[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580043450.8

[51] Int. Cl.
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)
A61K 31/055 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 12 月 10 日

[11] 公开号 CN 101321524A

[22] 申请日 2005.12.15
[21] 申请号 200580043450.8
[30] 优先权
[32] 2004.12.17 [33] US [31] 60/637,144
[86] 国际申请 PCT/US2005/045375 2005.12.15
[87] 国际公布 WO2006/065968 英 2006.6.22
[85] 进入国家阶段日期 2007.6.18
[71] 申请人 惠氏公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 M·戴 H·A·哈里斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘 健 刘 玥

权利要求书 15 页 说明书 33 页 附图 2 页

[54] 发明名称

雌激素 β 激动剂的新用途

[57] 摘要

本发明提供了用雌激素 β 选择性激动剂治疗认知疾病或障碍及其症状的方法。

1. 一种治疗帕金森病的方法，所述方法包括以下步骤:

a)鉴别患有该病的患者；和

b)给予该患者治疗有效量的 ERβ 选择性配体，其中该 ERβ 选择性配体基本上无 ERβ 拮抗剂活性。

2. 一种改善帕金森病症状的方法，所述方法包括以下步骤:

a)鉴别患有该病和具有其症状的患者；和

b)给予该患者治疗有效量的 ERβ 选择性配体，其中该 ERβ 选择性配体基本上无 ERβ 拮抗剂活性。

3. 权利要求 2 的方法，其中所述帕金森病的症状选自平衡性差、帕金森步态、运动徐缓、强直、震颤、语言改变、面部表达的丧失、字体过小、吞咽困难、流涎、疼痛、痴呆或意识错乱、睡眠障碍、便秘、皮肤问题、抑郁症、恐惧、焦虑、记忆困难及思考缓慢、性功能障碍、排尿问题、疲劳、心痛和能量消耗。

4. 一种改善认知疾病或障碍的症状的方法，所述方法包括以下步骤:

a)鉴别患有该认知疾病或障碍和具有所述症状的患者；和

b)给予该患者治疗有效量的 ERβ 选择性配体，其中该 ERβ 选择性配体基本上无 ERβ 拮抗剂活性；和

其中，该疾病或障碍选自多发性硬化、抑郁症、精神分裂症、中风、阿耳茨海默氏病或焦虑。

5. 权利要求 4 的方法，其中该疾病或障碍是精神分裂症。

6. 权利要求 5 的方法，其中该精神分裂症的症状是选自正性、负性、认知症状。

7. 权利要求 6 的方法，其中该精神分裂症的症状是正性症状。

8. 权利要求 7 的方法，其中该负性症状是幻觉、妄想或偏执狂。

9. 权利要求 6 的方法，其中该精神分裂症的症状是负性症状。

10. 权利要求 9 的方法，其中该负性症状是回避社交、情感贫乏、兴趣缺失或动机减少。

11. 权利要求 6 的方法，其中该精神分裂症的症状是认知症状。

12. 权利要求 11 的方法，其中该认知症状是注意力、对象定名、工作记忆、长期记忆储存或执行功能上的严重缺陷。

13. 权利要求 11 的方法，其中该认知症状包括长期记忆储存或执行功能。

14. 权利要求 11 的方法，其中该认知症状是信息处理缓慢、神经活动或长期抑郁症。

15. 权利要求 4 的方法，其中该疾病或障碍是多发性硬化。

16. 权利要求 5 的方法，其中该发性硬化的症状选自视神经炎视力模糊、眼疼、丧失色觉、失明、复视、眼震急动眼运动、射击眼运动下或上的视辨距不良常数、核间的眼肌麻痹、眼震、复视、运动和声音光幻视、眼震、复视、传入性瞳孔缺陷、运动轻瘫、单肢轻瘫、轻截瘫、轻偏瘫、quadraparesis 麻痹、截瘫、偏瘫、四肢麻痹、quadraplegia、痉挛状态、发音困难、肌内萎缩、痉挛、痛性痉挛、张力过低、阵挛、肌阵挛、肌纤维颤搐、下肢不宁综合征、足下垂异常功能反射（msrs，巴宾斯基征、hoffman's、查多克征）、感觉异常、麻木、神经痛、神经病性和神经原性疼痛、I'hermitte's、本体感受功能障碍、三叉神经痛、共济失调、意向性震颤、辨距困难、前庭共济失调、眩晕、言语共济失调、张力障碍、轮替动作困难、尿频、膀胱痉挛、膀胱松弛、逼尿肌-括约肌协同失调、勃起功能障碍、性快感缺失、逆行射精、冷淡、便秘、排泄尿急、抑郁症、认知功能障碍、痴呆、心境不稳、情绪不稳、欣快、双相性综合征、焦虑、失语症、言语障碍症、疲劳、乌托夫症状、胃食管反流和睡眠障碍。

