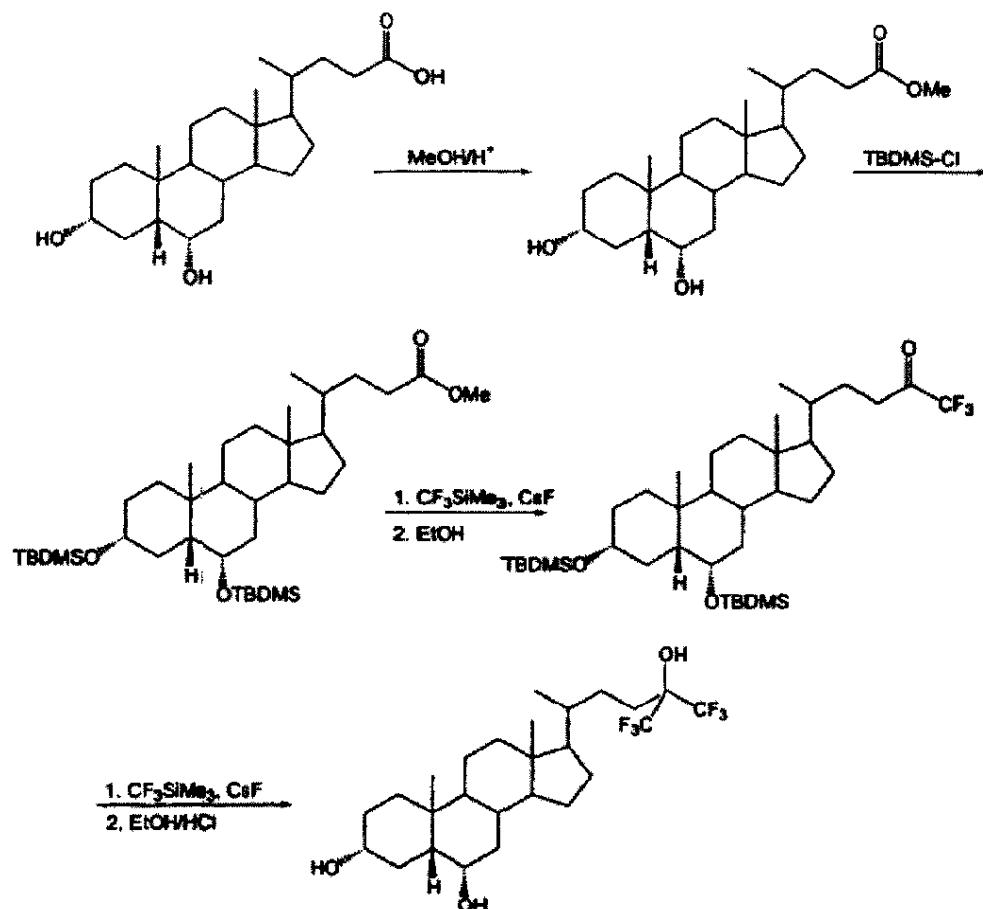
この反応は、単純であるので、容易に自動化することが可能である。生成物の単離および定量化は、薄層クロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動法、または他の分析および調製手順によって行うことが可能である。
40

【0020】

C-20 置換基中にカルボニル、チオカルボニル、またはイミノ基を含まない化合物も、当技術分野でよく知られている方法によって調製することが可能である。たとえば、3,6,24-トリヒドロキシ-5-24,24-ジ(トリフルオロメチル)-コラン (すなわち、ヒポコラリド) を、次のスキームに従って調製することが可能である。

【0021】

【化16】



上記スキームで示すように、まず、酸の存在下で 3 , 6 - ジヒドロキシ - 5 - 24 - コラン酸をメタノールと反応させて、そのメチルエステルを得る。その後、このエステルを 3 および 6 ヒドロキシリル基を保護すべく処理し、次いでケトンに変換する。その後、このケトンをトリフルオロメチルで置換されたアルコールに変換する。最後に、このアルコールを脱保護して、ヒポコラリドを得る。

【0022】

別の実施形態では、本発明の化合物は、高コレステロール血症患者において全体としての脂質低下作用を有する。特定の理論に拘泥するものでないが、式 I の化合物は、独特な薬物動態プロフィールを示すこと、たとえば、一実施形態では、式 I の化合物が、患者の血清トリグリセリド濃度をあまり上昇させないものの、同時に血清 LDL コレステロール濃度を低下させることが考えられ、したがって、本発明の化合物は、新規なクラスのコレステロール管理用治療薬となる。

【0023】

本発明の一実施形態では、化合物は、肝臓 X 受容体 を活性化させる（つまり、肝臓 X 受容体 作動薬）。本発明の別の実施形態では、化合物は、肝臓 X 受容体 よりも肝臓 X 受容体 を選択的に活性化させる（つまり、選択的肝臓 X 受容体 作動薬）。一実施形態では、本発明の化合物は、肝臓 X 受容体 対肝臓 X 受容体 の選択性比が少なくとも 2 であり、別の実施形態では、選択性比が少なくとも 25 であり、別の実施形態では、選択性比が少なくとも 50 であり、別の実施形態では、選択性比が少なくとも 100 であり、別の実施形態では、選択性比が少なくとも 1,000 である。本明細書では、用語肝臓 X 受容体 作動薬は、この用語が用いられる文脈に別段の指示がない限り、肝臓 X 受容体 作動薬と選択的肝臓 X 受容体 作動薬の両方を含む。

【0024】

実例を挙げれば、肝臓 X 受容体 の作動薬は、血管障害または神経変性障害を治療し、そ

の発生を予防し、またはその危険を低減する際に使用されて、様々な機序によって肝臓 X 受容体 活性を活性化し得る。例として、本明細書に記載の方法で使用する肝臓 X 受容体 作動薬は、リガンド等の受容体に結合することによって直接に受容体を活性化し得る。特定の理論に拘泥するものではないが、肝臓 X 受容体 選択的活性化因子を使用することは、血清トリグリセリド濃度を上昇させることなく、血清または肝臓中の H D L コレステロールレベルを上昇させ、かつ / または L D L コレステロールレベルを低下させることが可能であるという点で有利となり得る。

【 0 0 2 5 】

in vitro アッセイを実施すると、そうして得た化合物が、肝臓 X 受容体の作用物質となり、apo E の量を増加させ、それによってコレステロールレベルを低下させ、高コレステロールに関連した障害を治療する効力があるかどうか予備的にスクリーニングすることが可能である。たとえば、腎臓細胞に、(ヒト c - f o s 最小プロモーターを含む)ルシフェラーゼ・レポーター遺伝子および肝臓 X 受容体を形質移入する。形質移入を施した細胞を試験する化合物と共にインキュベートした後、ルシフェラーゼの活性を測定して、レポーター遺伝子のトランス活性化度を決定する。

【 0 0 2 6 】

予備的な in vitro アッセイで効力を示す化合物は、動物研究において、やはり当技術分野でよく知られている方法によってさらに評価することが可能である。たとえば、化合物をマウスに経口投与することが可能である。化合物の効力は、処置マウスの様々な組織中のコレステロールレベルを未処置マウスのものと比較して決定することが可能である。ソンら (Song et al.) の Steroids 2001 年、第 66 卷、673 ~ 681 ページ。

【 0 0 2 7 】

用語「治療する」または「治療」とは、本明細書では、患者の高血清コレステロールに関連した疾患または障害に伴う障害または疾患のどんな治療をも指し、その障害または疾患の素因があるかもしれないが、まだその障害または疾患に罹っていると診断されていない患者においてその障害または疾患が生じないようにすること；その障害または疾患を抑制すること、たとえば、その障害または疾患になるのを阻止すること；その障害または疾患を軽減すること、たとえば、その障害または疾患を後退させること；あるいは、その疾患または障害によって引き起こされた状態を軽減する、たとえば、その疾患または障害の症状を止めることができがこれだけに限らない。

【 0 0 2 8 】

患者の高血清コレステロールに関連した疾患または障害に関して、用語「予防する」または「予防」とは、何にもなっていない場合、疾患または障害にならないことを意味し、あるいは、すでにその障害または疾患になっている場合、別の障害または疾患にならないことを意味する。

【 0 0 2 9 】

語句「コレステロールの血清濃度が高い」または「高血清コレステロール」とは、本明細書では、患者のコレステロールの血清濃度が、一般に、通常健康または正常であると判定されているレベルを上回り、また高血清コレステロールに伴う疾患または障害の発生をもたらし、またはもたらし得ることを指す。健常値は、種によって、さらに患者によっても様々であり、年齢特異的であるが、しかし、たとえば、当分野の技術者ならば、各患者向けの健常値を判定することができよう。コレステロールの健常値は、数多くの科学、医学系刊行物を参照して算出することが可能である。一般に、コレステロールは、患者において血漿総コレステロール、L D L コレステロール、およびH D L コレステロールとして測定される。実例を挙げれば、成人では、高血清コレステロールは、一般に、血漿総コレステロールが約 5 . 2 ミリモル / L (200 mg / d L) 超、かつ / または L D L コレステロールが約 3 . 3 6 ミリモル / L (130 mg / d L) 超であるとみなされる。別の実施形態では、成人における高血清コレステロールは、一般に、血漿総コレステロールが約 5 . 2 ~ 約 6 . 1 8 ミリモル / L (200 ~ 239 mg / d L) 超、かつ / または L D L C

10

20

30

40

50

レステロールが約3.36～約4.11ミリモル/L(130～159mg/dL)超であるとみなされる。さらに別の実施形態では、成人における高血清コレステロールは、一般に、血漿総コレステロールが約6.21ミリモル/L(240mg/dL)超、かつ/またはLDLコレステロールが約4.14ミリモル/L(160mg/dL)超であるとみなされる。

【0030】

高コレステロールに関連した疾患を治療すべく投与する前に、有効量の効果的な化合物に製薬的に許容される担体を配合して、薬剤組成物を生成することが可能である。「有効量」または「薬理的有効量」とは、治療する患者に治療効果を付与するのに必要な化合物の量を指す。動物とヒトの投与量(体表面1平方メートルあたりミリグラム数ベースの)の相互関係が、フレイリックら(Freireich et al.)のCancer Chemother. Rep. 1966年、第50巻、219ページに記載されている。体表面積は、患者の身長および体重からおおよそ決定することが可能である。たとえば、Scientific Tables、ガイギーファーマシューティカルズ社、米国ニューヨーク州アードレイ(Ardley)、1970年、537ページを参照されたい。当分野の技術者ならばわかるように、有効量も、投与経路、賦形剤の使用、および任意選択の他の治療処置との併用に応じて様々となる。

【0031】

活性成分の毒性および治療効力は、たとえば、LD50(集団の50%に致死的な用量)およびED50(集団の50%に治療効果のある用量)を決定する標準の製薬上の手順によって決定することが可能である。毒性作用と治療効果の用量比を治療指数とし、これを比LD50/ED50として示すことが可能である。大きな治療指数を示す化合物が好ましい。毒性の副作用を示す化合物を使用してもよいが、影響を受けていない細胞に対する潜在的な損傷を最小限に抑え、それによって副作用を低減するために、その化合物を患部組織の部位に向ける送達系を設計すべく注意を払うべきである。

【0032】

本発明の方法、キット、併用、および薬剤組成物中に含まれるのは、記載した化合物の異性体の形および互変異性体、ならびに製薬的に許容されるその塩である。例示的な製薬的に許容される塩は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシリ酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲニン(algenic)酸、b-ヒドロキシ酪酸、ガラクトル酸、およびカラクツロン酸から調製される。

【0033】

用語「プロドラッグ」とは、体内で代謝過程によって変換された結果として薬理作用(活性治療薬剤)がもたらされる薬物または化合物を指す。プロドラッグは、一般に、患者に投与され、その後吸収された後に、代謝過程等のいくつかの過程を経て、活性型、またはより活性のある化学種に変換される薬物前駆体であるとみなされる。その変換過程からの他の産物は、体によって容易に処分される。プロドラッグ上には、一般に、プロドラッグをより不活性にし、かつ/またはその薬物に溶解性もしくは他の何らかの特性を与える化学基が存在する。この化学基がプロドラッグから切断されると、より活性のある薬物が生成する。プロドラッグは、可逆的な薬物誘導体として設計し、部位特異的な組織への薬物輸送を強化するための改質剤として利用してもよい。現在までのところ、プロドラッグの設計は、治療用化合物の水への有効溶解度を増大させて、水を主な溶媒とする領域に向けるようにするものであった。たとえば、フェドラックら(Fedorak, et al.)のAm. J. Physiol., 第269巻: G210～218ページ(1995年)は、デキサメタゾン- -D-グルクロニドを記載している。マクロードら(McLoed

10

20

30

40

50

, et al.) の Gastroenterol.、第 106 巻 : 405 ~ 413 ページ (1994 年) は、デキサメタゾン - スクシナート - デキストランを記載している。ホッカウスら (Hochhaus, et al.) の Biomed. Chrom.、第 6 巻 : 283 ~ 286 ページ (1992 年) は、デキサメタゾン - 21 - スルホ安息香酸ナトリウムおよびデキサメタゾン - 21 - イソニコチナートを記載している。さらに、ジェイ・ラーセン (J. Larsen) およびエイチ・バンガード (H. Bunggaard) [Int. J. Pharmaceutics、第 37 巻、87 ページ (1987 年)] は、潜在的なプロドラッグ誘導体としての N - アシルスルホンアミドの評価を記載している。ジェイ・ラーセンら (J. Larsen et al.) [Int. J. Pharmacaceutics、第 47 巻、103 ページ (1988 年)] は、潜在的なプロドラッグ誘導体としての N - メチルスルホンアミドの評価を記載している。プロドラッグは、たとえば、シンクラら (Sinkula et al.) の J. Pharm. Sci.、第 64 巻 : 181 ~ 210 ページ (1975 年) にも記載されている。
10

【0034】

用語「誘導体」は、類似構造の別の化合物から、1 個の原子、分子、または基の別のものによる置換によって生成した化合物を指す。たとえば、化合物の水素原子をアルキル、アシル、アミノなどによって置換して、その化合物の誘導体が生成してもよい。

【0035】

「血漿濃度」とは、血漿または血清中の物質の濃度を指す。

「薬物吸収」または「吸收」とは、薬物が投与部位から全身の循環、たとえば患者の血流に向かう移動過程を指す。
20

【0036】

「生物学的利用能」とは、活性部分 (薬物または代謝産物) が全身循環に吸収され、体の薬物作用部位で利用可能になる程度を指す。

「代謝」とは、体内での薬物の化学変化の過程を指す。

【0037】

「薬力学」とは、作用部位で薬物濃度に関連した生体応答が認められるかどうかを決定する要素を指す。

「薬物動態学」とは、作用部位において適切な濃度の薬物が到達し、維持されるかどうかを判定する要素である。
30

【0038】

「半減期」とは、血清薬物濃度または体内量をその最大濃度の 50 % に減少させるのに要する時間を指す。

この開示では、用語「約」の使用は、「およそ」を意味し、実例を挙げれば、用語「約」は、引用した範囲外の投与量でも有効で安全であり得ることを示し、そうした投与量も本願特許請求の範囲に含まれる。

【0039】

用語「測定可能な血清濃度」とは、投与後に血流に吸収された治療薬剤の血清濃度 (通常、血清 1 ml、1 dl、または 1 lあたりの治療薬剤の mg、μg、または ng を測定する) を意味する。
40

【0040】

用語「製薬的に許容される」は、本明細書では形容詞として用いられて、修飾された名詞が薬剤製品中での使用に適切であることを意味する。製薬的に許容されるカチオンには、金属イオンおよび有機イオンが含まれる。より好ましい金属イオンには、適切なアルカリ金属 (Ia 族) 塩、アルカリ土類金属 (IIa 族) 塩、および他の生理的に許容される金属イオンが含まれるがこれだけに限らない。実例となるイオンには、その通常の原子価のアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛が含まれる。好ましい有機イオンには、プロトン化された第 3 級アミンおよび第 4 級アンモニウムカチオンが含まれ、一部には、トリメチルアミン、ジエチルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチ
50

レンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、およびプロカインが含まれる。例示的な製薬的に許容される酸には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、ギ酸、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸、クエン酸、イソクエン酸、コハク酸、乳酸、グルコン酸、グルクロロン酸、ビルビン酸、オキサロ酢酸、フマル酸、プロピオン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸などが含まれるがこれらに限定されない。

【0041】

本発明の組成物は、通常、薬剤組成物の形で投与される。本発明の組成物は、経口、直腸、経皮、非経口（たとえば、皮下、筋肉内、静脈内、髄内、および皮内の注射または注入法による投与）、鼻腔内（たとえば、経鼻胃管）、経粘膜（transmucosal）¹⁰、植込み、吸入スプレー、経膣、局所、および頬側（たとえば、舌下）が含まれるがこれだけに限らない適切などんな経路によって投与してもよい。こうした製剤は、常法どおりに、緩衝剤、保存剤、浸透促進剤、適合性のある担体、および他の治療用成分を含有していてよい。

【0042】

本発明は、本発明の組成物を製薬的に許容される担体または賦形剤と共に含有する薬剤組成物を使用する方法も含む。本明細書では、用語「製薬的に許容される担体」または「製薬的に許容される賦形剤」には、あらゆるすべての溶媒、懸濁媒質、コーティング、抗菌剤、抗真菌剤、等張化剤、および吸収遅延剤などが含まれる。摂取される物質へのこのような媒質および薬剤の使用は、当技術分野でよく知られている。従来型の媒質または薬剤は、この組成物と適合性がある限り、その使用を企図する。補足活性成分をこの組成物に組み入れてもよい。²⁰

【0043】

本発明の組成物の作製に際しては、組成物を、製薬的に許容される賦形剤と混合し、賦形剤によって希釈するか、またはカプセル、サシェ、紙、または他の容器の形でよい担体に封入することが可能である。本発明の組成物を作製するのに使用可能な担体材料は、製薬において一般に使用される賦形剤のいずれかであり、活性薬物との適合性および所望の剤形の放出プロフィール特性に基づいて選択すべきである。実例を挙げれば、活性薬品を除く薬剤用賦形剤は、例として以下のものから選択される。

(a) アカシア、アルギン酸及びその塩、セルロース誘導体、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、ポリエチレングリコール、ゴム、多糖体の酸、ベントナイト、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体、クロスポビドン、ポビドン、ポリメタクリラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、化デンプン、エチルセルロース、トラガカント、デキストリン、微結晶性セルロース、スクロース、グルコース等の結合剤。³⁰

(b) デンプン、化トウモロコシデンプン、化デンプン、セルロース、架橋カルボキシメチルセルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロースナトリウム、カルシウム、アルギン酸ナトリウム複合体、粘土、アルギン酸塩、ゴム、デンブングリコール酸ナトリウム等の崩壊剤、ならびに錠剤の製剤に使用されるあらゆる崩壊剤。⁴⁰

(c) ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、2塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート（dextrose）、デキストラン、デンプン、化デンプン、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコール等の充填剤。

(d) ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポラキソマー（polaxomer）、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、Pluronics（商標）系（BASF）等の界面活性剤。⁵⁰

(e) クエン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、グルタル酸、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム等の可溶化剤。

(f) 抗酸化剤、緩衝剤、酸類等の安定剤も利用可能である。

(g) ステアリン酸マグネシウム、水酸化カルシウム、タルク、ステアリルフマル酸ナトリウム、水素添加植物油、ステアリン酸、グリセリルベハペート(glyceryl behenate)、マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、ワックス、ステアロウェット(stearowet)、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、DL-ロイシン、ポリエチレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤。

(h) オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム等の潤滑剤。

(i) ラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、微結晶性セルロース、2塩基性リン酸カルシウム、スクロース系希釈剤、製菓用粉糖、1塩基性硫酸カルシウム1水和物、硫酸カルシウム2水和物、乳酸カルシウム2水和物、デキストレート、イノシトール、水素添加固形シリアル、アミロース、粉末セルロース、炭酸カルシウム、グリシン、ベントナイト等の希釈剤。

(j) タルク、トウモロコシデンプン、DL-ロイシン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム等の粘着防止剤または流動促進剤(glycidant)。

(k) アカシア、ゼラチン、コロイドニ酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼインナトリウム、ダイズレシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、乳酸ステアリン酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、化デンプンなどを含む、製薬的に適合性のある担体。

【0044】

加えて、薬物製剤は、たとえば、フーバー、ジョン・イー(Hoover, John E.)の「Remington's The Science and Practice of Pharmacy」(2000年)で議論されている。薬物製剤についての別の議論は、リバーマン、エイチ・エー(Lieberman, H. A.)およびラクマン(Lachman, L.)共著、「Pharmaceutical Dosage Forms」、マーセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、1980年に出ていている。

【0045】

本発明は、ヒトの治療に有用であるほか、家畜動物、爬虫類、鳥類；哺乳動物やげっ歯類などを含む新種動物および飼育動物を含めた他の対象にも有用である。哺乳動物には、靈長類、たとえばサルやキツネザル；ウマ、イヌ、ブタ、またはネコが含まれる。げっ歯類には、ラット、マウス、リス、またはモルモットが含まれる。

【0046】

本発明の薬剤組成物は、肝臓X受容体 作動薬の投与が必要とされる場合に有用である。本発明の組成物は、動脈硬化症、高血清コレステロール、老人性の認知障害および／もしくは痴呆(たとえば、アルツハイマー病)等の血管障害または神経変性障害の治療に特に有効であることが判明した。

【0047】

血管障害または神経変性障害に関連した障害を治療するために、本発明の組成物は、本発明の化合物が5ng～約1000mg、または約100ng～約600mg、または約1mg～約500mg、または約20mg～約400mgとなる用量を提供するように使用することが可能である。用量は、1日1～約4回、または治療効果を引き出すだけの1日あたりの回数で投与することが可能である。実例を挙げれば、本発明の組成物の投与単位は、通常、本発明の化合物をたとえば約5ng、50ng、100ng、500ng、1

10

20

30

40

50

mg、10 mg、20 mg、40 mg、80 mg、100 mg、125 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、または1000 mg含有していてよい。剤形は、指定された投与量に達するように用いられる所望の投与頻度に合うように選択することが可能である。投与する組成物単位剤形の量およびその状態または障害の治療向けの投与計画は、患者の年齢、体重、性別、および医学的状態、その状態もしくは障害の重症度、投与経路、および投与頻度を含む様々な要因に応じて変わり、周知のように、幅広く変化し得る。

【0048】

本発明の一実施形態では、患者に治療有効量の組成物を投与する。すなわち、患者血清中において、本発明の化合物の治療有効量がある期間実現されて、所望の治療効果が引き出される量で組成物を投与する。実例を挙げれば、絶食中の成人（一般に少なくとも10時間の絶食）において、組成物を投与すると、組成物を投与して約5分後から、患者血清中における本発明の化合物が治療有効量に到達する。本発明の別の実施形態では、患者血清中における本発明の化合物の治療有効量が、患者に組成物を投与したときから約10分後に実現される。本発明の別の実施形態では、患者血清中における本発明の化合物の治療有効量が、患者に組成物を投与したときから約20分後に実現される。本発明のさらに別の実施形態では、患者血清中における本発明の化合物の治療有効量が、患者に組成物を投与したときから約30分後に実現される。本発明のさらに別の実施形態では、患者血清中における本発明の化合物の治療有効量が、患者に組成物を投与したときから約40分後に実現される。本発明の一実施形態では、患者血清中における本発明の化合物の治療有効量が、患者に組成物を投与したときから約20分後～約12時間後に実現される。本発明の別の実施形態では、患者血清中における本発明の化合物の治療有効量が、患者に組成物を投与したときから約20分後～約6時間後に実現される。本発明のまた別の実施形態では、患者血清中における本発明の化合物の治療有効量が、患者に組成物を投与したときから約20分後～約2時間後に実現される。さらに、本発明のまた別の実施形態では、患者血清中における本発明の化合物の治療有効量が、患者に組成物を投与したときから約40分後～約2時間後に実現される。30

【0049】

本発明の一実施形態では、本発明の化合物は、血清濃度が本発明の化合物の半極量となるのに適する用量で投与する。実例を挙げれば、本発明の組成物を投与した後の患者において、約0.01～約1000 nM、または約0.1～約750 nM、または約1～約500 nM、または約20～約1000 nM、または約100～約500 nM、または約200～約400 nMの血清濃度を実現する。本発明が企図する組成物は、投与後約5分間～約24時間の間隔の間、本発明の化合物の投薬として治療効果をもたらし、所望であれば、1日1回または1日2回の投与が可能になる。本発明の一実施形態では、組成物は、患者に組成物を投与した後約10、20、30、または40分目に、患者の平均血清濃度が、少なくとも約1 μg / ml、または少なくとも約5 μg / ml、または少なくとも約10 μg / ml、または少なくとも約500 μg / ml、少なくとも約1000 μg / mlという本発明の化合物の半極量となるのに適する用量で投与する。40

【0050】

治療効果を引き出すのに必要な治療薬剤の量は、たとえば、薬剤の血清への吸収率、薬剤の生物学的利用能、肝臓X受容体を調節する効力に基づいて経験的に決定することが可能である。しかし、本発明の治療薬剤の、ある特定の患者向けの特別な用量レベルは、使用する特定の化合物の活性、患者の年齢、体重、全身の健康、性別、および食事（たとえば、患者が絶食状態にあるか、または摂食状態にあるかを含む）、投与時間、排出率、薬物の併用、治療する特定の障害の重症度、および投与形態を含む様々な要因に応じて変わる

10

20

30

40

50

ことが理解されよう。治療投与量は、一般に、滴定を行って、安全性および効力を最大限に利用することが可能である。通常、最初は *in vitro* および / または *in vivo* 試験からの投与量 - 効果の関係が、患者への投与に適する用量についての有用なガイダンスとなり得る。本発明による、消化管の障害または疾患の治療向けの有効投与量に関しては、一般に、動物モデルでの研究をガイダンスに利用することが可能である。治療プロトコルに関しては、投与すべき投与量が、投与する特定の薬剤、投与経路、特定の患者の状態などを含むいくつかの要因に応じて変わることを認識すべきである。一般に、*in vitro* で有効であることが判明した濃度に見合った血清濃度を、治療効果を引き出すのに有効な期間実現するのに有効な量の化合物の投与が望ましくなる。したがって、化合物に、たとえば、半最大有効量の 200 nM で *in vitro* 活性があることが判明した場合では、*in vivo* でほぼ半最大有効量である 200 nM の濃度を、所望の治療効果、たとえば、肝臓 X 受容体の作動薬となること、高コレステロールに関連した障害の治療、動脈硬化症の治療、老人性認知障害の治療、痴呆の治療、アルツハイマー病の治療、および当分野の技術者によって適切な尺度として選択された他の指標を引き出す期間供給するのに有効な量の薬物の投与が望ましくなる。これらパラメーターの決定は、当分野の技量の範囲内で十分である。これら考慮すべき問題は、当技術分野でよく知られており、標準の教本に記載されている。

10

20

30

40

50

【0051】

患者に送達される本発明の化合物の有効量を測定、決定するために、標準のアッセイ法を使用して、本発明の化合物の血清濃度を測定することが可能である。

本発明が企図する組成物は、患者への投与後約 30 分間目～約 24 時間目の間隔の間治療効果をもたらす。一実施形態では、組成物は、約 30 分でそのような治療効果をもたらす。別の実施形態では、組成物が約 24 時間にわたり治療効果をもたらすので、1 日 1 回の投与が可能になる。

【0052】

別の態様では、本発明は、その必要のある患者に 1 種以上の本発明の組成物を経口投与することを含む、肝臓 X 受容体による治療が必要とされる状態または障害の治療方法を対象とする。一実施形態では、その状態または障害は、血管障害または神経変性障害である。

【0053】

この方法、キット、および組成物は、この障害に関連した症状および合併症を治療、予防、または最小化するために一般に投与される、たとえば、アタチン（たとえば、ロバスタチン）、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、抗不整脈薬、抗コレステロール剤 (anti cholesteremic)、利尿剤、ドーパミン受容体作動薬、ドーパミン受容体拮抗薬、または血管拡張剤など、血管障害または神経変性障害を治療または予防するのに必要とされる別の薬剤と併用してもよい（「併用療法」）。こうした薬物は、その使用にある種の不都合が伴う。このような薬物のあるものは、前述の状態の治療に完全には有効でなく、かつ / または精神錯乱、便秘、下痢等の有害な副作用をもたらす。しかし、本発明と共に使用すると、すなわち、併用療法にすると、すべてではないとしても多くのこれらの望ましくない副作用を低減または消失させることが可能である。これら薬物の副作用プロフィールの低減は、一般に、たとえば、併用投与によって治療効果を実現するのに必要な投与量が縮小されるためであると考えられる。

【0054】

語句「併用療法」は、本発明の組成物を、患者の血管障害または神経変性障害を治療または予防するのに必要とされる別の薬剤と共に、これらの治療薬剤の相互作用から得られる血管障害または神経変性障害の治療に有益な効果を目論んだ特別な治療投与計画の一部として投与することを含む。併用の有益な効果には、治療薬剤を併用した結果として生じる薬物動態学的または薬力学的な相互作用が含まれるがこれだけに限らない。これらの治療薬剤の併用投与は、通常、定められた期間（通常、選択した組合せに応じて、ほぼ同時、数分間、数時間、数日間、数週間、数ヶ月間、または数年間）で実施する。「併用療法」

は、一般に、別個の単独療法投与計画の一部である2種以上の治療薬剤の投与が、偶然かつ自由裁量によって本発明の組合せになったものを含まないものとする。「併用療法」は、2種以上の治療薬剤の連続投与、すなわち、各治療薬剤を異なる時期に投与するものに加え、2種以上の治療薬剤または少なくとも2種の治療薬剤のほぼ同時の投与を含むものとする。ほぼ同時の投与は、たとえば、患者に各治療薬剤を定率で含む单一の錠剤もしくはカプセル剤を投与すること、または各治療薬剤の単一のカプセル剤もしくは錠剤を並行して投与することによって実現することが可能である。各治療薬剤の連続投与またはほぼ同時の投与は、適切などんな経路によって行っててもよい。本発明の組成物は、経口投与または経鼻胃管投与が可能であり、併用する他方の治療薬剤は、それだけに限らないが、経口経路、経皮経路、静脈内経路、筋肉内経路を含む、その特定の薬剤に適する任意の経路によって投与してもよく、または粘膜組織を通して直接に吸収させて投与してもよい。たとえば、本発明の組成物を経口または経鼻胃管投与し、さらに併用する治療薬剤を経口投与することも経皮投与することも可能である。治療薬剤を投与する順序は、厳密には重大でない。「併用療法」は、上述の治療薬剤の投与に、それに限らないがたとえば鎮痛薬等の他の生体活性成分、またそれに限らないが手術等の他の非薬物療法をさらに組み合わせたものも含み得る。

10

20

30

40

【0055】

併用療法を構成する治療化合物は、併用型剤形としても、ほぼ同時に投与するようにした別個の剤形にしてもよい。併用療法を構成する治療化合物は、2段階投与を要する投与計画によって、投与するどちらかの治療化合物と共に連続的に投与してもよい。したがって、投与計画は、別個の活性薬剤を時間間隔をあいて投与する治療化合物の連続的投与を要することもある。多数回投与の段階間の時間は、治療化合物の効力、溶解度、生物学的利用能、血漿半減期、動力学プロフィールなど、各治療化合物の特性、ならびに食物消化による影響や患者の年齢および状態に応じて、たとえば、数分間から数時間、さらに数日間の範囲でよい。標的分子濃度の概日変化が、最適な投与間隔を決定することもある。併用療法の治療化合物は、同時投与、ほぼ同時の投与、または連続投与のいずれにせよ、一方の治療化合物を経口経路によって、さらに、別の治療化合物を経口経路、経皮経路、静脈内経路、筋肉内経路、またはたとえば粘膜組織を通す直接の吸収によって投与する投与計画を使用するものでよい。併用療法の治療化合物を別々または一緒に経口、吸入スプレー、直腸、局所、頸側（たとえば、舌下）投与するにせよ、非経口（たとえば、皮下、筋肉内、静脈内、および皮内の注射または注入法）投与するにせよ、その治療化合物はそれぞれ、製薬的に許容される賦形剤、希釈剤、または他の製剤成分からなる適切な製剤中に含まれることになる。

30

40

【0056】

経口投与については、薬剤組成物は、所望の量の肝臓X受容体 作動薬を含有し、たとえば、錠剤、硬もしくは軟カプセル剤、ロゼンジ、カシェ剤、分散性粉末、顆粒剤、懸濁液、エリキシル、もしくは液体の形、または経口投与に適合させた他の任意の形態にしてよい。実例を挙げれば、このような薬剤組成物は、予め決められた量の肝臓X受容体 作動薬を含有する別個の投与単位の形で作製することができる。このような経口用剤形は、たとえば緩衝剤をさらに含みえる。錠剤、丸剤などは、さらに腸溶コーティングを施して製剤してもよい。

40

【0057】

頸側（舌下）投与に適する薬剤組成物には、たとえば、風味付けしたスクロース、アカシアもしくはトラガカント等の基剤中に肝臓X受容体 作動薬を含むロゼンジや、ゼラチンとグリセリン、スクロースとアカシア等の不活性な基剤中に肝臓X受容体 作動薬を含む香錠（pastille）が含まれる。

50

【0058】

経口投与用の液体剤形には、水など、当技術分野で一般に使用される不活性な希釈剤を含有する製薬的に許容される乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれ得る。この種の組成物は、たとえば、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着香

剤を含んでいてもよい。

【0059】

適切な液体剤形の例には、肝臓X受容体作動薬と、 - シクロデキストリン、もしくはスルホブチルエーテル - シクロデキストリン、ヘプタキス - 2 , 6 - ジ - O - メチル - - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、ジメチル - - シクロデキストリンなど、水溶性の - シクロデキストリン誘導体とを含む水溶液が含まれるがこれだけに限らない。

【0060】

本発明の薬剤組成物は、注射(静脈内、筋肉内、皮下)によって投与してもよい。そうした注射可能な組成物では、たとえば、生理食塩水、デキストロース、または水を適切な担体材料として使用することが可能である。組成物のpH値は、必要に応じて、適切な酸、塩基、または緩衝剤で調整してよい。マンニトールおよびポリエチレングリコール(PEG400など)を含む適切な增量剤、分散剤、湿润剤、または懸濁化剤も、組成物中に含まれていてよい。適切な非経口用組成物は、注射バイアル中に肝臓X受容体作動薬を含んでいてもよい。注射前に水溶液を加えて組成物を溶解させてもよい。

10

【0061】

薬剤組成物は、座剤等の形で投与してもよい。このような直腸用製剤は、肝臓X受容体作動薬を、総量でたとえば約0.075～約75%w/w、または約0.2～約40%w/w、または約0.4～約15%w/w含有していることが好ましい。この種の組成物には、ココアバター、カカオ脂、他の油等の担体材料、およびポリエチレングリコールの座剤用基剤を使用することが可能である。所望であれば、コーティング(たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・フィルムコーティング)や崩壊剤(たとえば、クロスカルメロースナトリウム、架橋ポビドン)等の他の担体材料を使用してもよい。

20

【0062】

これらの薬剤組成物は、本発明の肝臓X受容体作動薬と1種以上の担体材料とを一緒にする工程を含む、適切などんな薬剤学的方法によって製剤してもよい。一般に、組成物は、活性化合物と、液体担体もしくは細かくした固体担体またはその両方とを均質かつ十分に混合し、次いで、必要に応じて生成物を形作る。たとえば、錠剤は、化合物の粉末または顆粒を、任意選択で1種以上の副材料と共に、圧縮または成形して製剤することが可能である。圧縮錠剤は、任意選択で結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、および/または界面活性剤/分散剤を混ぜた、粉末や顆粒など、易流動性の形態の化合物を適切な機械で圧縮して製剤することが可能である。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた、粉末状の化合物を適切な機械で成形して作製することが可能である。

30

【0063】

本発明の錠剤は、Opadry(商標)ホワイトYS-1-18027A(または別の色)等の従来型のコーティング材料でコーティング処理してもよく、コーティング分の重量は、コーティング処理された錠剤の総重量の約3%とすることが可能である。本発明の組成物は、当技術分野で知られている手順を使用して、患者に投与された後、化合物の即時性、持続性、または遅延型の放出がもたらされるように製剤することも可能である。