17. 权利要求 4 的方法，其中该疾病或障碍是抑郁症。

18. 权利要求 17 的方法，其中该抑郁症的症状选自情感和心境压抑，丧失对某些或所有活动的兴趣或快乐，食欲、体重或睡眠模式的改变，能量缺乏、疲劳、自尊低下，思考、认知或决断能力减弱，感到绝望或无价值，心理运动激动或迟缓、自我谴责、不适当的内疚、多次想到死亡和自杀、计划或尝试自杀。

19. 权利要求 4 的方法，其中该疾病或障碍是阿耳茨海默氏病。

20. 权利要求 19 的方法，其中该阿耳茨海默氏病的症状选自记忆、注意力、判断、决策、自然环境的定向、语言、依赖速度的活动、摘要推理、视觉空间能力、执行功能的损伤，及行为障碍、无兴趣和被动、情感淡漠、穿衣不当、自我关心弱、精神激动、剧烈爆发、攻击、抑郁、焦虑、幻觉、妄想、个性改变、心境变化及痴呆。

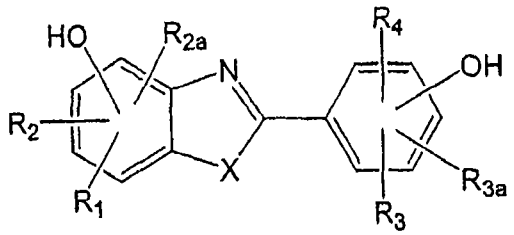
21. 权利要求 4 的方法，其中疾病或障碍是焦虑。

22. 权利要求 21 的方法，其中焦虑的症状选自惧怕、恐惧、震颤、肌痛、失眠、腹部不适、头晕、易激惹、固执、重复思考、强迫行为、心悸、胸疼、胸闷、出汗、发麻、窒息的感觉、对失控的恐惧、幻觉重现、梦魇、侵入思考、侵入回忆、回避行为、情感麻木、无法入睡、焦虑感觉、活动过度的惊恐反应、警觉过度、愤怒爆发、昏晕、颜面潮红和大量出汗。

23. 权利要求 4 的方法，其中疾病或障碍是中风。

24. 权利要求 23 的方法，其中中风的症状选自轻偏瘫、眩晕、麻木、失语症、发音困难、言语障碍症、面部下垂、平衡或协调缺失、行走无力、知觉改变、视觉的改变、头痛、面部疼、四肢疼、定向障碍、意识的改变、胸疼、呼吸急促、心悸、呃逆、恶心和全身虚弱。

25. 权利要求 1－24 任一项的方法，其中 ERβ 选择性配体具有式 I:



I

其中:

R_1 是氢、羟基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基、具有 1-6 个碳原子的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的亚砜基烷基、具有 1-6 个碳原子的砜基烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基、具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6-元杂环、$-NO_2$、$-NR_5R_6$、$-N(R_5)COR_6$、-CN、-CHFCN、$-CF_2CN$、具有 2-7 个碳原子的炔基或具有 2-7 个碳原子的链烯基；其中烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6 或 $N(R_5)COR_6$ 取代;

R_2 和 R_{2a} 各自独立地是氢、羟基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷

基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基或具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基；其中烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6或 $N(R_5)COR_6$取代；

R_3、R_{3a}和 R_4各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、卤素、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基或具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基；其中烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6或 $N(R_5)COR_6$取代；

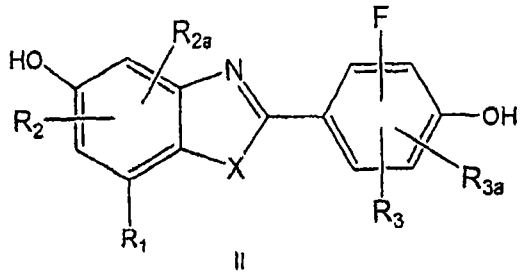
R_5或 R_6各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基；

X 是 O、S 或 NR_7；

R_7是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$或$-SO_2R_5$；

或其药学上可接受的盐或前药。

26. 权利要求 25 的方法，其中 ERβ 选择性配体具有下式 II:



II

其中：

R_1是具有 2-7 个碳原子的链烯基；其中链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6或 $N(R_5)COR_6$取代；

R_2和 R_{2a}各自独立地是氢、羟基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基或具有 1-6 个碳原

子的三氟烷氧基；其中烷基、链烯基或炔基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6或$N(R_5)COR_6$取代；

R_3和R_{3a}各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、卤素、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基或具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基；其中烷基、链烯基或炔基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6或$N(R_5)COR_6$取代；

R_5或R_6各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基；

X 是 O、S 或NR_7；

R_7是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$或$-SO_2R_5$；

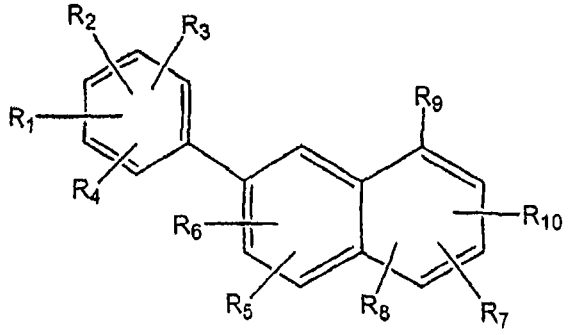
或其药学上可接受的盐或前药。

27. 权利要求 25 或 26 的方法，其中 X 是 O。

28. 权利要求 25-27 任一项的方法，其中R_1是具有 2-3 个碳原子的链烯基，所述链烯基任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6或$N(R_5)COR_6$取代。

29. 权利要求 1-24 任一项的方法，其中 ERβ 选择性配体是 2-(3-氟-4-羟基苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并噁唑-5-醇或其药学上可接受的盐或前药。

30. 权利要求 1-24 任一项的方法，其中 ERβ 选择性配体具有下式 III:



III

其中：

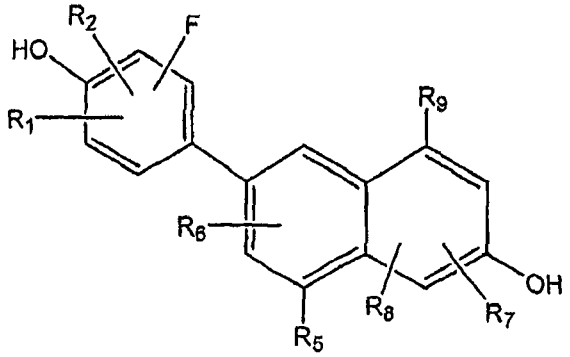
R_1、R_2、R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基或卤素；

R_5、R_6、R_7、R_8、R_9 和 R_{10} 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、-CHO、苯基或是具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6-元杂环；其中 R_5、R_6、R_7、R_8、R_9 或 R_{10} 的烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-NO_2$ 或苯基取代；其中 R_5、R_6、R_7、R_8、R_9 或 R_{10} 的苯基部分可以任选被下列基团单-、二-或三取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、卤素、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、$-NO_2$、氨基、具有 1-6 个碳原子的烷基氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的二烷基氨基、巯基、具有 1-6 个碳原子的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰基、具有 2-7 个碳原子的烷氧基羰基、具有 2-7 个碳原子的烷基羰基或苯甲酰基；

其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_7、R_8、R_9 或 R_{10} 当中至少有一个是羟基，

或其药学上可接受的盐或前药。

31. 权利要求 30 的方法，其中 ERβ 选择性配体具有下式 IV：



IV

其中：

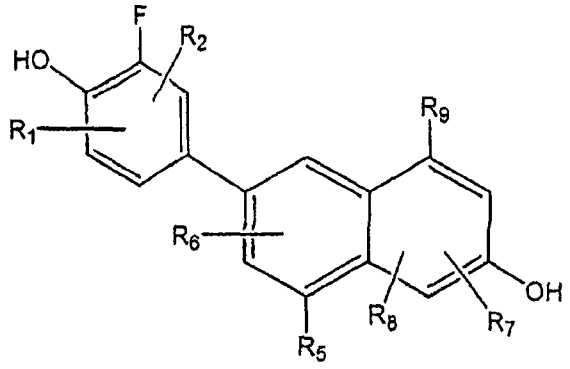
R_1 和 R_2 各自独立选自氢、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基和具有 2-7 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基或卤素；