40

【0064】

賦形剤が希釈剤になるときには、賦形剤は、活性材料のベヒクル、担体、または媒質として働く固体、半固体、または液体の材料でよい。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、ロゼンジ、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル(固体のものまたは液体媒質に入れたもの)、軟および硬ゼラチンカプセル剤、および無菌包装粉末の形にすることが可能である。

【0065】

錠剤形態は、たとえば、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、コロイド二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、および他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、加湿剤、保存剤、香味剤、および製薬的に適合性のある

50

る担体のうち、1種以上を含んでいてよい。このような錠剤は、口腔で消化され、または希釈剤と接触すると溶解するフィルムコーティングを含んでいてもよい。

【0066】

本発明の一実施形態では、製造工程は、(1)乾式混合、(2)直接圧縮、(3)粉碎、(4)乾式もしくは非水性の造粒、(5)湿式造粒、または(6)融着(fusion)を含む方法を単独または組合せで使用することが可能である。ラックマンら(Lachman et al.)のThe Theory and Practice of Industrial Pharmacy(1986年)。

【0067】

本発明の別の実施形態では、錠剤等の固体組成物は、本発明の治療薬剤と薬剤用賦形剤とを混合して、治療薬剤と賦形剤の均質な混合物を含有する固体予備製剤組成物を生成することによって製剤する。予備製剤組成物を均質であるというとき、治療薬剤が、組成物全体にむらなく分散して、錠剤、丸剤、カプセル剤等の同等に有効な単位剤形に容易に細分することが可能になっていることを意味する。次いで、この固体予備製剤を、本明細書に記載するような単位剤形に細分する。

10

【0068】

圧縮錠剤は、活性成分と、加工を助け、製品の特性を改善するために選択された賦形剤とを含有する製剤を圧縮して製剤した固体剤形である。用語「圧縮錠剤」とは、一般に、1回の圧縮、または予備圧縮タッピング後の最終圧縮によって製剤された、口内消化向けの単純なコーティング処理されていない錠剤を指す。

20

【0069】

本発明の錠剤または丸剤は、コーティングを施し、または他の配合を行って(compound)、持続作用という利点をもたらす剤形としてもよい。たとえば、錠剤または丸剤は、内側の剤形成分と外側の剤形成分とを含み、後者が前者を覆う外皮になっていてよい。いくつかのポリマー酸、およびポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、酢酸セルロース等の材料との混合物を含む、様々な材料をこのような腸溶層またはコーティングに使用することが可能である。

20

【0070】

用語「懸濁性錠剤」とは、本明細書では、水中に入った後、迅速に崩壊し、容易に分散性になって、組成物を正確な用量で含有する懸濁液を生成する圧縮錠剤を指す。クロスカルメロースナトリウムは、既知の錠剤製剤用崩壊剤であり、エフエムシーコーポレーション(FMC Corporation)、米国ペンシルヴェニア州フィラデルフィア(Philadelphia, Pennsylvania)からAc-Di-Sol(登録商標)の商標で入手できる。これは、錠剤を迅速に崩壊させるために、単独または微結晶性セルロースとの組合せで圧縮打錠製剤中にしばしば配合される。

30

【0071】

単独の微結晶性セルロースまたはこれを他の成分と共に加工したものも、一般的な圧縮錠剤用添加剤であり、圧縮しにくい錠剤材料の打錠適性を改善できることがよく知られている。市販品が利用可能であり、それを本発明と共に使用してよいことは、本技術分野でよく知られている。1つの例が、Avicel(登録商標)の名前で入手可能である。微結晶性セルロースであるAvicel(登録商標)PHと、カルシウム対ナトリウム比が約0.40:1~約2.5:1の範囲にある微結晶性セルロースとアルギン酸カルシウム-ナトリウム複合体と共に加工し噴霧乾燥した残渣であるAvicel(登録商標)AC-815という、2種の異なるAvicel(登録商標)製品が利用されている。AC-815は、85%の微結晶性セルロース(MCC)と、15%のアルギン酸カルシウム-ナトリウム複合体とから構成されているが、本発明の目的のためには、この比率は、約75%MCC対約25%アルギン酸塩から、最高で約95%MCC対約5%アルギン酸塩まで、様々でよい。特定の製剤および活性成分に応じて、これらの2種の成分は、ほぼ同等な量で存在しても、同等でない量で存在してもよく、どちらも、錠剤重量の約10%~約50%を占めていてよい。

40

50

【 0 0 7 2 】

乾燥経口製剤は、結合剤（たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、他のセルロース系材料、デンプン）、希釈剤（たとえば、ラクトースおよび他の糖類、デンプン、リン酸二カルシウム、セルロース系材料）、崩壊剤（たとえば、デンプン重合体やセルロース系材料）、および滑沢剤（たとえば、ステアリン酸塩やタルク）等の賦形剤を含有していてよい。

【 0 0 7 3 】

錠剤は迅速に崩壊するチュアブル錠、ロゼンジ、トローチ、または嚥下錠剤（swallowable tablet）を形成するのに使用可能であり、その中間体製剤、ならびにそれを調製する方法は本発明の追加の態様である。

10

【 0 0 7 4 】

発泡性の錠剤および粉末も本発明に従って製剤される。医薬を水中に分散させて経口投与するために、発泡性の塩が使用されている。発泡性の塩は、普通は重炭酸ナトリウム、クエン酸、および酒石酸からなる乾燥混合物中に医薬品を含有する顆粒または粗い粉末である。

【 0 0 7 5 】

この塩を水に加えると、酸と塩基が反応して二酸化炭素ガスを放出し、「発泡性」が得られる。

本発明の発泡性顆粒を調製する方法は、湿式造粒、乾式造粒、および融着の3つの基礎工程を利用する。融着法は、大抵の市販発泡粉末の調製に使用されている。尚、これらは方法は、顆粒を調製するためのものであるが、周知の従来技術に従って、本発明の発泡性塩の製剤を錠剤として調製することも可能である。

20

【 0 0 7 6 】

湿式造粒は、顆粒調製の最も古い方法である。錠剤を製剤する諸湿式造粒方法の工程は個々に、諸成分の粉碎および篩過、乾燥粉末混合、湿式塊状化、造粒、および最終粉碎を含む。

【 0 0 7 7 】

乾式造粒は、粉末混合物を強力回転式錠剤成形機によって打錠して、粗い錠剤または「スラッグ」にするものである。次いで、通常は振動造粒機に通すことにより、スラッグを粉碎操作によって破碎して顆粒状粒子にする。諸工程は個々に、粉末の混合、圧縮（打錠）、および粉碎（スラッグ粉碎または造粒）を含む。どんな工程も湿った結合剤または水分を利用しない。

30

【 0 0 7 8 】

別の態様では、本発明は、その必要のある患者に本発明の1種以上の組成物を経口投与することを含む、肝臓X受容体による治療が必要とされる状態または障害の治療方法を対象とする。一実施形態では、その状態または障害は、血管障害または神経変性障害である。

【 0 0 7 9 】

注射用に適する薬剤形態には、無菌の水溶液もしくは水性分散液、ならびに無菌注射溶液もしくは分散液を即座に調製するための無菌粉末が含まれる。いかなる場合でも、この形態は、無菌であり、かつ容易に注射できる程度に流動性でなければならない。また製造および貯蔵条件下で安定でなければならず、細菌や真菌等の微生物による汚染作用を抑えて保存しなければならない。製薬的に許容される担体は、たとえば、水、エタノール、ポリオール（たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、これらの適切な混合物、植物油を含有する溶媒または分散媒質でよい。たとえば、レシチン等のコーティングの使用、分散液の場合では求められる粒径の維持、界面活性剤の使用によって、適切な流動性を保つことが可能である。経口、皮下、静脈内、筋肉内などに適する担体の処方は、「Remington's The Science and Practice of Pharmacy (2000年)」に出ている。

40

【 0 0 8 0 】

50

水溶液での非経口投与では、たとえば、水溶液は必要に応じて適切に緩衝剤処理し、液体希釈剤はまず、十分な生理食塩水またはグルコースを用いて等張性にすべきである。このような特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、および腹腔内投与に特に適する。これに関連して、当分野の技術者ならば、この開示を見て使用可能な無菌水性媒質がわかるであろう。たとえば、1回分を等張性のNaCl溶液1mlに溶解させ、1000mlの皮下注射液または静脈内注射液に加えるか、または注入予定の部位に注射できるはずである（たとえば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第15版、1035～1038ページおよび1570～1580ページを参照のこと）。

【0081】

10

その他の実施形態では、ここで開示する組成物の局所への適用が望ましいかもしれない。そのような組成物は、特定の用途に応じて、クリーム剤、ローション剤、溶液、ゲル、ペースト、粉末に製剤してもよく、または固体形態に製剤してもよい。局所投与向けの製薬的に許容される担体の処方は、当分野の技術者によく知られている。

【0082】

本発明の別の実施形態では、治療薬剤を、経皮送達デバイス（「パッチ」）として製剤する。このような経皮パッチを使用すると、本発明の化合物の量を制御して連続的または非連続的に注入することが可能である。薬剤送達のための経皮パッチの構築および使用については、当技術分野でよく知られている。たとえば、1991年6月11日発行の米国特許第5,023,252号を参照されたい。このようなパッチは、薬剤を連続的に、拍動に合わせて、またはオンデマンド式に送達するために構築することも可能である。

20

【0083】

30

他の送達系としては、持効性放出、遅延性放出、または持続性放出送達系が挙げられる。このような系では、本発明の治療薬剤を繰り返し投与しなくて済み、患者および医師にとってますます好都合となり得る。多くの種類の放出送達系が利用可能であり、当分野の技術者に知られている。それには、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ無水物、ポリカプロラクトン等の重合体主体系；コレステロールやコレステロールエステル等のステロール、脂肪酸、モノ、ジ、およびトリグリセリド等の中性脂肪を含む脂質である非重合体系；ヒドロゲル放出系；シラスチック系；ペプチド主体系；ワックス・コーティング、従来型の結合剤および賦形剤を用いる圧縮錠剤、部分的に融解させた植込錠などが含まれる。詳細な例には、(a)米国特許第4,452,775号(ケント(Kent))；米国特許第4,667,014号(ネストールら(Nestor et al.))；および米国特許第4,748,034号および米国特許第5,239,660号(レオナルド(Leonard))に出ている、多糖体が基質に収まる形で含まれている腐食系、ならびに(b)米国特許第3,832,253号(ヒグチら(Higuchi et al.))および米国特許第3,854,480号(ザファローニ(Zaffaroni))に出ている、活性成分が重合体を介して制御された速度で浸透する拡散系が含まれるがこれだけに限らない。加えて、ポンプ式装置送達系を使用してもよく、それを埋め込みに適合させたものもある。

【0084】

40

長期徐放性植込錠の使用は、本発明の組成物を継続して投与する必要のある患者のコレステロール関連障害を治療するのに適するかもしれない。「長期」の放出とは、本明細書では、植込錠が、治療レベルの活性成分を少なくとも30日間、好ましくは60日間送達するように構築、配置されていることを意味する。長期徐放性植込錠は、当分野の技術者によく知られており、上述の放出系も一部含まれる。

【0085】

本発明の別の実施形態では、高コレステロールを治療するための本発明の治療化合物を1種以上含むキットまたはパッケージの形にする。このような本発明の治療化合物は、1時間ごと、1日ごと、1週間ごと、または1ヶ月ごと（または他の周期）の投与量が、正確に連続もしくは同時投与されるように準備されたキットまたはパッケージの形に包装され

50

る。本発明はさらに、各投与単位が少なくとも1種の本発明の治療化合物を含む多数の剤形単位を含む、毎日の連続投与に適合させたキットまたはパッケージを提供する。この薬物送達系を使用すると、本発明の治療化合物の様々な実施形態のいずれをも投与しやすくなることが可能である。一実施形態では、この系は、1日または1週間ごとに投与すべき多数の投与単位を含んでいる。このキットまたはパッケージは、併用療法で利用する薬剤を含んで、その剤形を正確に投与しやすくなることも可能である。このキットまたはパッケージは、1組の患者向け説明書を含んでいてもよい。

【0086】

これ以上詳述しなくとも、当業者ならば、本明細書の記述に基づき、本発明を最も充実した程度に役立たせるようにすることが可能であると考えられる。本明細書で挙げた刊行物はすべて、その全体を本願明細書に援用する。したがって、本発明の化合物数例の合成および生物学的試験を記載する以下の詳細な実施例は、単なる例に過ぎず、この開示の残りをいかようにも限定するものでないと解釈すべきである。10

【実施例1】

【0087】

N - メチル - N - メトキシ - 3 , 6 - ジヒドロキシ - 5 - コラン酸 - 24 - アミド (ヒポコールアミド、hypocholamide) の合成

氷上の 1 , 4 - ジオキサン 300 mL に、3 , 6 - ジヒドロキシ - 5 - コラン酸 5 0 g を加えた。次いで、この 1 , 4 - ジオキサン溶液に、攪拌しながらクロロギ酸エチル 15 mL を滴下した後、トリエチルアミン 30 mL を加えた。こうして得られた溶液の温度を 20 に上昇させ、次いで 30 分間攪拌した。その後、塩酸 N , O - ジメチルヒドロキシアミン 15 g をこの溶液に加え、次いでこれをさらに 30 分間攪拌した後、1 N の NaOH 溶液 20 mL を加えた。溶液をさらに 16 時間攪拌した。後処理のために、反応溶液を氷上の 1 N HCl 2000 mL 中に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1 N HCl 、水、1 N NaOH 、および水で順次洗浄し、次いで無水 MgSO₄ 上で乾燥させた。減圧下で酢酸エチル溶媒を除去した。残渣をシリカゲルのカラムで精製して、白色泡状の純粋なヒポコールアミドを 75 % の収率で得た。20

【0088】

¹H NMR (CDCl₃) : 4.07 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.62 (m, 1H)、3.18 (s, 3H)、1.05 ~ 2.50 (m, 26H)、0.92 ~ 0.95 (m, 3H)、0.91 (s, 3H)、0.65 (s, 3H)。30

【0089】

¹³C NMR : 171.0、71.6、68.1、61.2、56.1、55.4、48.5、42.8、39.9、39.8、35.9、35.5、35.0、34.8、30.6、30.2、29.2、28.8、28.1、24.2、23.5、20.7、18.4、12.0、8.0。

【実施例2】

【0090】

3 , 6 , 24 - トリヒドロキシ - 5 - 24 , 24 - ジ (トリフルオロメチル) - コレスタン (ヒポコラリド) の合成

19.2 g の 3 , 6 - ジヒドロキシ - コール酸を 200 mL の無水メタノールに溶解させた。次いで、この溶液に p - トルエンスルホン酸 0.4 g を加えた。室温で終夜攪拌した後、減圧下でメタノール溶媒を除去して、白色泡状の粗生成物 (すなわち、3 , 6 - ジヒドロキシ - コール酸メチルエステル) を得た。40

【0091】

次いで、粗製 3 , 6 - ジヒドロキシ - コール酸メチルエステルを 90 mL のジメチルホルムアミド (DMF) に溶解させた。こうして得られた DMF 溶液に、21.3 g の TBDMSCl (1.5 当量) および 24.0 g (3.75 当量) を加えた。3 , 6 ヒドロキシ基を保護するため、その後混合物を 90 で 1 時間加熱した。その後、DMF 溶媒を真空中で除去し、残渣をエチルエーテルに加え、炭酸水素ナトリウムおよびブライ

ンで順次洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、減圧下でエチルエーテルを除去した。残渣をシリカゲルのカラムで精製して、白色泡状の純粋なヒドロキシ保護された生成物を95%の収率で得た。

【0092】

こうして得られたヒドロキシ保護生成物6.5gをまず、60mLのグリコールジメチルエーテルに溶解させた。次いで、得られた溶液に、1.5mLのトリメチル(トリフルオロメチル)シランおよび触媒量のCsFを室温で加えた。終夜攪拌した後、この溶液にエタノールを加えた。次いで、溶液を室温で1時間攪拌した後、減圧下で溶媒をすべて除去して、粗生成物(すなわち、トリフルオロメチルケトン)を得た。

【0093】

このトリフルオロメチルケトン粗生成物を60mLのグリコールジメチルエーテルに溶解させた。次いで、溶液に1.5mLのトリメチル(トリフルオロメチル)シランおよび触媒量のCsFを室温で加えた。この溶液を終夜攪拌した後、3mLのエタノールを加えた。次いで、溶液をさらに室温で1時間攪拌した後、減圧下で溶媒をすべて除去した。そうして得られた残渣を、100mLのエタノールと3mLの濃塩化水素の混合物に溶解させた。エタノール溶液を1時間攪拌し、次いで減圧下で溶媒を除去した。残渣をカラムでの精製にかけて、生成物(すなわち、ヒポコラリド)を白色の固体として得た。

【0094】

¹H NMR(CD₃OD): 4.00(m, 1H), 3.50(m, 1H), 0.92~1.89(m, 32H), 0.67(s, 3H)。
¹³C NMR: 123.6(dd, 280Hz), 76.0(m), 70.9, 67.1, 56.1, 55.7, 42.5, 39.8, 39.7, 35.8, 35.4, 35.3, 34.7, 34.0, 29.6, 28.5, 27.6, 23.7, 22.6, 20.4, 17.3。

【実施例3】

【0095】

肝臓X受容体作動薬活性の評価

ヒポコールアミドおよびヒポコラリドの肝臓X受容体作動薬活性を遺伝子トランス活性化アッセイで評価した。たとえば、ソンら(Song, C. et al.)のSteroids, 2000年、第65巻、423~427ページを参照されたい。

【0096】

詳細には、ヒト胚性腎293細胞を、10%のウシ胎児血清を補充したダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)中に、48ウェル培養プレートの1ウェルあたり10⁵細胞で播いた。24時間インキュベートした後、1ウェルあたり、プラスミドbasic pGL3(プロメガ社、米国ウィスコンシン州マディソン)中のホタルルシフェラーゼ遺伝子の前にあるヒトc-fosプロモーターのヌクレオチド-56~+109に融合された3コピーのAGGTC AaggccAGGTC AからなるpGL3/URElucレポーター遺伝子250ng、40ngのpSG5/hRXRa、40ngのpSG5/rURもしくはCMX/h肝臓X受容体、10ngのpSG5/hGrip1、0.4ngのCMV/R-luc(形質移入正常化レポーター、プロメガ社)、および250ngの担体DNAを用いて、リン酸カルシウム共沈殿法によって、細胞に形質移入を施した。たとえば、ジャノウスキーら(Janowski, B. A. et al.)のNature, 1996年、第383巻、728~731ページ；ソンら(Song, C. et al.)のEndocrinology, 2000年、第141巻、4180~4184ページ；ホンら(Hong, H. et al.)のProc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996年、第93巻、4948~4952ページ；およびアメミヤ・クドーら(Amamiya-Kudo, M. et al.)のJ. Biol. Chem., 2000年、第275巻、31078~31085ページを参照されたい。