R_5、R_6、R_7、R_8 或 R_9 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、-CHO、三氟甲基、具有 7-12 个碳原子的苯基烷基、苯基或是具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6-元杂环；其中 R_5、R_6、R_7、R_8 或 R_9 的烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-NO_2$ 或苯基取代；其中 R_5、R_6、R_7、R_8 或 R_9 的苯基部分可以任选被下列基团单-、二-或三取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、卤素、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、$-NO_2$、氨基、具有 1-6 个碳原子的烷基氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的二烷基氨基、巯基、具有 1-6 个碳原子的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰基、具有 2-7 个碳原子的烷氧基羰基、具有 2-7 个碳原子的烷基羰基或苯甲酰基；

其中 R_5 或 R_9 当中至少有一个不是氢，

或其药学上可接受的盐或前药。

32. 权利要求 31 的方法，其中 ERβ 选择性配体具有下式 V：



V

或其药学上可接受的盐或前药。

33. 权利要求 31 或 32 的方法，其中具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6-元杂环是呋喃、噻吩或吡啶，或其药学上可接受的盐或前药。

34. 权利要求 31-33 任一项的方法，其中 R_5、R_6、R_7、R_8 和 R_9 各自独立地是氢、卤素、-CN、具有 2-7 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CHO、三氟甲基、具有 7-12 个碳原子的苯基烷基，或其药学上可接受的盐或前药。

35. 权利要求 31-34 任一项的方法，其中 R_6、R_7 和 R_8 是氢，或其药学上可接受的盐或前药。

36. 权利要求 1-24 任一项的方法，其中 ERβ 选择性配体是以下之一:

a) 7-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

b) 7-(3-羟基苯基)-2-萘酚;

c) 6-(4-羟基苯基)-1-萘酚;

d) 6-苯基-2-萘酚;

e) 6-(3-羟基苯基)-2-萘酚;

f) 6-(3-氯苯基)-2-萘酚;

g) 2-氟-4-(2-萘基)苯酚;

h) 6-(3-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

i) 6-(3-氯-4-羟基苯酚)-2-萘酚;

j) 1-氯-6-苯基-2-萘酚;

k) 1-溴-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

l) 1-氯-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

m) 1-氟-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

n) 2-羟基-6-(4-羟基苯基)-1-萘甲腈;

o) 6-(4-羟基苯基)-1-苯基-2-萘酚;

p) 6-(4-羟基苯基)-1 -甲基-2-萘酚;

q) 1-氯-6-(3-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

r) 1-氯-6-(3-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

s) 6-(4-羟基苯基)-1-硝基-2-萘酚;

t) 1-氯-6-(4-羟基-2-甲基苯基)-2-萘酚;

u) 6-(4-羟基-2-甲基苯基)-2-萘酚;

v) 6-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-2-萘酚;

w) 6-(2-氯-4-羟基苯基)-2-萘酚;

x) 1-氯-6-(2-氯-4-羟基苯基)-2-萘酚;

y) 6-(2-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

z) 6-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

aa) 6-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

bb) 1-氯-6-(2-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

cc) 1-氯-6-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

dd) 1-氯-6-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

ee) 8-氟-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

ff) 1-氯-8-氟-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

gg) 8-氯-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

hh) 1,5-二氯-8-氟-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

ii) 2-氯-4-(2-萘基)苯酚;

jj) 3-溴-8-氯-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

kk) 1,8-二氯-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

ll) 3-溴-1,8-二氯-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚;

mm) 7-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-萘甲腈;

nn) 8-氯-3-(4-羟基苯基)-7-羟基-1-萘甲腈;

oo) 8-氯-3-(3-氟-4-羟基苯基)-7-羟基-1-萘甲腈;

pp) 6-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

qq) 1-氯-6-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

rr) 8-溴-7-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-萘甲腈;

ss) 8-氟-6-(3-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

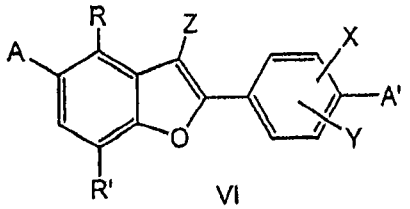
tt) 1-氯-8-氟-6-(3-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚;

uu) 3-(3-氟-4-羟基苯基)-7-羟基-1-萘甲腈;

vv) 3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-7-羟基-1-萘甲腈

或其药学上可接受的盐或前药。

37. 权利要求 1-24 任一项的方法，其中 ERβ 选择性配体具有下式 VI:



VI

其中:

A 是具有 1-6 个碳原子的烷基、卤素、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基、具有 1-6 个碳原子的羟基烷基、CO_2H、$-NH_2$或-OP;