【0097】

さらに12~24時間インキュベートした後、細胞をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、次

10

20

30

40

50

いで、4%の脱脂ウシ胎児血清を補充したD M E Mを再供給した。ヒポコールアミドまたはヒポコラリドを含有するエタノール溶液を、ヒポコラミドの最終濃度を1~10 μ M、最終エタノール濃度を0.2%として、D M E M細胞培養物に2通りに加えた。さらに24~48時間インキュベートした後、細胞を収集し、市販のキット(Promega Dual luciferase II)を用い、Monolight luminometer(ベクトン・ディッキンソン社、米国カリフォルニア州マウンテンビュー)によってルシフェラーゼ活性を測定した。

【0098】

結果は、ヒポコールアミドとヒポコラリドが共に、意外にも肝臓X受容体 および肝臓X受容体(すなわちUR)の強力な作動薬であったことを示している。たとえば、ヒポコラリドのE D₅₀ 値は、肝臓X受容体 および肝臓X受容体について、それぞれ20nMおよび80nMであった。

【実施例4】

【0099】

A p o E 遺伝子発現のin vitro研究

ラドゥラ(Ladu et al.)のJ. Biol. Chem.、2000年、第275巻(43):33974~80ページに記載の方法に従って、1~2日齢のHarlan Sprague-Dawley新生児ラット(ハーラン社、米国インディアナ州インディアナポリス)の大脳皮質から、ラット星状細胞培養物を調製した。星状細胞を増殖させて90%の集密度にしてから実験を開始した。培地を、N2サプリメント(ライフテクノロジーズ社、米国メリーランド州ゲイサースバーグ)を含有する 最小必須培地に変更し、これにヒポコールアミド(0.1~1 μ M/L)を3通りに加えた。48~72時間インキュベートした後、条件培地を収集し、SDS供給液と混合した。培養プレートにSDS供給液を加えることによって、その場で細胞可溶化液を作成した。

【0100】

ラドゥラ(Ladu et al.)の前掲書に記載のとおりに、ウエスタンプロット分析を実施した。細胞可溶化液および条件培地を、4~20%勾配のSDSポリアクリルアミド電気泳動ゲルに載せ、電気泳動を行った後にニトロセルロース膜に移した。膜をアミノブラックで簡単に染色し、蒸留水中で脱染した。タンパク質の染色パターンを走査した後、0.2%のTween 20および1%の無脂肪乳粉末を含有するリン酸緩衝生理食塩水を用いて膜をブロックした。抗ラットA p o Eポリクローナル抗体、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合ヤギ抗ウサギIgG、化学発光基質(ピアース社、米国イリノイ州ロックフォード)、およびX線フィルムを使用して、A p o Eの量を検出した。

【0101】

ヒポコールアミドの投与は、ベヒクル処理と比べ、細胞培地と細胞可溶化液の両方でA p o E量を予想外に有意に増加させた。

【実施例5】

【0102】

A p o E 遺伝子発現についての動物研究

20匹の無LDL受容体遺伝子マウスにアテローム生成食(脂質15%、コレステロール0.2%)を与え、4群(各5匹)に分け、0.25%のH P C Dを含有する飲み水に溶かしたヒポコールアミドを、それぞれ、0(対照)、25、50、および100mg/kg体重/日で2週間与えた。2週間の終わりに、マウスを屠殺し、様々な組織(すなわち、肝臓、脳、および腸)を収集した。収集した組織を、実施例4に記載の方法に従って分析した。

【0103】

結果は、ヒポコールアミド処置群の血清総コレステロール濃度が、対照群よりもはるかに低かったことを示している。ヒポコールアミドが、無LDL受容体マウスの中核神経系において、ATP結合力セットタンパク質A1(A B C A 1)、ステロール調節性強化領域結合タンパク質1(S R E B P - 1)、およびa p o Eの発現を誘発したことも示された

10

20

30

40

50

。抗 ApoE プローブを使用する In situ ハイブリダイゼーションでは、処置マウス脳中の ApoE mRNA が、特に海馬および大脳皮質の領域において、未処置マウスよりもはるかに多いことが示された。

【実施例 6】

【0104】

アテローム性動脈硬化症についての動物研究

8 週齢のオス ApoE 欠損マウス (C57BL/6 マウスと 11 世代以上にわたり戻し交配されたもの) 20 匹をジャクソン・ラボラトリーズから購入し、12 時間の明暗サイクルの温度制御された部屋に収容した。マウスに、げっ歯類用標準食 (ピュリナ・ミルズ社、米国ミズーリ州セントルイス) と共に、飲み水に加えた 0.25% の - シクロデキストリン (アクロス・オーガニクス社、ベルギー、ジール) を与えた。そのうち、10 匹のマウスには、0.5 mg / ml のヒポコールアミドを補充した水を与えた。マウスに施した手順はすべて、米国国立衛生研究所および研究所のガイドラインに従った。

【0105】

32 週齢の時点で、それぞれのマウスに麻酔をかけ、後眼窩洞 (retro-orbital sinus) を介して全採血し、心臓の左心室による生理的圧力で右心房に流出させる灌流を、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を用いて 15 分間行い、次いで、PBS 中 4% のパラホルムアルデヒドおよび 5% のスクロースを用いてさらに 20 分間行った。免疫組織化学分析に使用した大動脈は、PBS のみで灌流を行った。心臓の上側半分および近位の大動脈 (腕頭動脈、左頸動脈、および左鎖骨下動脈を含む) を OCT Compound (サクラ・ファインテック社、米国カリフォルニア州トーランス) 中に埋め、次いでドライアイスと 2-メチルブタンの混合物中で凍結させた。凍結した組織を、腕頭動脈から大動脈の根元まで連続的に切断して 10 μm の切片にした。10 番目の切片をどれもヘマトキシリンおよびエオシンで染色し、隣接する切片をオイルレッド O および Harris ヘマトキシリンで染色し、ファストグリーンまたは Gomori トリクロームアシドフクシン (GTA F) で対比染色した。腕頭動脈の、大動脈アーチに移行する点から 350 μm 遠位の箇所、および大動脈根元の、冠状動脈が現われる部位において、オイルレッド O で染色された切片をデジタル式に捉えることにより、病変部位を数量化した。腕頭動脈の病変部の大きさを、総管腔部位に対する百分率として決定した。たとえば、ニコレッティら (Nicoletti, A. et al.) の J. Clin. Invest. 、1998 年、第 102 卷、910 ~ 918 ページを参照されたい。

【0106】

アテローム性動脈硬化症は、OpenLab Software のバージョン 1.7.6 を使用して数量化した。T 細胞を利用する免疫組織化学分析については、スライドを、精製された抗 CD4 ラット IgG (GK1.5、1 μg / mL) と共に 4 度終夜インキュベートし、濯ぎ、第 2 のラット抗 IgG (10 μg / mL) と共にインキュベートした。抗原 - 抗体の結合を、アビシン - ビオチン標識ホースラディッシュペルオキシダーゼ系 (ベクター・ラボラトリーズ社、米国カリフォルニア州バーリングム) によって、ジアミノベンジジン (DAB、ベクター・ラボラトリーズ社) を用いて検出し、ヘマトキシリンで対比染色した。

【0107】

血漿脂質濃度は、カバナら (Cabana, V. G. et al.) の J. Lipid Res. 、1999 年、第 40 卷、1090 ~ 1103 ページに記載のとおりに決定した。安樂死させた時点で得た血漿 (150 ~ 250 μL) を、直列型 Superose 6 高速タンパク質液体クロマトグラフィー (FPLC) カラムによって、200 ミリモル / L のリン酸ナトリウム (pH 7.4) 、50 ミリモル / L の NaCl 、0.03% の EDTA 、および 0.02% のアジ化ナトリウム中で分別し、400 μL の各画分を収集した。偶数番号の画分中のコレステロール量を決定し、血漿 1 ミリリットルあたりのコレステロール・ミリグラム数で示した。コンピューター・ディジタイザー (SigmaScan、Scientific Measurement Systems、ジャンデル・サイエ

10

20

30

40

50

ンティフィク社、米国イリノイ州シカゴ)によって、リポタンパク質ピーク下の面積を数量化し、総面積に対する百分率として示した。

【0108】

結果は、ヒポコールアミドが、apoE欠損マウスの遠位部位でのアテローム性動脈硬化症を効果的に緩慢化したことを示している。

その他の実施形態

本発明のいくつかの実施形態を述べてきた。それにもかかわらず、本発明の意図および範囲から逸脱することなく、様々な変更を加えてよいことが理解されよう。したがって、他の実施形態が添付の特許請求の範囲に含まれる。また上記の組成物、製剤、併用、および方法に様々な変化を加えてよいように、上記の記述に含まれる事柄すべてが、実例として解釈され、限定する意味でないものとする。本明細書で挙げた特許文書および参照文献はすべて、本願明細書に援用する。10

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/039480 A2(51) International Patent Classification⁵: A61K (74) Agent: TSAO, Y., Rocky; Fish & Richardson, P.C., 225 Franklin Street, Boston, MA 02110-2804 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/35900

(22) International Filing Date:
8 November 2002 (08.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/348,020 8 November 2001 (08.11.2001) US(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier application:
US 60/348,020 (CIP)
Filed on 8 November 2001 (08.11.2001)

(71) Applicant (for all designated States except US): THE UNIVERSITY OF CHICAGO [US/US]; 5640 South Ellis, Suite 405, Chicago, IL 60637 (US).

(72) Inventors and
Inventors/Applicants (for US only): LIAO, Shutung [US/US]; 5632 South Woodlawn Avenue, Chicago, IL 60637 (US). SONG, Ching [CN/US]; 5726 South Drexel Avenue, Apartment 2, Chicago, IL 60637 (US).

(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, IIR, IU, ID, IL, IN, IS, JR, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

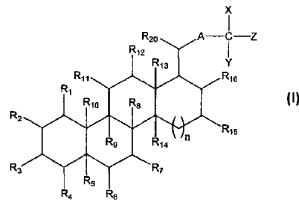
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CL, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHOD OF TREATING DISORDER RELATED TO HIGH CHOLESTEROL CONCENTRATION

WO 03/039480 A2



(57) Abstract: A method of treating a disorder related to a high cholesterol concentration, comprising administering to a subject in need thereof a compound of formula (I). Also disclosed are methods, kits, combinations, and compositions for treating a disorder in a subject where an activator of liver X alpha is indicated, such as in, for example, treating a high cholesterol disease.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

METHOD OF TREATING DISORDER RELATED TO HIGH CHOLESTEROL CONCENTRATION**FUNDING**

5 Work described herein was supported by grants from the National Institute of Health (AT-00850 and CA-58073). The U.S. government has certain rights in the invention.

TECHNICAL FIELD

- The present invention relates to a pharmaceutical compositions comprising a
10 liver X receptor agonist, to methods of treatment comprising administering such a pharmaceutical composition to a subject in need thereof, a method for the manufacture of such a composition, to the use of such a composition in treating disease, to combinations with such a composition with other therapeutic agents, and to kits containing such a composition.

15 BACKGROUND OF THE INVENTION

It has been well known that a high cholesterol concentration is related to vascular disorders such as coronary heart disease or atherosclerosis. See, e.g., *Essays of an Information Scientist*, 1986, 9, 282-292; and "Cholesterol", Microsoft® Encarta® Encyclopedia 2000. It has also been found that some neurodegenerative diseases such
20 as elevated senile cognitive impairment or dementia (e.g., Alzheimer's disease) can be attributed to an elevated concentration of cholesterol. See, e.g., Sparks, D.L. et al., *Microsc. Res. Tech.*, 2000, 50, 287-290.

The cholesterol concentration can be down-regulated by liver X receptors (LXRs) such as liver X receptor alpha and liver X receptor beta (also called UR). Liver
25 X receptors regulate the cholesterol efflux through the coordinate regulation of genes, e.g., apolipoprotein E (apoE) and ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1), which are involved in lipid metabolism. See, e.g., Laffitte, B.A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98 (2), 507-512; Cole, G. M. et al., *Microsc. Res. Tech.*, 2000, 50, 316-324; and Oram J. F et al., *Journal of Lipid Research*, 2001, 42, 1173-1179. Thus, liver X
30 receptor ligands are potential drug candidates for treating a disorder related to a high cholesterol concentration.

WO 03/039480

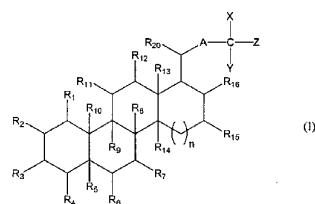
PCT/US02/35900

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to methods, kits, combinations, and compositions for treating, preventing or reducing the risk of developing a disorder or disease related to, or the symptoms associated with, high blood serum concentrations of cholesterol in a subject.

One aspect of this invention relates to a method of treating a disorder related to high cholesterol concentration, comprising administering to a subject in need thereof a compound of formula (I):

10



In formula (I), each of R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, and R₂₀, independently, is hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, amino, carboxyl, oxo, sulfonic acid, or alkyl that is optionally inserted with -NH-, -N(alkyl)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂-O-, -SO₃-O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR'-, or -NR'-CO-; each of R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, and R₁₄, independently, is hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, hydroxy, or amino; n is 0, 1, or 2; A is alkylene, alkynylene, or alkynylene; and each of X, Y, and Z, independently, is alkyl, haloalkyl, -OR', -SR', -NR'R'', -N(OR')R'', or -N(SR')R''; or X and Y together are =O, =S, or =NR'; wherein each of R' and R'', independently, is hydrogen, alkyl, or haloalkyl. Note that the carbon atoms shown in formula (I) are saturated with hydrogen unless otherwise indicated.

Each of the term "alkyl," the prefix "alk" (as in alkoxy), and the suffix "-alkyl" (as in hydroxyalkyl) refers to a C₁₋₈ hydrocarbon chain, linear (e.g., butyl) or branched (e.g., iso-butyl). Alkylene, alkynylene, and alkynylene refer to divalent C₁₋₈ alkyl (e.g., ethylene), alkene, and alkyne radicals, respectively. Unless otherwise defined, all

WO 03/039480

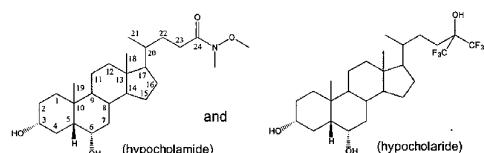
PCT/US02/35900

technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs.

Referring to formula (I), subsets of the compounds that can be used to practice the method of this invention include those wherein each of R₁, R₂, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₁,

- 5 R₁₂, R₁₄, R₁₅, R₁₆, independently, is hydrogen; each of R₁₀, R₁₃, and R₂₀, independently, is an alkyl (e.g., methyl, ethyl, butyl, or iso-butyl); n is 0; and A is alkylene; those wherein R₅ is hydrogen (e.g., β hydrogen), and each of R₃ and R₆, independently, is hydroxy (e.g., α hydroxy); those wherein each of X, Y, and Z, independently, is alkyl (e.g., methyl, propyl, or hexyl), haloalkyl (e.g., trifluoromethyl, or 3-chloropropyl), -
10 OR' (e.g., hydroxy or methyocyl), or -SR'; and those wherein X and Y together are =O or =S; and Z is -OR', -SR', -N(R')R" (e.g., ethylmethylamino), -N(OR')R" (e.g., methoxymethylamino), or -N(SR')R".

Shown below are hypocholamide (with carbon atoms numbered) and
hypolaride, two of the compounds described above that can be used to practice the
method of this invention:



A compound of the present invention also includes a pharmaceutically-

- 20 acceptable salt, an ester, an amide, an enantiomer, an isomer, a tautomer, a polymorph, a prodrug, or a derivative thereof. Such salts, for example, can be formed between a positively charged substituent in a compound (e.g., amino) and an anion. Suitable anions include, but are not limited to, chloride, bromide, iodide, sulfate, nitrate, phosphate, citrate, methanesulfonate, trifluoroacetate, and acetate. Likewise, a
25 negatively charged substituent in a compound (e.g., carboxylate) can form a salt with a cation. Suitable cations include, but are not limited to, sodium ion, potassium ion, magnesium ion, calcium ion, and an ammonium cation such as tетрамethylаммониум ion. Examples of prodrugs include esters and other pharmaceutically acceptable

WO 03/039480

PCT/US02/35900

derivatives, which, upon administration to a subject, are capable of providing compounds described above.

The details of one or more embodiments of the invention are set forth in the accompanying description below. Other features, objects, and advantages of the invention will be apparent from the description and claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to a method of treating a condition or disorder where treatment with a liver X receptor alpha agonist is indicated, the method comprises administration of a composition of the present invention to a subject in need thereof.

Another aspect of this invention relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder related to a high cholesterol concentration in blood serum of a subject. This composition includes an effective amount of a compound of formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier. Also within the scope of this invention is the use of a compound of formula (I) for the manufacture of a medicament to be used in treating one of such disorders. Treatment of these conditions is accomplished by administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound or composition of the present invention.

In one embodiment of the present invention, the disorder that can be treated by the methods, kits, combinations, and compositions of this invention is a vascular disorder or a neurodegenerative disorder, for example, arteriosclerosis, senile cognitive impairment, and/or dementia (e.g., Alzheimer's disease).

Compounds that can be used to practice the methods, kits, combinations, and compositions of the present invention can be synthesized according to methods well known in the art by using a suitable steroid as a starting material. Illustratively, such a steroid possesses a substituent at C-20 (the carbon to which R₂₀ is attached, see formula (I) or the structure of hypocholamide shown above) that can be modified to contain a moiety defined by X, Y, and Z (also shown in formula (I)). Examples of the steroid include cholic acid, dehydrocholic acid, deoxycholic acid, lithocholic acid, ursodeoxycholic acid, hyocholic acid, hyodeoxycholic acid, and cholanic acid. They are either commercially available or can be synthesized according to a method

WO 03/039480

PCT/US02/35900

described in the literature, e.g., Roda et al., *F. Lipid Res.*, 1994, 35: 2268-2279; or Roda et al., *Dig. Dis. Sci.*, 1987, 34: 24S-35S.