A'是-OP、$-CO_2P$、卤素或羟基烷基;

P 是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基或苯基;

Z 是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、卤素、$-NO_2$、-CN、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基、-COP、$-CO_2P$ 或-C(P)=N-OP;

R 和 R'各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、卤素、-OP、-SP、-SOP、$-SO_2P$、-SCN、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基、$-CF_2CF_3$、具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基、$-NO_2$、$-NH_2$、-NHOP、具有 1-6 个碳原子的羟基烷基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的烷氧基烷基、-烷基-SP、-烷基-SOP、-烷基-SO_2P、-CN、-烷基-CN、-链烯基-CN、-烷基 SCN、-CHFCN、$-CF_2CN$、-链烯基-NO_2、具有 1-6 个碳原子的卤代烷基、具有 2-7 个碳原子的二卤代链烯基、-COP、$-COCF_3$、$-CO_2P$、$-CONR_1R_2$、-烷基-$CONR_1R_2$、-链烯基-$CONR_1R_2$、-烷基-COP、-链烯基-COP、-链烯基-CO_2P、-链烯基-CO_2P、噁二唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基或四唑

基;

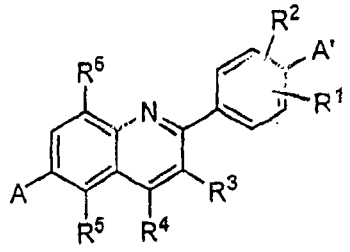
X 和 Y 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、卤素、-NO_2、-CN、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基、-OP、具有 1-6 个碳原子的羟基烷基、CO_2H 或苯基，所述苯基任选被羟基、苄氧基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基或-$OCH_2CH_2NR_1R_2$ 单-或二-取代;

R_1 和 R_2 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 1-6 个碳原子的烷氧基; 或 R_1 和 R_2 连结在一起为-$(CH_2)_p$-;

p=2-6;

或其药学上可接受的盐或前药。

38. 权利要求 1-24 任一项的方法，其中 ERβ 选择性配体具有下式 VII:



VII

其中:

A 和 A'各自独立地是 OH 或 OP;

P 是烷基、链烯基、苄基、酰基、芳酰基、烷氧基羰基、磺酰基或磷酰基;

R^1 和 R^2 各自独立地是 H、卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基或 C_1-C_6 烷氧基;

R^3 是 H、卤素或 C_1-C_6 烷基;

R^4 是 H、卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基、C_2-C_7 炔基、C_3-C_7 环烷基、C_1-C_6 烷氧基、-CN、-CHO、酰基或杂芳基;

R^5 和 R^6 各自独立地是 H、卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基、C_2-C_7 炔基、C_3-C_7 环烷基、C_1-C_6 烷氧基、-CN、-CHO、酰基、苯基、芳基或杂芳基，条件是: R^4、R^5 和 R^6 当中至少有一个是卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基、C_2-C_7 炔基、C_3-C_7 环烷基、C_1-C_6 烷氧基、-CN、-CHO、酰基、苯基、芳基或杂芳基;

其中 R^4、R^5 或 R^6 的烷基或链烯基部分可以任选被卤素、OH、-CN、三氟烷基、三氟烷氧基、$-NO_2$ 或苯基取代;

其中 R^4、R^5 或 R^6 的炔基部分可以任选被卤素、-CN、-CHO、酰基、三氟烷基、三烷基甲硅烷基或任选取代的苯基取代;

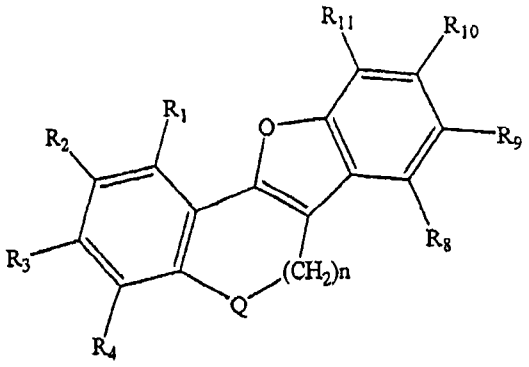
其中 R^5 或 R^6 的苯基部分可以任选被卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基、OH、C_1-C_6 烷氧基、-CN、-CHO、$-NO_2$、氨基、C_1-C_6 烷基氨基、二-(C_1-C_6)烷基氨基、巯基或 C_1-C_6 烷硫基单-、二-、三-取代;

条件是: 当 R^4、R^5 和 R^6 各自是 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基或 C_1-C_6 烷氧基时, 则 R^1 和 R^2 当中至少有一个是卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基或 C_1-C_6 烷氧基;

条件是: R^4 和 R^6 当中至少有一个不是 H;

或其 N-氧化物;

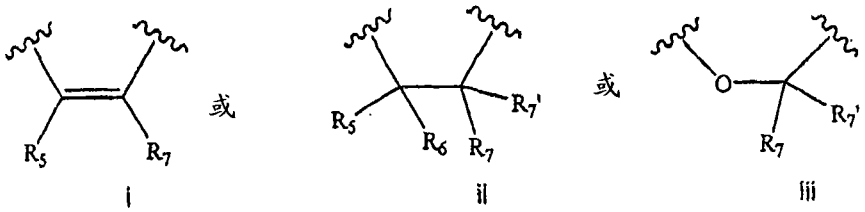
或下式 VIII:



VIII

其中:

Q 具有结构 i、ii 或 iii:



i ii iii

R_1、R_4、R_5、R_6、R_7、$R_{7'}$、R_8 和 R_{11} 各自独立选自氢、C_1-C_6 烷基、$-OR_{20}$、卤素、$-CF_3$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-SR_{20}$、$NR_{20}R_{21}$、-CN、

$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2CN$、$-CH=CHCN$、$-NO_2$、$-CH_2NO_2$、$-CH_2CH_2NO_2$、$-CH=CHNO_2$和$-COR_{20}$;

n =0 或 1;

R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢、C_1-C_6烷基、$-CF_3$、苄基、$-CO_2$(C_1-C_6烷基)和$-CO$(C_1-C_6烷基);

条件是:

a)R_2或R_3当中有一个必须是$-OR_{20}$;

b)R_9或R_{10}当中有一个必须是$-OR_{20}$;

c) 当R_2是$-OR_{20}$时,则R_1和R_3独立选自氢、卤素、C_1-C_6烷基、$-CF_3$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-SR_{20}$、$-CN$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2CN$、$-CH=CHCN$、$-NO_2$、$-CH_2NO_2$、$-CH_2CH_2NO_2$、$-CH=CHNO_2$和$-COR_{20}$;

d)当R_3是$-OR_{20}$时,则R_2和R_4独立地选自氢、C_1-C_6烷基、卤素、$-CF_3$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-SR_{20}$、$-CN$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2CN$、$-CH=CHCN$、$-NO_2$、$-CH_2NO_2$、$-CH_2CH_2NO_2$、$-CH=CHNO_2$和$-COR_{20}$;

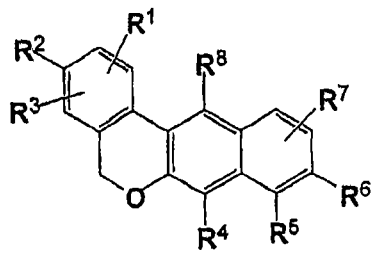
e)当R_9是$-OR_{20}$时,则R_8和R_{10}独立地选自氢、C_1-C_6烷基、卤素、$-CF_3$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-SR_{20}$、$-CN$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2CN$、$-CH=CHCN$、$-NO_2$、$-CH_2NO_2$、$-CH_2CH_2NO_2$、$-CH=CHNO_2$和$-COR_{20}$;

f)当R_{10}是$-OR_{20}$时,则R_9和R_{11}独立地选自氢、C_1-C_6烷基、卤素、$-CF_3$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-SR_{20}$、$-CN$、$-CH_2CN$、$-CH_2CH_2CN$、$-CH=CHCN$、$-NO_2$、$-CH_2NO_2$、$-CH_2CH_2NO_2$、$-CH=CHNO_2$和$-COR_{20}$;和

g)当 Q 具有结构 iii,且R_7、$R_{7'}$、R_8、R_9、R_{11}各自是 H,并且 n=0 时,则R_{10}不是OR_{20},

或其药学上可接受的盐或前药;

或下式 IX:



IX

其中：

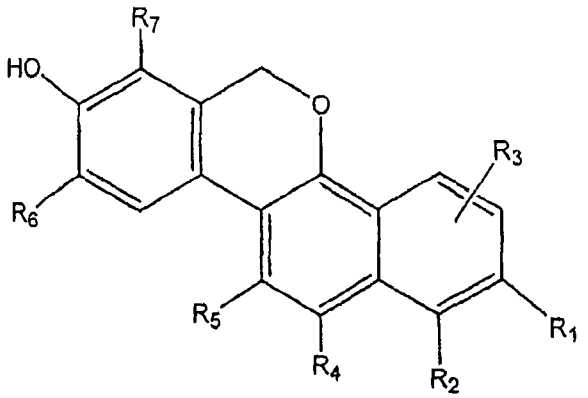
R_1、R_2、R_3、R_5、R_6、R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、羟基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或卤素；