A compound that has an amide-containing substituent at C-20 (i.e., X and Y together are =O, and Z is amine) can be prepared by reacting a steroid having a carboxyl-containing substituent at C-20 with an amino-containing compound (such as dimethylamine, aniline, glycine, and phenylalanine). Similarly, a compound that has an ester-containing substituent at C-20 (i.e., X and Y together are =O, and Z is alkoxy) can be prepared by reacting a steroid having a carboxyl-containing substituent at C-20 with a hydroxyl-containing compound (such as ethanol and isopropanol). The amide- or ester-forming reaction can take place in any suitable solvents. If the reaction takes place in an aqueous solution, isolation of the steroid product for *in vitro* or *in vivo* screening assays may not be necessary.

A compound that has a carbonyl-containing substituent at C-20 (i.e., X and Y together are =O) can be converted, e.g., to a thiocarbonyl-containing compound (i.e., X and Y together are =S) by reacting it with sulfur hydride, or to an imino-containing compound (i.e., X and Y together are =NR) by reacting it with hydrazine. See, e.g., Janssen et al. (Ed.), *Organosulfur Chemistry*, Wiley: New York, 1967, 219-240; and Patai et al. (Ed.), *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Wiley: New York, 1970, 64-83 and 465-504.

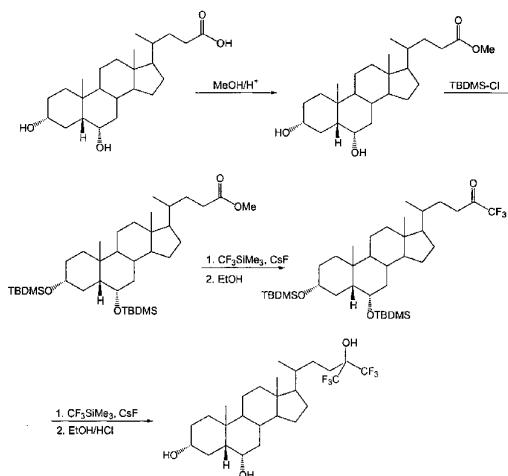
Substituents at positions other than C-20, if necessary, can further be introduced by methods well known in the art. For instance, a hydroxyl substituent at C-3 can be converted to an ester substituent by reacting it with an acid such as acetic acid.

Due to the simplicity of the reaction, it can be easily automated. Isolation and quantification of the product can be done by thin-layer chromatography, high pressure liquid chromatography, gas chromatography, capillary electrophoresis, or other analytical and preparative procedures.

A compound that does not contain a carbonyl, thiocarbonyl, or imino group in the C-20 substituent can also be prepared by methods well known in the art. For instance, 3 α ,6 α ,24-trihydroxy-5 β -24,24-di(trifluoromethyl)-cholane (i.e., 30 hypochloride) can be prepared according to the following scheme:

WO 03/039480

PCT/US02/35900



As shown in the above scheme, 3 α ,6 α -dihydroxy-5 β -24-cholanoic acid is first reacted with methanol in the presence of an acid to afford its methyl ester. The ester is subsequently treated for protection of the 3 α and 6 α hydroxyl groups, and then

- 5 converted to a ketone. The ketone is subsequently converted to an alcohol, α -substituted with trifluoromethyl. Finally, the alcohol is deprotected to afford hypocholaride.

- In another embodiment, the compounds of the present invention have an overall hypolipidemic effect in a hypercholesterolemic subject. While not wishing to be bound
10 by any particular theory, it is believed that the compounds of formula I exhibit a unique pharmacokinetic profile, for example, in one embodiment, the compounds of formula I do not substantially increase the serum triglyceride level in a subject, while at the same time lowering serum LDL cholesterol levels; therefore, the compounds of the present invention represent a novel class of therapeutic agents for cholesterol management.
15 In one embodiment of the present invention, the compounds activate the liver X receptor alpha (that is, an liver X receptor alpha agonist). In another embodiment of

WO 03/039480

PCT/US02/35900

the present invention, the compounds selectively activate the liver X receptor alpha (that is, a selective liver X receptor alpha agonist) relative to liver X receptor beta. In one embodiment, the compounds of the present invention have a selectivity ratio of liver X receptor alpha relative to liver X receptor beta of at least 2; in another 5 embodiment have a selectivity ratio of at least 25; in another embodiment have a selectivity ratio of at least 50; in another embodiment have a selectivity ratio of at least 100, and in another embodiment have a selectivity ratio of at least 1,000. As used herein, the term liver X receptor agonist encompasses both a liver X receptor alpha agonist and a selective liver X receptor alpha agonist, unless the context in which it is 10 used dictates otherwise.

Illustratively, agonists of liver X receptor alpha used in the treatment, prevention or reduction in the risk of developing a vascular disorder or a neurodegenerative disorder may activate the liver X receptor alpha activity through a variety of mechanisms. By way of example, the liver X receptor alpha agonist used in 15 the methods described herein may activate the receptor directly by binding to the receptor, such as a ligand. While not wishing to be bound by theory, the use of a liver X receptor alpha selective activator can be advantageous in that they may increase the HDL cholesterol level, and/or decrease the LDL cholesterol level in serum or in the liver without increasing serum triglycerides levels.

20 An *in vitro* assay can be conducted to preliminarily screen a compound thus obtained for its efficacy in agonizing liver X receptors and increasing the amount of apoE, thereby decreasing the cholesterol level and treating a disorder related to a high cholesterol concentration. For instance, kidney cells are transfected with a luciferase reporter gene (which includes a human *c-fos* minimal promoter) and liver X receptor. 25 After incubating the transfected cells with a compound to be tested, the activity of luciferase is measured to determine the transactivation extent of the reporter gene.

Compounds that show efficacy in the preliminary *in vitro* assay can be further evaluated in an animal study by a method also well known in the art. For example, a 30 compound can be orally administered to mice. The efficacy of the compound can be determined by comparing cholesterol levels in various tissues of the treated mice with those in non-treated mice. Song et al., *Steroids* 2001, 66, 673-681.

The term "treat" or "treatment" as used herein refers to any treatment of a disorder or disease associated with a disease or disorder related to high blood serum

WO 03/039480

PCT/US02/35900

- concentration of cholesterol in a subject, and includes, but is not limited to, preventing the disorder or disease from occurring in a subject which may be predisposed to the disorder or disease, but has not yet been diagnosed as having the disorder or disease; inhibiting the disorder or disease, for example, arresting the development of the disorder or disease; relieving the disorder or disease, for example, causing regression of the disorder or disease; or relieving the condition caused by the disease or disorder, for example, stopping the symptoms of the disease or disorder.

The term "prevent" or "prevention," in relation to a disease or disorder related to high blood serum concentration of cholesterol in a subject, means no disease or disorder development if none had occurred, or no further disorder or disease development if there had already been development of the disorder or disease.

The phrase "high blood serum concentration of cholesterol" or "high blood serum cholesterol concentration" as used herein refers to cholesterol blood serum levels in a subject that is generally above that which has generally been determined healthy or normal, and is, or can lead to the development of a disease or disorder associated with high serum concentrations of cholesterol. The healthy or normal level will vary from species to species and even subject to subject, or be age specific, for example, however, a person of ordinary skill in the art will be able to determine a healthy or normal level for each subject. Healthy or normal levels of cholesterol can be calculated by referencing many scientific and medical publications. Generally, cholesterol is measured in a subject as total plasma cholesterol, LDL cholesterol and HDL cholesterol. Illustratively, in an adult human, high blood serum cholesterol concentration is generally considered to be above about 5.2 mmol/L (200 mg/dL) for total plasma cholesterol; and/or above about 3.36 mmol/L (130 mg/dL) for LDL cholesterol. In another embodiment, in an adult human, high blood serum cholesterol concentration is generally considered to be above about 5.2 to about 6.18 mmol/L (200-239 mg/dL) for total plasma cholesterol; and/or above about 3.36 to about 4.11 mmol/L (130-159 mg/dL) for LDL cholesterol. In yet another embodiment, in an adult human, high blood serum cholesterol concentration is generally considered to be above about 6.21 mmol/L (240 mg/dL) for total plasma cholesterol; and/or above about 4.14 mmol/L (160 mg/dL) for LDL cholesterol level is.

An effective amount of an efficacious compound can be formulated with a pharmaceutically acceptable carrier to form a pharmaceutical composition before being

WO 03/039480

PCT/US02/35900

administered for treatment of a disease related to a high cholesterol concentration. "An effective amount" or "pharmacologically effective amount" refers to the amount of the compound which is required to confer therapeutic effect on the treated subject. The interrelationship of dosages for animals and humans (based on milligrams per square
5 meter of body surface) is described by Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.* **1966**,
50, 219. Body surface area may be approximately determined from height and weight
of the patient. See, e.g., Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York,
1970, 537. Effective doses will also vary, as recognized by those skilled in the art,
depending on the route of administration, the excipient usage, and the optional co-usage
10 with other therapeutic treatments.

Toxicity and therapeutic efficacy of the active ingredients can be determined by standard pharmaceutical procedures, e.g., for determining LD50 (the dose lethal to 50% of the population) and the ED50 (the dose therapeutically effective in 50% of the population). The dose ratio between toxic and therapeutic effects is the therapeutic
15 index and it can be expressed as the ratio LD50/ED50. Compounds which exhibit large therapeutic indices are preferred. While compounds that exhibit toxic side effects may be used, care should be taken to design a delivery system that targets such compounds to the site of affected tissue in order to minimize potential damage to uninfected cells and, thereby, reduce side effects.

20 Included in the methods, kits, combinations and pharmaceutical compositions of the present invention are the isomeric forms and tautomers of the described compounds and the pharmaceutically-acceptable salts thereof. Illustrative pharmaceutically acceptable salts are prepared from formic, acetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, pyruvic,
25 aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, stearic, salicylic, p-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, pantothenic, toluenesulfonic, 2-hydroxyethanesulfonic, sulfanilic, cyclohexylaminosulfonic, algenic, β -hydroxybutyric, galactaric and galacturonic acids.

The term "prodrug" refers to a drug or compound in which the pharmacological
30 action (active curative agent) results from conversion by metabolic processes within the body. Prodrugs are generally considered drug precursors that, following administration to a subject and subsequent absorption, are converted to an active or a more active species via some process, such as a metabolic process. Other products from the

WO 03/039480

PCT/US02/35900

conversion process are easily disposed of by the body. Prodrugs generally have a chemical group present on the prodrug which renders it less active and/or confers solubility or some other property to the drug. Once the chemical group has been cleaved from the prodrug the more active drug is generated. Prodrugs may be designed
5 as reversible drug derivatives and utilized as modifiers to enhance drug transport to site-specific tissues. The design of prodrugs to date has been to increase the effective water solubility of the therapeutic compound for targeting to regions where water is the principal solvent. For example, Fedorak, et al., Am. J. Physiol, 269:G210-218 (1995), describe dexamethasone- beta -D-glucuronide. McLoed, et al., Gastroenterol.,
10 106:405-413 (1994), describe dexamethasone-succinate-dextran. Hochhaus, et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992), describe dexamethasone-21-sulphobenzoate sodium and dexamethasone-21-isonicotinate. Additionally, J. Larsen and H. Bundgaard [Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987)] describe the evaluation of N-acylsulfonamides as potential prodrug derivatives. J. Larsen et al., [Int. J.
15 Pharmaceuticals, 47, 103 (1988)] describe the evaluation of N-methylsulfonamides as potential prodrug derivatives. Prodrugs are also described in, for example, Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975).

The term "derivative" refers to a compound that is produced from another compound of similar structure by the replacement of substitution of one atom, molecule
20 or group by another. For example, a hydrogen atom of a compound may be substituted by alkyl, acyl, amino, etc., to produce a derivative of that compound.

"Plasma concentration" refers to the concentration of a substance in blood plasma or blood serum.

"Drug absorption" or "absorption" refers to the process of movement from the
25 site of administration of a drug toward the systemic circulation, for example, into the bloodstream of a subject.

"Bioavailability" refers to the extent to which an active moiety (drug or metabolite) is absorbed into the general circulation and becomes available at the site of drug action in the body.

30 "Metabolism" refers to the process of chemical alteration of drugs in the body.
"Pharmacodynamics" refers to the factors which determine the biologic response observed relative to the concentration of drug at a site of action.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

"Pharmacokinetics" refers to the factors which determine the attainment and maintenance of the appropriate concentration of drug at a site of action.

"Half-life" refers to the time required for the plasma drug concentration or the amount in the body to decrease by 50% from its maximum concentration.

5 The use of the term "about" in the present disclosure means "approximately," and illustratively, the use of the term "about" indicates that dosages outside the cited ranges may also be effective and safe, and such dosages are also encompassed by the scope of the present claims.

The term "measurable serum concentration" means the serum concentration
10 (typically measured in mg, µg, or ng of therapeutic agent per ml, dl, or l of blood serum) of a therapeutic agent absorbed into the bloodstream after administration.

The term "pharmaceutically acceptable" is used adjectively herein to mean that the modified noun is appropriate for use in a pharmaceutical product. Pharmaceutically acceptable cations include metallic ions and organic ions. More preferred metallic ions
15 include, but are not limited to appropriate alkali metal (Group Ia) salts, alkaline earth metal (Group IIa) salts and other physiological acceptable metal ions. Exemplary ions include aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc in their usual valences. Preferred organic ions include protonated tertiary amines and quaternary ammonium cations, including in part, trimethylamine, diethylamine, N,N-
20 dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. Exemplary pharmaceutically acceptable acids include without limitation hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, formic acid, tartaric acid, maleic acid, malic acid, citric acid, isocitric acid, succinic acid, lactic acid,
25 gluconic acid, glucuronic acid, pyruvic acid oxalacetic acid, fumaric acid, propionic acid, aspartic acid, glutamic acid, benzoic acid, and the like.

The compositions of the present invention are usually administered in the form of pharmaceutical compositions. These compositions can be administered by any appropriate route including, but not limited to, oral, rectal, transdermal, parenteral (for
30 example, subcutaneous, intramuscular, intravenous, intramedullary and intradermal injections, or infusion techniques administration), intranasal (for example, nasogastric tube), transmucosal, implantation, inhalation spray, vaginal, topical, and buccal (for example, sublingual). Such preparations may routinely contain buffering agents,

WO 03/039480

PCT/US02/35900

preservatives, penetration enhancers, compatible carriers and other therapeutic ingredients.

The present invention also includes methods employing a pharmaceutical composition that contains the composition of the present invention associated with pharmaceutically acceptable carriers or excipients. As used herein, the terms "pharmaceutically acceptable carrier" or "pharmaceutically acceptable excipients" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents, and the like. The use of such media and agents for ingestible substances is well known in the art. Except insofar as any conventional media or agent is incompatible with the compositions, its use is contemplated. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the compositions.

In making the compositions of the present invention, the compositions(s) can be mixed with a pharmaceutically acceptable excipient, diluted by the excipient or enclosed within such a carrier, which can be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. The carrier materials that can be employed in making the composition of the present invention are any of those commonly used excipients in pharmaceutics and should be selected on the basis of compatibility with the active drug and the release profile properties of the desired dosage form. Illustratively, a pharmaceutical excipient except active drugs are chosen below as examples:

(a) Binders such as acacia, alginic acid and salts thereof, cellulose derivatives, methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, magnesium aluminum silicate, polyethylene glycol, gums, polysaccharide acids, bentonites, hydroxypropyl methylcellulose, gelatin, polyvinylpyrrolidone, polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer, crospovidone, povidone, polymethacrylates, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylecellulose, starch, pregelatinized starch, ethylcellulose, tragacanth, dextrin, microcrystalline cellulose, sucrose, or glucose, and the like.

(b) Disintegration agents such as starches, pregelatinized corn starch, pregelatinized starch, celluloses, cross-linked carboxymethylcellulose, sodium starch glycolate, crospovidone, cross-linked

WO 03/039480

PCT/US02/35900

polyvinylpyrrolidone, croscarmellose sodium, a calcium, a sodium alginate complex, clays, alginates, gums, or sodium starch glycolate, and any disintegration agents used in tablet preparations.

- (c) Filling agents such as lactose, calcium carbonate, calcium phosphate, dibasic calcium phosphate, calcium sulfate, microcrystalline cellulose, cellulose powder, dextrose, dextrates, dextran, starches, pregelatinized starch, sucrose, xylitol, lactitol, mannitol, sorbitol, sodium chloride, polyethylene glycol, and the like.
- (d) Surfactants such as sodium lauryl sulfate, sorbitan monooleate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, polysorbates, poloxamers, bile salts, glycetyl monostearate, PluronicTM line (BASF), and the like.
- (e) Solubilizer such as citric acid, succinic acid, fumaric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, glutaric acid sodium bicarbonate and sodium carbonate and the like.
- (f) Stabilizers such as any antioxidation agents, buffers, or acids, and the like, can also be utilized.
- (g) Lubricants such as magnesium stearate, calcium hydroxide, talc, sodium stearyl fumarate, hydrogenated vegetable oil, stearic acid, glycetyl behapate, magnesium, calcium and sodium stearates, stearic acid, talc, waxes, Stearowet, boric acid, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, DL-leucine, polyethylene glycols, sodium oleate, or sodium lauryl sulfate, and the like.
- (h) Wetting agents such as oleic acid, glycetyl monostearate, sorbitan monooleate, sorbitan monolaurate, triethanolamine oleate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, sodium oleate, or sodium lauryl sulfate, and the like.
- (i) Diluents such lactose, starch, mannitol, sorbitol, dextrose, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate, sucrose-based diluents, confectioner's sugar, monobasic calcium sulfate monohydrate,

WO 03/039480

PCT/US02/35900

calcium sulfate dihydrate, calcium lactate trihydrate, dextrose, inositol, hydrolyzed cereal solids, amylose, powdered cellulose, calcium carbonate, glycine, or bentonite, and the like.

- 5 (j) Anti-adherents or glidants such as talc, corn starch, DL-leucine, sodium lauryl sulfate, and magnesium, calcium, or sodium stearates, and the like.
- 10 (k) Pharmaceutically compatible carrier comprises acacia, gelatin, colloidal silicon dioxide, calcium glycerophosphate, calcium lactate, maltodextrin, glycerine, magnesium silicate, sodium caseinate, soy lecithin, sodium chloride, tricalcium phosphate, dipotassium phosphate, sodium stearoyl lactylate, carrageenan, monoglyceride, diglyceride, or pregelatinized starch, and the like.

Additionally, drug formulations are discussed in, for example, Hoover, John E., Remington's The Science and Practice of Pharmacy (2000). Another discussion of drug formulations can be found in Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980.

Besides being useful for human treatment, the present invention is also useful for other subjects including veterinary animals, reptiles, birds, exotic animals and farm animals, including mammals, rodents, and the like. Mammal includes a primate, for example, a monkey, or a lemur, a horse, a dog, a pig, or a cat. A rodent includes a rat, a mouse, a squirrel, or a guinea pig.

The pharmaceutical compositions of the present invention are useful where administration of a liver X receptor alpha agonist is indicated. It has been found that these compositions are particularly effective in the treatment of a vascular disorder or a neurodegenerative disorder, such as arteriosclerosis, high cholesterol serum concentration, senile cognitive impairment and/or dementia (for example, Alzheimer's disease).

For treatment of a disorder related to a vascular disorder or a neurodegenerative disorder, compositions of the invention can be used to provide a dose of a compound of the present invention of about 5 ng to about 1000 mg, or about 100 ng to about 600 mg, or about 1 mg to about 500 mg, or about 20 mg to about 400 mg. A dose can be

WO 03/039480

PCT/US02/35900

administered in one to about four doses per day, or in as many doses per day to elicit a therapeutic effect. Illustratively, a dosage unit of a composition of the present invention can typically contain, for example, about 5 ng, 50 ng 100 ng, 500 ng, 1 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, or 1000 mg of a compound of the present invention. The dosage form can be selected to accommodate the desired frequency of administration used to achieve the specified dosage. The amount of the unit dosage form of the composition that is administered and the dosage regimen for treating the condition or disorder depends on a variety of factors, including, the age, weight, sex and medical condition, of the subject, the severity of the condition or disorder, the route and frequency of administration, and this can vary widely, as is well known.

In one embodiment of the present invention, the composition is administered to a subject in an effective amount, that is, the composition is administered in an amount that achieves a therapeutically-effective dose of a compound of the present invention in the blood serum of a subject for a period of time to elicit a desired therapeutic effect. Illustratively, in a fasting adult human (fasting for generally at least 10 hours) the composition is administered to achieve a therapeutically-effective dose of a compound of the present invention in the blood serum of a subject from about 5 minutes after administration of the composition. In another embodiment of the present invention, a therapeutically-effective dose of the compound of the present invention is achieved in the blood serum of a subject at about 10 minutes from the time of administration of the composition to the subject. In another embodiment of the present invention, a therapeutically-effective dose of the compound of the present invention is achieved in the blood serum of a subject at about 20 minutes from the time of administration of the composition to the subject. In yet another embodiment of the present invention, a therapeutically-effective dose of the compound of the present invention is achieved in the blood serum of a subject at about 30 minutes from the time of administration of the composition to the subject. In still another embodiment of the present invention, a therapeutically-effective dose of the compound of the present invention is achieved in the blood serum of a subject at about 40 minutes from the time of administration of the composition to the subject. In one embodiment of the present invention, a therapeutically-effective dose of the compound of the present invention is achieved in

WO 03/039480

PCT/US02/35900

the blood serum of a subject at about 20 minutes to about 12 hours from the time of administration of the composition to the subject. In another embodiment of the present invention, a therapeutically-effective dose of the compound of the present invention is achieved in the blood serum of a subject at about 20 minutes to about 6 hours from the 5 time of administration of the composition to the subject. In yet another embodiment of the present invention, a therapeutically-effective dose of the compound of the present invention is achieved in the blood serum of a subject at about 20 minutes to about 2 hours from the time of administration of the composition to the subject. In still another embodiment of the present invention, a therapeutically-effective dose of the compound 10 of the present invention is achieved in the blood serum of a subject at about 40 minutes to about 2 hours from the time of administration of the composition to the subject. And in yet another embodiment of the present invention, a therapeutically-effective dose of the compound of the present invention is achieved in the blood serum of a subject at about 40 minutes to about 1 hour from the time of administration of the composition to 15 the subject.

In one embodiment of the present invention, a composition of the present invention is administered at a dose suitable to provide a blood serum concentration with a half maximum dose of a compound of the present invention. Illustratively, a blood serum concentration of about 0.01 to about 1000 nM, or about 0.1 to about 750 nM, or 20 about 1 to about 500 nM, or about 20 to about 1000 nM, or about 100 to about 500 nM, or about 200 to about 400 nM is achieved in a subject after administration of a composition of the present invention. Contemplated compositions of the present invention provide a therapeutic effect as compound of the present invention medications over an interval of about 5 minutes to about 24 hours after administration, 25 enabling once-a-day or twice-a-day administration if desired. In one embodiment of the present invention, the composition is administered at a dose suitable to provide an average blood serum concentration with a half maximum dose of a compound of the present invention of at least about 1 µg/ml; or at least about 5 µg/ml, or at least about 10 µg/ml, or at least about 50 µg/ml, or at least about 100 µg/ml, or at least about 500 30 µg/ml, at least about 1000 µg/ml in a subject about 10, 20, 30, or 40 minutes after administration of the composition to the subject.

The amount of therapeutic agent necessary to elicit a therapeutic effect can be experimentally determined based on, for example, the absorption rate of the agent into

WO 03/039480

PCT/US02/35900

the blood serum, the bioavailability of the agent, and the potency for modulating a liver X receptor. It is understood, however, that specific dose levels of the therapeutic agents of the present invention for any particular subject depends upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, 5 general health, sex, and diet of the subject (including, for example, whether the subject is in a fasting or fed state), the time of administration, the rate of excretion, the drug combination, and the severity of the particular disorder being treated and form of administration. Treatment dosages generally may be titrated to optimize safety and efficacy. Typically, dosage-effect relationships from *in vitro* and/or *in vivo* tests 10 initially can provide useful guidance on the proper doses for subject administration. Studies in animal models generally may be used for guidance regarding effective dosages for treatment of gastrointestinal disorders or diseases in accordance with the present invention. In terms of treatment protocols, it should be appreciated that the dosage to be administered will depend on several factors, including the particular agent 15 that is administered, the route administered, the condition of the particular subject, etc. Generally speaking, one will desire to administer an amount of the compound that is effective to achieve a serum level commensurate with the concentrations found to be effective *in vitro* for a period of time effective to elicit a therapeutic effect. Thus, where a compound is found to demonstrate *in vitro* activity at, for example, a half- 20 maximum effective dose of 200 nM, one will desire to administer an amount of the drug that is effective to provide about a half-maximum effective dose of 200 nM concentration *in vivo* for a period of time that elicits a desired therapeutic effect, for example, agonizing a liver X receptor, treating a disorder related to high cholesterol concentration, treating arteriosclerosis, treating a senile cognitive impairment, treating 25 dementia, treating Alzheimer's, and other indicators as are selected as appropriate measures by those skilled in the art. Determination of these parameters is well within the skill of the art. These considerations are well known in the art and are described in standard textbooks.

In order to measure and determine the effective amount of a compound of the 30 present invention to be delivered to a subject, serum compound of the present invention concentrations can be measured using standard assay techniques.

Contemplated compositions of the present invention provide a therapeutic effect over an interval of about 30 minutes to about 24 hours after administration to a subject.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

In one embodiment compositions provide such therapeutic effect in about 30 minutes. In another embodiment compositions provide therapeutic effect over about 24 hours, enabling once-a-day administration.

In another aspect, the present invention is directed to therapeutic methods of
5 treating a condition or disorder where treatment with a liver X receptor alpha is indicated, the method comprises the oral administration of one or more compositions of the present invention to a subject in need thereof. In one embodiment, the condition or disorder is a vascular disorder or a neurodegenerative disorder.

The present methods, kits, and compositions can also be used in combination
10 ("combination therapy") with another pharmaceutical agent that is indicated for treating or preventing a vascular disorder or a neurodegenerative disorder, such as, for example, a statin (e.g., lovastatin) an angiotensin converting enzyme inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an antiarrhythmic, an anticholersteremic, a diuretic, a dopamine receptor agonist, a dopamine receptor antagonist, or a vasodilator, which are commonly
15 administered to treat, prevent, or minimize the symptoms and complications related to this disorder. These drugs have certain disadvantages associated with their use. Some of these drugs are not completely effective in the treatment of the aforementioned conditions and/or produce adverse side effects, such as mental confusion, constipation, diarrhea, etc. However, when used in conjunction with the present invention, that is, in
20 combination therapy, many if not all of these unwanted side effects can be reduced or eliminated. The reduced side effect profile of these drugs is generally attributed to, for example, the reduce dosage necessary to achieve a therapeutic effect with the administered combination.

The phrase "combination therapy" embraces the administration of a
25 composition of the present invention in conjunction with another pharmaceutical agent that is indicated for treating or preventing a vascular disorder or a neurodegenerative disorder in a subject, as part of a specific treatment regimen intended to provide a beneficial effect from the co-action of these therapeutic agents for the treatment of a vascular disorder or a neurodegenerative disorder. The beneficial effect of the
30 combination includes, but is not limited to, pharmacokinetic or pharmacodynamic co-action resulting from the combination of therapeutic agents. Administration of these therapeutic agents in combination typically is carried out over a defined time period (usually substantially simultaneously, minutes, hours, days, weeks, months or years

WO 03/039480

PCT/US02/35900

depending upon the combination selected). "Combination therapy" generally is not intended to encompass the administration of two or more of these therapeutic agents as part of separate monotherapy regimens that incidentally and arbitrarily result in the combinations of the present invention. "Combination therapy" is intended to embrace 5 administration of these therapeutic agents in a sequential manner, that is, where each therapeutic agent is administered at a different time, as well as administration of these therapeutic agents, or at least two of the therapeutic agents, in a substantially simultaneous manner. Substantially simultaneous administration can be accomplished, for example, by administering to the subject a single tablet or capsule having a fixed 10 ratio of each therapeutic agent or in multiple, single capsules, or tablets for each of the therapeutic agents. Sequential or substantially simultaneous administration of each therapeutic agent can be effected by any appropriate route. The composition of the present invention can be administered orally or nasogastric, while the other therapeutic agent of the combination can be administered by any appropriate route for that 15 particular agent, including, but not limited to, an oral route, a percutaneous route, an intravenous route, an intramuscular route, or by direct absorption through mucous membrane tissues. For example, the composition of the present invention is administered orally or nasogastric and the therapeutic agent of the combination may be administered orally, or percutaneously. The sequence in which the therapeutic agents 20 are administered is not narrowly critical. "Combination therapy" also can embrace the administration of the therapeutic agents as described above in further combination with other biologically active ingredients, such as, but not limited to, an analgesic, for example, and with non-drug therapies, such as, but not limited to, surgery.

The therapeutic compounds which make up the combination therapy may be a 25 combined dosage form or in separate dosage forms intended for substantially simultaneous administration. The therapeutic compounds that make up the combination therapy may also be administered sequentially, with either therapeutic compound being administered by a regimen calling for two step administration. Thus, a regimen may call for sequential administration of the therapeutic compounds with 30 spaced-apart administration of the separate, active agents. The time period between the multiple administration steps may range from, for example, a few minutes to several hours to days, depending upon the properties of each therapeutic compound such as potency, solubility, bioavailability, plasma half-life and kinetic profile of the

WO 03/039480

PCT/US02/35900

- therapeutic compound, as well as depending upon the effect of food ingestion and the age and condition of the subject. Circadian variation of the target molecule concentration may also determine the optimal dose interval. The therapeutic compounds of the combined therapy whether administered simultaneously,
5 substantially simultaneously, or sequentially, may involve a regimen calling for administration of one therapeutic compound by oral route and another therapeutic compound by an oral route, a percutaneous route, an intravenous route, an intramuscular route, or by direct absorption through mucous membrane tissues, for example. Whether the therapeutic compounds of the combined therapy are
10 administered orally, by inhalation spray, rectally, topically, buccally (for example, sublingual), or parenterally (for example, subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal injections, or infusion techniques), separately or together, each such therapeutic compound will be contained in a suitable pharmaceutical formulation of pharmaceutically-acceptable excipients, diluents or other formulations components.

- 15 For oral administration, the pharmaceutical composition can contain a desired amount of a liver X receptor alpha agonist and be in the form of, for example, a tablet, a hard or soft capsule, a lozenge, a cachet, a dispensable powder, granules, a suspension, an elixir, a liquid, or any other form reasonably adapted for oral administration. Illustratively, such a pharmaceutical composition can be made in the
20 form of a discrete dosage unit containing a predetermined amount of the liver X receptor alpha agonist such as a tablet or a capsule. Such oral dosage forms can further comprise, for example, buffering agents. Tablets, pills and the like additionally can be prepared with enteric coatings.

- Pharmaceutical compositions suitable for buccal (sublingual) administration
25 include, for example, lozenges comprising a liver X receptor alpha agonist in a flavored base, such as sucrose, and acacia or tragacanth, and pastilles comprising a liver X receptor alpha agonist in an inert base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

- Liquid dosage forms for oral administration can include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water. Such compositions can also comprise, for example, wetting agents, emulsifying and suspending agents, and sweetening, flavoring, and perfuming agents.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

Examples of suitable liquid dosage forms include, but are not limited, aqueous solutions comprising a liver X receptor alpha agonist and beta-cyclodextrin or a water soluble derivative of beta-cyclodextrin such as sulfobutyl ether beta-cyclodextrin; heptakis-2,6-di-O-methyl-beta-cyclodextrin; hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; and

5 dimethyl-beta-cyclodextrin.

The pharmaceutical compositions of the present invention can also be administered by injection (intravenous, intramuscular, subcutaneous). Such injectable compositions can employ, for example, saline, dextrose, or water as a suitable carrier material. The pH value of the composition can be adjusted, if necessary, with suitable 10 acid, base, or buffer. Suitable bulking, dispersing, wetting or suspending agents, including mannitol and polyethylene glycol (such as PEG 400), can also be included in the composition. A suitable parenteral composition can also include a liver X receptor alpha agonist in injection vials. Aqueous solutions can be added to dissolve the composition prior to injection.

15 The pharmaceutical compositions can be administered in the form of a suppository or the like. Such rectal formulations preferably contain a liver X receptor alpha agonist in a total amount of, for example, about 0.075 to about 75% w/w, or about 0.2 to about 40% w/w, or about 0.4 to about 15% w/w. Carrier materials such as cocoa butter, theobroma oil, and other oil and polyethylene glycol suppository bases 20 can be used in such compositions. Other carrier materials such as coatings (for example, hydroxypropyl methylcellulose film coating) and disintegrants (for example, croscarmellose sodium and cross-linked povidone) can also be employed if desired.

These pharmaceutical compositions can be prepared by any suitable method of 25 pharmacy which includes the step of bringing into association a liver X receptor alpha agonist of the present invention and a carrier material or carriers materials. In general, the compositions are uniformly and intimately admixing the active compound with a liquid or finely divided solid carrier, or both, and then, if necessary, shaping the product. For example, a tablet can be prepared by compressing or molding a powder or granules of the compound, optionally with one or more accessory ingredients.

30 Compressed tablets can be prepared by compressing, in a suitable machine, the compound in a free-flowing form, such as a powder or granules optionally mixed with a binding agent, lubricant, inert diluent and/or surface active/dispersing agent(s).

WO 03/039480

PCT/US02/35900

Molded tablets can be made by molding, in a suitable machine, the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

Tablets of the present invention can also be coated with a conventional coating material such as Opadry™ White YS-1-18027A (or another color) and the weight

- 5 fraction of the coating can be about 3% of the total weight of the coated tablet. The compositions of the present invention can be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the compositions after administration to the patient by employing procedures known in the art.

When the excipient serves as a diluent, it can be a solid, semi-solid or liquid
10 material, which acts as a vehicle, carrier or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), soft and hard gelatin capsules and sterile packaged powders.

Tablet forms can include, for example, one or more of lactose, mannitol, corn
15 starch, potato starch, microcrystalline cellulose, acacia, gelatin, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, talc, magnesium stearate, stearic acid, and other excipients, colorants, diluents, buffering agents, moistening agents, preservatives, flavoring agents and pharmaceutically compatible carriers. Such tablets may also comprise film coatings, which dissolve upon oral ingestion or upon contact with
20 diluent.

In one embodiment of the present invention, the manufacturing processes may employ one or a combination of methods including: (1) dry mixing, (2) direct compression, (3) milling, (4) dry or non-aqueous granulation, (5) wet granulation, or
25 (6) fusion. Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986).

In another embodiment of the present invention, solid compositions, such as
25 tablets, are prepared by mixing a therapeutic agent of the present invention with a pharmaceutical excipient to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of the therapeutic agent and the excipient. When referring to these preformulation composition(s) as homogeneous, it is meant that the therapeutic
30 agent is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective unit dosage forms, such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation is then subdivided into unit dosage forms of the type described herein.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

Compressed tablets are solid dosage forms prepared by compacting a formulation containing an active ingredient and excipients selected to aid the processing and improve the properties of the product. The term "compressed tablet" generally refers to a plain, uncoated tablet for oral ingestion, prepared by a single compression or by pre-compaction tapping followed by a final compression.

5 The tablets or pills of the present invention may be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. A variety of 10 materials can be used for such enteric layers or coatings, including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol and cellulose acetate.

The term "suspension tablets" as used herein refers to compressed tablets which rapidly disintegrate after they are placed in water, and are readily dispersible to form a 15 suspension containing a precise dose of the composition(s). Croscarmellose sodium is a known disintegrant for tablet formulations, and is available from FMC Corporation, Philadelphia, Pennsylvania, under the trademark Ac-Di-Sol®. It is frequently blended in compressed tabling formulations either alone or in combination with microcrystalline cellulose to achieve rapid disintegration of the tablet.