R_4 是氢、C_1-C_6 烷基、卤素、C_1-C_6 烷氧基、-CN、C_2-C_8 链烯基、-CHO、芳基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基或吡啶基；

条件是 R_1-R_8 当中至少有一个不是 H；

或其药学上可接受的盐或前药；

或下式 X：



X

其中：

R_1 和 R_2 是各自独立地选自氢、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基或卤素；其中 R_1 或 R_2 的烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-NO_2$ 或苯基取代；条件是：R_1 或 R_2 当中至少有一个是羟基；

R_3、R_4、R_5、R_6 和 R_7 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、-CHO、苯基或是具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6-元杂环；其中 R_4、R_5、R_6 或 R_7 的烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-NO_2$ 或苯基取代；其中 R_4 或 R_5 的苯基部分可任选被下列基团单-、二-或三-取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、卤素、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、$-NO_2$、氨基、具有 1-6

个碳原子的烷基氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的二烷基氨基、巯基、具有 1-6 个碳原子的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰基、具有 2-7 个碳原子的烷氧基羰基、具有 2-7 个碳原子的烷基羰基或苯甲酰基;

或其药学上可接受的盐或前药。

39. 基本上无 ERβ 拮抗剂活性的 ERβ 选择性配体在制备用于治疗患者的帕金森病的药物中的应用，所述患者被鉴定为患有该疾病。

40. 基本上无 ERβ 拮抗剂活性的 ERβ 选择性配体在制备用于改善患者的帕金森病症状的药物中的应用，所述患者被鉴定为患有该疾病或具有其症状。

41. 基本上无 ERβ 拮抗剂活性的 ERβ 选择性配体在制备用于改善患者的认知疾病或障碍的症状的药物中的应用，所述患者被鉴定为患有该疾病或具有其症状；其中该疾病或障碍选自多发性硬化、抑郁症、精神分裂症、中风、阿耳茨海默氏病或焦虑。

雌激素β激动剂的新用途

发明背景

这个发明涉及雌激素β激动剂（ERβ选择性配体）治疗认知疾病或障碍的用途，包括在其他障碍中显示它们自己的那些，如精神分裂症、多发性硬化、抑郁症、帕金森病、中风、阿耳茨海默氏病和焦虑障碍及其症状。

精神分裂症是这样的疾病，特征在于三种不同的症状群。正性症状是由幻觉、妄想和偏执狂构成。负性症状包括回避社交、情感贫乏、兴趣缺失和所有动机减少。神经认知缺陷（即，认知症状）包括注意力、事件记忆和执行功能中的严重缺陷。

尽管男性和女性都同样倾于发展成精神分裂症，观察到关键的性别差异。Kraeplin（1909-1915）首先观察到女性精神分裂症患者在第一次发病的年龄要比男性患者更老，在超过 50 个研究中报道了这个发现（Angermeyer MC and Kuhn L 1998 *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 237(6): 351-64）。就发病的年龄、症状表现和病因而言的性别差异已经在患有精神分裂症的患者中一贯地证明（Seeman MV 1982 *Can J Psychiatry* 27(2): 107-12; Goldstein JM 1988 *Am J Psychiatry* 145(6): 684-9; Goldstein JM 和 Link BG 1988 *J Psychiatr Res.* 22(2): 141-55; Seeman MV 和 Lang M 1990 *Schizophr Bull.* 16(2): 185-94; Seeman MV 1996 *Can J Psychiatry* 41 (5): 263-4）。精神分裂症在女性中的发病，较其在男性中发病晚，顶峰是发生在雌激素产生停止的绝经期。在临床研究中，观察到的是相当大比例的妇女具有迟发的精神分裂症（女性=41％，比男性=20％），发病时雌激素水平很低或低于基线（Hafner H 等人，1988 *Schizophr Bull.* 24(1): 99-113; Angermeyer MC 和 Kuhn L 1988; Angermeyer MC 等人，1989 *Psychol Med.* 19(2): 365-82; Lindamer LA 等人，1999 *J Clin Psychiatry* 60(1): 61-7; Lindamer LA 等人，2001 *Biol Psychiatry* 49(1): 47-51）。绝经期之前，女性对于抗精神病药的反应更好（Jonsson H 和 Nyman AK 1991 *Acta Psychiatr Scand.* 83(5): 342-6）。女性患者较男性患者具有更多的情感和偏执性症状以及更少的负性症状。女性患者中的症状随月经周期波动，当周