20 Microcrystalline cellulose, alone or co-processed with other ingredients, is also a common additive for compressed tablets and is well known for its ability to improve compressibility of difficult to compress tablet materials. It is well known in the art that commercially available products are available and can be used with the present invention. One example is available under the Avicel® trademark. Two different 25 Avicel® products are utilized, Avicel® PH which is microcrystalline cellulose, and Avicel® AC-815, a co processed spray dried residue of microcrystalline cellulose and a calcium-sodium alginate complex in which the calcium to sodium ratio is in the range of about 0.40:1 to about 2.5:1. While AC-815 is comprised of 85% microcrystalline cellulose (MCC) and 15% of a calcium-sodium alginate complex, for purposes of the 30 present invention this ratio may be varied from about 75% MCC to 25% alginate up to about 95% MCC to 5% alginate. Depending on the particular formulation and active ingredient, these two components may be present in approximately equal amounts or in

WO 03/039480

PCT/US02/35900

unequal amounts, and either may comprise from about 10% to about 50% by weight of the tablet.

Dry oral formulations can contain such excipients as binders (for example, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, other cellulosic materials and starch), diluents (for example, lactose and other sugars, starch, dicalcium phosphate and cellulosic materials), disintegrating agents (for example, starch polymers and cellulosic materials) and lubricating agents (for example, stearates and talc).

Since the tablet may be used to form rapidly disintegrating chewable tablets, lozenges, troches or swallowable tablets; the intermediate formulations, as well as the 10 process for preparing them, provide additional aspects of the present invention.

Effervescent tablets and powders are also prepared in accordance with the present invention. Effervescent salts have been used to disperse medicines in water for oral administration. Effervescent salts are granules or coarse powders containing a medicinal agent in a dry mixture, usually composed of sodium bicarbonate, citric acid 15 and tartaric acid.

When the salts are added to water, the acids and the base react to liberate carbon dioxide gas, thereby causing "effervescence."

The method of preparation of the effervescent granules of the present invention employs three basic processes: wet granulation, dry granulation and fusion. The fusion 20 method is used for the preparation of most commercial effervescent powders. It should be noted that, although these methods are intended for the preparation of granules, the formulations of effervescent salts of the present invention could also be prepared as tablets, according to well-known prior art technology for tablet preparation.

Wet granulation is the oldest method of granule preparation. The individual 25 steps in the wet granulation process of tablet preparation include milling and sieving of the ingredients, dry powder mixing, wet massing, granulation and final grinding.

Dry granulation involves compressing a powder mixture into a rough tablet or "slug" on a heavy-duty rotary tablet press. The slugs are then broken up into granular particles by a grinding operation, usually by passage through an oscillation granulator. 30 The individual steps include mixing of the powders, compressing (slugging) and grinding (slug reduction or granulation). No wet binder or moisture is involved in any of the steps.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

In another aspect, the present invention is directed to therapeutic methods of treating a condition or disorder where treatment with a liver X receptor alpha is indicated, the method comprises the oral administration of one or more compositions of the present invention to a subject in need thereof. In one embodiment, the condition or disorder is a vascular disorder or a neurodegenerative disorder.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms, such as bacteria and fungi. The pharmaceutically acceptable carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (for example, glycerol, propylene glycol, and liquid polyethylene glycol, and the like), suitable mixtures thereof, and vegetable oils. The proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating, such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of a dispersion and by the use of surfactants. Carrier formulations suitable for oral, subcutaneous, intravenous, intramuscular, etc. can be found in Remington's The Science and Practice of Pharmacy (2000).

For parenteral administration in an aqueous solution, for example, the solution should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. In this connection, sterile aqueous media which can be employed will be known to those of skill in the art in light of the present disclosure. For example, one dose could be dissolved in 1 ml of isotonic NaCl solution and either added to 1000 ml of hypodermic or intravenous fluid or injected at the proposed site of infusion, (see, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580).

In other embodiments, one may desire a topical application of compositions disclosed herein. Such compositions may be formulated in creams, lotions, solutions, gels, pastes, powders, or in solid form depending upon the particular application. The formulation of pharmaceutically acceptable carriers for topical administration is well known to one of skill in the art.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

In another embodiment of the present invention, the therapeutic agent is formulated as a transdermal delivery device ("patches"). Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of the compounds of the present invention in controlled amounts. The construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. See, for example, United States Patent No. 5,023,252, issued Jun. 11, 1991. Such patches may be constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

Other delivery systems can include time-release, delayed release or sustained release delivery systems. Such systems can avoid repeated administrations of the therapeutic agents of the present invention, increasing convenience to the subject and the physician. Many types of release delivery systems are available and known to those of ordinary skill in the art. They include polymer based systems such as polylactic and polyglycolic acid, polyanhydrides and polycaprolactone; nonpolymer systems that are lipids including sterols such as cholesterol, cholesterol esters and fatty acids or neutral fats such as mono-, di- and triglycerides; hydrogel release systems; silastic systems; peptide based systems; wax coatings, compressed tablets using conventional binders and excipients, partially fused implants and the like. Specific examples include, but are not limited to: (a) erosional systems in which the polysaccharide is contained in a form 10 within a matrix, found in U.S. Pat. No. 4,452,775 (Kent); U.S. Pat. No. 4,667,014 (Nestor et al.); and U.S. Pat. No. 4,748,034 and U.S. Pat. No. 5,239,660 (Leonard) and (b) diffusional systems in which an active component permeates at a controlled rate through a polymer, found in U.S. Pat. No. 3,832,253 (Figuchi et al.) and U.S. Pat. No. 3,854,480 (Zaffaroni). In addition, a pump-based hardware delivery system can be 15 used, some of which are adapted for implantation.

Use of a long-term sustained release implant may be suitable for treatment of cholesterol-related disorders in patients who need continuous administration of the compositions of the present invention. "Long-term" release, as used herein, means that the implant is constructed and arranged to deliver therapeutic levels of the active 20 ingredients for at least 30 days, and preferably 60 days. Long-term sustained release implants are well known to those of ordinary skill in the art and include some of the release systems described above.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

- In another embodiment of the present invention, the compound for treating high cholesterol comes in the form of a kit or package containing one or more of the therapeutic compounds of the present invention. These therapeutic compounds of the present invention can be packaged in the form of a kit or package in which hourly,
- 5 daily, weekly, or monthly (or other periodic) dosages are arranged for proper sequential or simultaneous administration. The present invention further provides a kit or package containing a plurality of dosage units, adapted for successive daily administration, each dosage unit comprising at least one of the therapeutic compounds of the present invention. This drug delivery system can be used to facilitate administering any of the
- 10 various embodiments of the therapeutic compounds of the present invention. In one embodiment, the system contains a plurality of dosages to be administered daily or weekly. The kit or package can also contain the agents utilized in combination therapy to facilitate proper administration of the dosage forms. The kits or packages also contain a set of instructions for the subject.
- 15 Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art, based on the description herein, can utilize the present invention to its fullest extent. All publications recited herein are hereby incorporated by reference in their entirety. The following specific examples, which describe synthesis and biological testing of several compounds of this invention, are therefore to be construed as merely illustrative, and
- 20 not limitative of the remainder of the disclosure in any way whatsoever.

Example 1:**Synthesis of N-methyl-N-methoxy-3 α ,6 α -dihydroxy-5 β -cholanoic acid-24-amide
(hypocholamide)**

- 25 Into 300 mL 1,4-dioxane on ice was added 50 g of 3 α ,6 α -dihydroxy-5 β -cholanoic acid. Into the 1,4-dioxane solution was then dropwise added 15 mL ethylchloroformate the stirring, followed by addition of 30 mL triethylamine. The temperature of the solution thus obtained was raised to 20°C and then stirred for 30 minutes. After that, 15 g of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride was added into
- 30 the solution, which was then stirred for another 30 minutes before 20 mL of 1 N NaOH solution was added to it. The solution was stirred for additional 16 hours. For work-up, the reaction solution was poured into 2000 mL 1N HCl on ice, followed by extraction with ethylacetate. The ethylacetate layer was washed in sequence, with 1N

WO 03/039480

PCT/US02/35900

HCl, water, 1N NaOH, and water; and was then dried over anhydrous MgSO_4 . The ethylacetate solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified with a silica gel column to give pure hypocholamide in white foam at a 75% yield.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3): 4.07 (m, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.62 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 1.05-
2.50 (m, 26H); 0.92-0.95 (m, 3H); 0.91 (s, 3H); 0.65 (s, 3H).
- 13C NMR: 171.0, 71.6, 68.1, 61.2, 56.1, 55.4, 48.5, 42.8, 39.9, 39.8, 35.9, 35.5,
35.0, 34.8, 30.6, 30.2, 29.2, 28.8, 28.1, 24.2, 23.5, 20.7, 18.4, 12.0, 8.0.

Example 2:

- 10 **Synthesis of 3 α ,6 α ,24-trihydroxy-5 β -24,24-di(trifluoromethyl)-cholestane
(hypocholaride)**
- 19.2 g of 3 α ,6 α -dihydroxy-cholic acid was dissolved in 200 mL anhydrous methanol. To the solution was then added 0.4 g of p-toluenesulfonic acid. After stirring at room temperature overnight, the methanol solvent was removed under reduced pressure to
15 give a crude product (i.e., 3 α ,6 α -dihydroxy-cholic acid methyl ester) in white foam.
- Crude 3 α ,6 α -dihydroxy-cholic acid methyl ester was then dissolved in 90 mL dimethylformamide (DMF). Into the DMF solution thus obtained was added 21.3 g TBDMSCl (1.5 eq.) and 24.0 g (3.75 eq.). The mixture was subsequently heated at 90°C for 1 hour for protection of the 3 α ,6 α hydroxy groups. The DMF solvent was
20 subsequently removed under vacuum and the residue was added into ethyl ether and washed with sodium hydrogen carbonate and brine sequentially. After being dried over anhydrous sodium sulfate, ethyl ether was removed under reduced pressure. The residue was purified by a silica gel column to give a pure hydroxy-protected product in white foam at a 95% yield.
- 25 6.5 g of the hydroxy-protected product thus obtained was first dissolved in 60 mL glycol dimethyl ether. To the solution thus obtained were then added 1.5 mL trimethyl(trifluoromethyl)silane and a catalytic amount of CsF at room temperature. After stirring overnight, ethanol was added to the solution. The solution was then stirred at room temperature for 1 hour before all the solvents were removed under
30 reduced pressure to give crude product (i.e., trifluoromethylketone).
- The crude trifluoromethylketone product was dissolved in 60 mL glycol dimethyl ether. Into the solution were then added 1.5 mL trimethyl(trifluoromethyl)silane and a catalytic amount of CsF at room temperature.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

After the solution was stirred overnight, 3 mL ethanol was added to it. The solution was then further stirred at room temperature for 1 hour before all the solvents were removed under reduced pressure. The residue thus obtained was dissolved in a mixture of 100 mL ethanol and 3 mL concentrated hydrogen chloride. The ethanol solution was 5 stirred for 1 hour, and the solvent was then removed under reduced pressure. The residue was subject to column purification to give the product (i.e., hypocholaride) as a white solid.

10 ¹H NMR (CD₃OD): 4.00 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 0.92~1.89 (m, 32 H); 0.67 (s 3H).
15 ¹³C NMR: 123.6 (dd, 280 Hz); 76.0 (m); 70.9; 67.1, 56.1, 55.7, 42.5, 39.8, 39.7, 35.8, 35.4, 35.3, 34.7, 34.0, 29.6, 28.5, 27.6, 23.7, 22.6, 20.4, 17.3.

Example 3:**Evaluation of liver X receptor agonistic activity**

15 The liver X receptor agonistic activity of hypocholamide and hypocholaride was evaluated in a gene transactivation assay. See, e.g., Song, C. et al., *Steroids*, 2000, 65, 423-427.

20 Specifically, human embryonic kidney 293 cells were seeded into a 48-well culture plate at 10⁵ cells per well in a Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum. After incubation for 24 hours, the cells were transfected by the calcium phosphate coprecipitation method with 250 ng of a pGL3/UREluc reporter gene that consisted of three copies of AGGTCAagccAGGTCA fused to nucleotides -56 to +109 of the human c-fos promoter in front of the firefly luciferase gene in the plasmid basic pGL3 (Promega, Madison, WI), 40 ng pSG5/hRXR_α, 40 ng pSG5/rUR or CMX/hliver X receptor_α, 10 ng pSG5/hGrip1, 0.4 ng CMV/R-luc (transfection normalization reporter, Promega) and 250 ng carrier DNA per well. See, e.g., Janowski, B.A. et al., *Nature*, 1996, 383, 728-731; Song, C. et al., *Endocrinology*, 2000, 141, 4180-4184; Hong, H. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 4948-4952; and Amemiya-Kudo, M. et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 31078-31085.

25 After incubation for another 12 to 24 hours, the cells were washed with phosphate buffer saline and then refed with DMEM supplemented with 4% delipidated fetal bovine serum. An ethanol solution containing hypocholamide or hypocholaride

WO 03/039480

PCT/US02/35900

was added in duplicate to the DMEM cell culture with the final concentration of hypocholamide of 1 to 10 μ M and the final ethanol concentration of 0.2%. After incubation for another 24 to 48 hours, the cells were harvested and the luciferase activity was measured with a commercial kit (Promega Dual luciferase II) on a

- 5 Monolight luminometer (Becton Dickenson, Mountain View, CA).

The results show that both hypocholamide and hypocholaride were unexpectedly potent agonists of liver X receptor alpha and liver X receptor beta (i.e., UR). For instance, hypocholaride had ED₅₀ values of 20 nM and 80 nM for liver X receptor alpha and liver X Receptor beta, respectively.

10

Example 4:

***In vitro* study on ApoE gene expression**

Rat astrocyte cultures were prepared from the cerebral cortex of 1-2-day-old Harlan Sprague-Dawley neonatal rats (Harlan, Indianapolis, IN) according to a method described in LaDu et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275 (43): 33974-80. The astrocyte cells were grown to 90% confluence before the initiation of experiments. The culture medium was changed to α -minimum essential medium containing N2 supplements (Life Technologies, Inc., Gaithersburg, Maryland), to which hypocholamide (0.1 to 1 μ M/L) was added in triplicates. After incubation for 48-72 hours, a conditioned

- 20 medium was collected and mixed with a SDS loading buffer. Cells lysate was made *in situ* by adding a SDS loading buffer to the culture plates.

Western blot analysis was performed as described by LaDu et al., *supra*. Cell lysate and conditioned media were loaded on a 4-20% gradient SDS-polyacrylamide electrophoresis gel and transferred onto nitrocellulose membranes after electrophoresis.

25 The membrane were stained with amino black briefly and de-stained in distilled water. After the protein staining patterns were scanned, the membranes were blocked with a phosphate-buffered saline solution containing 0.2% Tween 20 and 1% fat-free milk powder. The ApoE amount was detected by using anti-rat ApoE polyclonal antibodies, horseradish peroxidase-conjugated goat anti-rabbit IgG, a chmiliminescent substrate

30 (Pierce, Rockford, IL) and X-ray films.

Compared with vehicle treatment, the administration of hypocholamide resulted in an unexpectedly significant increase in the amount of ApoE in both cell medium and lysate.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

Example 5:**Animal study on ApoE gene expression**

Twenty LDL receptor null gene mice were fed with an atherogenic diet (15% fat, 0.2% cholesterol) and divided into 4 groups (5 each) for receiving, respectively, 0 (control), 25, 50, and 100 mg/kg body weight/day of hypocholamide dissolved in their drinking water which also contained 0.25% HPCD, for 2 weeks. At the end of the 2 weeks, the mice were sacrificed and various tissues (i.e., liver, brain, and intestine) were collected. The collected tissues were analyzed according to the method described in Example 4.

The results show that the groups treated with hypocholamide had a total serum cholesterol level much lower than that in the control group. It was also shown that hypocholamide induced ATP-binding cassette protein A1 (ABCA1), sterol-regulating enhancing region binding protein 1 (SREBP-1) and apoE expression in the central nerve system of LDL receptor null mice. *In situ* hybridization using anti-ApoE probe showed much more apoE mRNA in the brains of the treated mice than that in the untreated mice, especially in the region of hippocampus and cerebral cortex.

Example 6:**Animal study on atherosclerosis**

Twenty 8-week-old male apoE null mice (backcrossed with C57BL/6 mice for more than 10 generations) purchased from Jackson Laboratories were housed in a temperature-controlled room with a 12-hour light-dark cycle. The mice were fed on a standard rodent diet (Purina Mills, St. Louis, MO) with 0.25% β -cyclodextrin (Acros Organics, Ceel, BELGIUM) added to the water. Among them, 10 mice were fed on water supplemented with 0.5mg/ml hypocholamide. All procedures performed on the mice were in accordance with the National Institutes of Health and institutional guidelines.

At 32 weeks of age, each of the mice was anesthetized, exsanguinated via the retro-orbital sinus, and perfused at physiological pressure via the left ventricle of the heart with an outflow in the right atrium with phosphate buffered saline (PBS) for 15 minutes and then another 20 minutes with 4% paraformaldehyde and 5% sucrose in PBS. Aortas used for immunohistochemistry were perfused with PBS alone. The

WO 03/039480

PCT/US02/35900

upper half of the heart and the proximal aorta (including the brachiocephalic trunk, left carotid, and left subclavian) were embedded in OCT Compound (Sakura Finetek, Torrance, CA) and then frozen in a mixture of dry ice and 2-methylbutane. The frozen tissue was serially sectioned into 10- μ m sections from the brachiocephalic trunk 5 through the aortic root. Every 10th section was stained with hematoxylin and eosin, with the neighboring sections stained with oil red O and Harris' hematoxylin and counterstained with fast green, or with Gomori's trichrome acid fuchsin (GTAF). The lesion area was quantified by using digitally captured oil red O-stained sections in the brachiocephalic trunk 350 μ m distal from the point at which the brachiocephalic trunk 10 entered the aortic arch and in the aortic root at the site of the appearance of the coronary artery. The size of the lesion in the brachiocephalic trunk was determined as a percentage of the total lumen area. See, e.g., Nicoletti, A. et al., *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, 910-918.

Atherosclerosis was quantified by use of OpenLab Software, version 1.7.6. For 15 immunohistochemistry involving T cells, the slides were incubated overnight at 4°C with purified anti-CD4 rat IgG (GK1.5, 1 μ g/mL), rinsed, and incubated with secondary rat anti-IgG (10 μ g/mL). The antigen-antibody binding was detected by an avidin-biotinylated horseradish peroxidase system (Vector Laboratories, Burlingame, CA) with diaminobenzidine (DAB, Vector Laboratories) and counterstained with 20 hematoxylin.

Plasma lipid levels were determined as described in Cabana, V.G. et al., *J. Lipid Res.*, 1999, 40, 1090-1103. Plasma obtained at the time of euthanasia (150 to 250 μ L) was fractionated on tandem Superose 6 fast protein liquid chromatography (FPLC) columns in 200 mmol/L sodium phosphate (pH 7.4), 50 mmol/L NaCl, 0.03% EDTA, 25 and 0.02% sodium azide, and 400- μ L fractions were collected. The amount of cholesterol in the even-numbered fractions was determined and expressed as micrograms cholesterol per milliliter of plasma. The area under the lipoprotein peaks was quantified by computer digitizer (SigmaScan, Scientific Measurement Systems, Jandel Scientific, Chicago, IL) and expressed as percentage of total area.

The results indicate that hypocholamide effectively slowed atherosclerosis at 30 distal sites in apoE null mice.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

OTHER EMBODIMENTS

A number of embodiments of the invention have been described. Nevertheless, it will be understood that various modifications may be made without departing from the spirit and scope of the invention. Accordingly, other embodiments are within the 5 scope of the following claims, and as various changes can be made to the above compositions, formulations, combinations, and methods without departing from the scope of the invention, it is intended that all matter contained in the above description be interpreted as illustrative and not in a limiting sense. All patent documents and references listed herein are incorporated by reference.

10

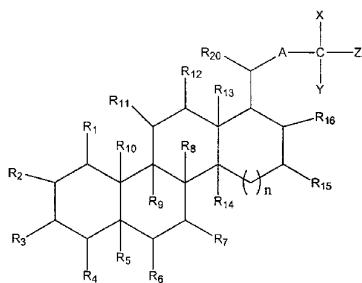
WO 03/039480

PCT/US02/35900

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating a disorder related to a high blood serum cholesterol concentration in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a compound of formula (I):

5



wherein

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, and R₂₀ are independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, amino, carboxyl, oxo, sulfonic acid, or 10 alkyl that is optionally substituted at one or more positions with -NH-, -N(alkyl)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂O-, -SO₂-O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR'-, or -NR'-CO-;
- R₈, R₉, R₁₃, and R₁₄ are independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, hydroxy, or amino;
- 15 n is 0, 1, or 2;
- A is alkylene, alkenylene, or alkynylene;

WO 03/039480

PCT/US02/35900

- X, Y, and Z are independently alkyl, haloalkyl, -OR', -SR', -NR'R'', -N(OR')R'', or -N(SR')R''; or X and Y together are =O, =S, or =NR'; and R' and R'', are independently hydrogen, alkyl, or haloalkyl; or a salt, an ester, an amide, an enantiomer, an isomer, a tautomer, a polymorph, a prodrug, or a derivative thereof.
2. The method of claim 1, wherein R₁, R₂, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₄, R₁₅, and R₁₆ are independently hydrogen; R₁₀, R₁₃, and R₂₀ are independently alkyl; n is 0; and A is alkylene.
- 10 3. The method of claim 2, wherein R₅ is hydrogen; and R₃ and R₆ are hydroxy.
4. The method of claim 3, wherein R₅ is beta-hydrogen; and R₃ and R₆ are alpha-hydroxy.
5. The method of claim 1, wherein R₅ is hydrogen; and R₃ and R₆ are hydroxy.
- 15 6. The method of claim 3, wherein R₅ is beta-hydrogen; and R₃ and R₆ are alpha-hydroxy.
7. The method of claim 1, wherein X, Y, and Z, are independently alkyl, haloalkyl, -OR', or -SR'.
- 20 8. The method of claim 7, wherein R₁, R₂, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₄, R₁₅, and R₁₆ are hydrogen; R₁₀, R₁₃, and R₂₀ are alkyl; n is 0; and A is alkylene.
- 25 9. The method of claim 8, wherein R₅ is hydrogen; and R₃ and R₆ are hydroxy.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

10. The method of claim 9, wherein R₅ is beta-hydrogen; and R₃ and R₆ are alpha-hydroxy.

5 11. The method of claim 7, wherein R₅ is hydrogen; and R₃ and R₆ are hydroxy.

12. The method of claim 11, wherein R₅ is beta-hydrogen; and R₃ and R₆ are alpha-hydroxy.

10 13. The method of claim 7, wherein X and Y together are =O or =S; and Z is -OR', -SR', -NR'R'', -N(OR')R'', or -N(SR')R''.

14. The method of claim 13, wherein R₁, R₂, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₄, R₁₅, and R₁₆ are hydrogen; R₁₀, R₁₃, and R₂₀ are alkyl; n is 0; and A is alkylene.

15

15. The method of claim 14, wherein R₅ is hydrogen; and R₃ and R₆ are hydroxy.

16. The method of claim 15, wherein R₅ is beta-hydrogen; and R₃ and R₆ are alpha-hydroxy.

20

17. The method of claim 13, wherein R₅ is hydrogen; and R₃ and R₆ are hydroxy.

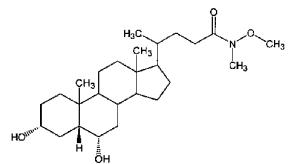
18. The method of claim 17, wherein R₅ is beta-hydrogen; and R₃ and R₆ are alpha-hydroxy.

25

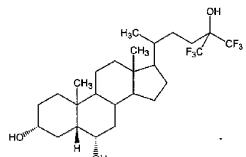
WO 03/039480

PCT/US02/35900

19. The method of claim 1, wherein the compound is



20. The method of claim 1, wherein the compound is



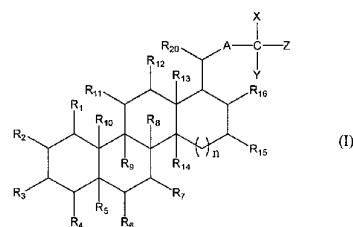
21. The method of claim 1, wherein the disorder is a vascular disorder or a

5 neurodegenerative disorder.

22. The method of claim 21, wherein the disorder is atherosclerosis, senile cognitive impairment, or dementia.

23. The method of claim 21, wherein the disorder is Alzheimer's disease.

24. A compound of formula (I):



WO 03/039480

PCT/US02/35900

wherin

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, and R₂₀ are independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, amino, carboxyl, oxo, sulfonic acid, or

- 5 alkyl that is optionally substituted at one or more positions with -NH-, -N(alkyl)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-; -SO₂O-, -SO₃O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-
- NR'-, or -NR'-CO-;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, and R₁₄ are independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, hydroxy, or amino;

10 n is 0, 1, or 2;

A is alkylene, alkenylene, or alkynylene;

X, Y, and Z are independently alkyl, haloalkyl, -OR', -SR', -NR'R'', -

N(OR')R'', or -N(SR')R''; or X and Y together are =O, =S, or =NR'; and

15 R' and R'' are independently hydrogen, alkyl, or haloalkyl;

or a salt, an ester, an amide, an enantiomer, an isomer, a tautomer, a polymorph, a prodrug, or a derivative thereof.

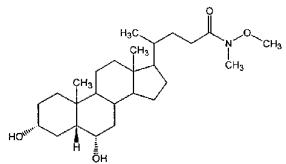
25. The compound of claim 24, wherein R₅ is beta-hydrogen; R₃ and R₆ are alpha-hydroxy; n is 0; and A is alkylene.

20 26. The compound of claim 24, wherein X, Y, and Z are alkyl, haloalkyl, -OR', or -SR'; or X and Y together are =O or =S, and Z is -OR', -SR', -NR'R'', -N(OR')R'', or -N(SR')R''.

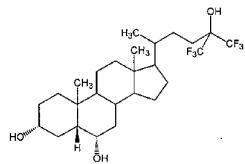
27. The compound of claim 24, wherein the compound is

WO 03/039480

PCT/US02/35900

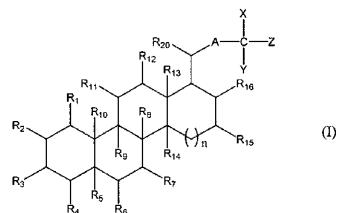


28. The compound of claim 24, wherein the compound is



29. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically-effective amount of a

5 compound, the compound selected from compounds of formula (I)



wherein

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, and R₂₀ are independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, amino, carboxyl, oxo, sulfonic acid, or alkyl that is optionally substituted at one or more positions with -NH-, -N(alkyl)-, -

WO 03/039480

PCT/US02/35900

O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂-O-, -SO₃-O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-

NR'-, or -NR'-CO-;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, and R₁₄ are independently hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, hydroxy, or amino;

5 n is 0, 1, or 2;

A is alkylene, alkenylene, or alkynylene;

X, Y, and Z are independently alkyl, haloalkyl, -OR', -SR', -NR'R'', -

N(OR')R'', or -N(SR')R'', or X and Y together are =O, =S, or =NR'; and

R' and R'' are independently hydrogen, alkyl, or haloalkyl;

10 or a salt, an ester, an amide, an enantiomer, an isomer, a tautomer, a polymorph a prodrug, or a derivative thereof.

30. The composition of claim 29, wherein R₅ is beta-hydrogen; R₃ and R₆ are alpha-hydroxy; n is 0; and A is alkylene.

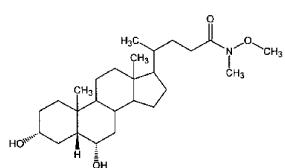
15 31. The composition of claim 29, wherein X, Y, and Z are alkyl, haloalkyl, -OR', or -

SR'; or X and Y together are =O or =S, and Z is -OR', -SR', -NR'R'', -N(OR')R'',

or -N(SR')R''.

32. The composition of claim 29, wherein the compound is

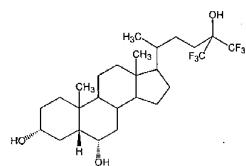
20



WO 03/039480

PCT/US02/35900

33. The composition of claim 29, wherein the compound is



34. The composition of claim 29, wherein the composition is a dosage form.

35. The composition of claim 34, wherein the dosage form is selected from the group consisting of tablet, soft gelatin capsule, hard gelatin capsule, suspension tablet, effervescent tablet, powder, effervescent powder, chewable tablet, solution, suspension, emulsion, cream, gel, patch, and suppository.

36. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a tablet.

37. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a soft gelatin capsule.

38. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a hard gelatin capsule.

39. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a suspension tablet.

40. The composition of claim 34, wherein the dosage form is an effervescent tablet.

41. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a powder.

42. The composition of claim 34, wherein the dosage form is an effervescent powder.

43. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a chewable tablet.

44. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a solution.

45. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a suspension.

46. The composition of claim 34, wherein the dosage form is an emulsion.

47. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a cream.

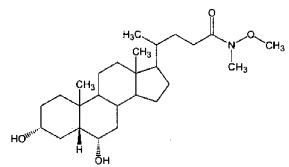
48. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a gel.

WO 03/039480

PCT/US02/35900

49. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a patch.
 50. The composition of claim 34, wherein the dosage form is a suppository.
 51. The composition of claim 34, further comprising a pharmaceutically acceptable excipient.
 52. The composition of claim 51, wherein the pharmaceutically acceptable excipient comprises a binder, a disintegrant, a filler, a surfactant, a solubilizer, a stabilizer, a lubricant, a wetting agent, a diluent, a anti-adherent, a glidant, or a pharmaceutically compatible carrier.
- 5 53. A method for activating a liver X receptor alpha in a subject, comprising administering a compound of claim 24 to the subject.

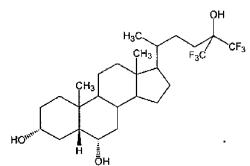
54. The method of claim 53, wherein the compound is



55. The method of claim 53, wherein the compound is

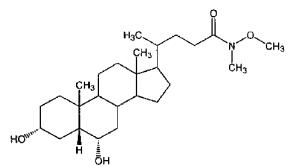
WO 03/039480

PCT/US02/35900

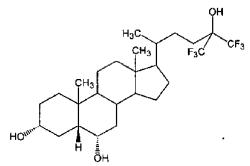


56. A method for activating a liver X receptor alpha in a subject, comprising
administering a compound of claim 24 to the subject, wherein the activity of the
compound does not result in significant toxic side effects in the subject.

57. The method of claim 56, wherein the compound is



58. The method of claim 56, wherein the compound is



WO 03/039480

PCT/US02/35900

59. The method of claim 56, which is used to treat a disease or disorder related to high blood serum concentration of cholesterol in a subject.
60. The method of claim 56, wherein the disease or disorder is a vascular disorder, or a neurodegenerative disorder.
- 5 61. The method of claim 56, wherein the liver X receptor alpha is selectively activated.
62. A method of treating a disease or disorder where treatment with a liver X receptor alpha agonist is indicated, the method comprises orally administering the composition of claim 29 to a subject in need of such treatment.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

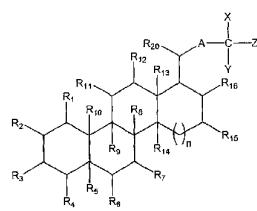
(10) International Publication Number
WO 03/039480 A3

- (51) International Patent Classification¹: A61K 31/56 (81) Designated States (national): AI, AG, AI₂, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/35900 (82) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CI, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) International Filing Date: 8 November 2002 (08.11.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/348,020 8 November 2001 (08.11.2001) US
- (63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application: US 60/348,020 (CIP) Filed on 8 November 2001 (08.11.2001)
- (71) Applicant (for all designated States except US): THE UNIVERSITY OF CHICAGO [US/US]; 5640 South Ellis, Suite 405, Chicago, IL 60637 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): LIAO, Shutung [US/US]; 5632 South Woodlawn Avenue, Chicago, IL 60637 (US); SONG, Ching [CN/US]; 5726 South Drexel Avenue, Apartment 2, Chicago, IL 60637 (US).
- (74) Agent: TSAO, Y., Rocky; Fish & Richardson, P.C., 225 Franklin Street, Boston, MA 02110-2804 (US).



(54) Title: METHOD OF TREATING DISORDER RELATED TO HIGH CHOLESTEROL CONCENTRATION

WO 03/039480 A3



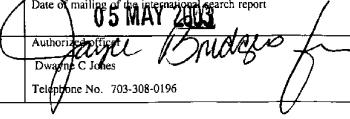
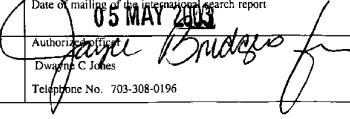
(57) Abstract: A method of treating a disorder related to a high cholesterol concentration, comprising administering to a subject in need thereof a compound of formula (I). Also disclosed are methods, kits, combinations, and compositions for treating a disorder in a subject where an activator of liver X alpha is indicated, such as in, for example, treating a high cholesterol disease.

Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
19 June 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/35900												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/56 US CL : 514/177, 178, 180, 191, 182 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/177, 178, 180, 191, 182														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">EP 0 562 849 A2 (ELI LILLY AND COMPANY) 29 September 1993, see entire document</td> <td style="padding: 2px;">1-62</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">Database CAPLUS on STN, Univ. of Pennsylvania, (Philadelphia, PA, USA), No. 57-64382, WHITEHOUSE, M. et al., "Catabolism in vitro of cholesterol: some comparative aspects", abstract, Arch. Biochem. Biophys. 1962, 98, pages 305-311.</td> <td style="padding: 2px;">1-62</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 3,963,765 A (MAZUR et al.) 15 June 1976, see entire document.</td> <td style="padding: 2px;">24-52</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	EP 0 562 849 A2 (ELI LILLY AND COMPANY) 29 September 1993, see entire document	1-62	Y	Database CAPLUS on STN, Univ. of Pennsylvania, (Philadelphia, PA, USA), No. 57-64382, WHITEHOUSE, M. et al., "Catabolism in vitro of cholesterol: some comparative aspects", abstract, Arch. Biochem. Biophys. 1962, 98, pages 305-311.	1-62	Y	US 3,963,765 A (MAZUR et al.) 15 June 1976, see entire document.	24-52
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	EP 0 562 849 A2 (ELI LILLY AND COMPANY) 29 September 1993, see entire document	1-62												
Y	Database CAPLUS on STN, Univ. of Pennsylvania, (Philadelphia, PA, USA), No. 57-64382, WHITEHOUSE, M. et al., "Catabolism in vitro of cholesterol: some comparative aspects", abstract, Arch. Biochem. Biophys. 1962, 98, pages 305-311.	1-62												
Y	US 3,963,765 A (MAZUR et al.) 15 June 1976, see entire document.	24-52												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: "T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention. "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance. "E" earlier application or patent published on or after the international filing date. "U" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified). "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means. "P" document published prior to the international filing date but later than the priority case claimed.														
Date of the actual completion of the international search 29 April 2003 (29.04.2003)		Date of mailing of the international search report  05 MAY 2003												
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230														
Authorized officer  Dwayne C. Jones Telephone No. 703-308-0196														

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	PCT/US02/35900

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
REGISTRY, CAPLUS, CAOLD, USPATFULL, MEDLINE, DRUGU structure search with the following terms:
?cholester?(5a)(blood or serum or plasma)k anticholesteremic agents, ?abolism, arteriosclerosis, antiarteriosclerotics, derment?,
congnit?(1)impair?, ?alzheimer?, hyperlipide? or hyperlipen? or hypercholesterem?(neuordegenerat? or ?vascular)(4a)(disease# or
disorder#)

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 25/28	
// C 0 7 J 9/00	A 6 1 P 43/00	
C 0 7 J 41/00	C 0 7 J 9/00	
C 0 7 M 7:00	C 0 7 J 41/00 C S P	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N 0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ソン、チン

アメリカ合衆国 6 0 6 3 7 イリノイ州 シカゴ サウス ドレクセル アベニュー 5 7 2 6
アパートメント 2

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA03 DA11 MA01 MA04 MA17 MA23 MA28 MA31 MA32
MA35 MA37 MA43 MA52 MA63 NA14 ZA01 ZA15 ZA16 ZA36
ZA45 ZA52 ZB21
4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE04 FF04 FF14 GG01 HH01 JJ03
KK01 LL01 MM03 NN01 PA09 PA11 PB05 QQ01 RR09