期的雌激素低下时最高的精神病发生率（Angermeyer MC 和 Kuhn L 1998; Hafer H, Riecher-Rossler A 等人, 1993 Psychol Med. 23(4): 925-40; Seeman MV 1996）。未用过药物的女性在第一次发病期间具有低水平的雌激素（Hafner H 2003 *Psychoneuroendocrinology* 28 Suppl 2: 17-54; Riecher-Rossler 2003 *Nervenarzt.* 74(5)398-405; Angermeyer MC 和 Kuhn L 1998; Hafner H, Riecher-Rossler A 等人, 1993; Seeman MV 1996）。有趣地是，女性中的雌激素治疗是与抗精神病药联合给药，同仅用抗精神病药物治疗相比，改善了正性和负性症状并降低了锥体束外的（extrapyramidal）副作用（EPS）易患性（Rao ML 和 Kolsch H 2003 *Psychoneuroendocrinology* 28 Suppl 2: 83-96）。举例而言，用抗精神病药治疗的妇女，给予其外源性的雌激素，同没有用雌激素治疗的那些相比，更快速改善正性症状、负性症状（PANSS）和认知症状（Kulkarni 等人, 2004)(Kulkarni J, Riedel A 等人, 2001 *Schizophr Res.* 48(1): 137-44; Kulkarni J, Riedel A 等人, 2002 *Arch Women Ment Health* 5(3): 99-104)。近来的报道证实了，33 个被诊断患有严重的精神分裂症的年轻男人当被给予小剂量的雌二醇 2 个星期时，在幻觉金和妄想上有显著的减轻。在五天之内，患者测量的精神病症状的分数落入约 60 或 70（分类为严重的精神病）至 20 或 30。（HealthyPlace.com（2003 年 2 月 25 日）试验为患有严重精神分裂症的男人提供了希望，在 ww.healthyplace.com/communities/thought disorders/schizo/news/estrogen.asp，最后链接在 2004 年 9 月 29 日。）

谷氨酸能系统和多巴胺能系统是主要的递质系统，认为是消除在精神分裂症中观察到的症状所必需的。精神分裂症提出是改变的突触功能的障碍，而且阻断脑中谷氨酸受体的 N-甲基-D-天冬酰胺（NMDA）亚型，同时包括人类和实验动物的精神病症状和行为，对突触可塑性具有消极的作用。精神分裂症的患者具有增加的皮层下多巴胺（DA）活性，其通常通过 D2 拮抗剂或部分激动剂治疗。此外，挑战精神分裂症的患者的苯异丙胺（AMPH）引起了 DA 的增加，如用正电子成象术（PET（在 D2 受体上测量的，而且伴发正性症状的暂时增加。动物研究已经证实，雌激素具有抗多巴胺能性质，减少多巴胺的浓度（Dupont A, Di Paolo T 等人, 1981 *Neurosci Lett.* 22(1): 69-74）以及减少脑中多巴胺 D2 受体敏感性（Hafner H, Behren S 等

人，1991 *Psychiatry Res.* 38(2): 125-34)。在精神病的啮齿动物模型中，AMPH 和直接的 D2 激动剂如阿扑吗啡是用于诱导与 DA 增加有关的行为如攀爬。在卵巢切除的（OVX）大鼠中，长期 4-周的雌激素治疗减弱了阿扑吗啡（APO）多巴胺能的-有关的行为。研究已经证实，苯甲酸雌二醇将减弱雄性小鼠中阿扑吗啡诱导的攀爬（Fung YK 等人，1986 *Pharmacol Biochem Behav.* 24(1): 139-41; Fung YK 等人，1987 *Steroids* 49(4- 5): 287-94)。已经研究雌激素，作为精神分裂症的辅助治疗，或者作为独立治疗（Seeman MV 1996; Lindamer LA 等人，1997 *Psychopharmacol Bull.* 33(2): 221-8; Hoff, Kremen 等人，2001 *Am J Psychiatry* 158(7): 1134-9; Kulkarni J, Riedel A 等人，2001; Rao ML and Kolsch H 2003)。

研究已经证实了，注意力受损（Buchanan RW, Strauss ME 等人，1997 *Am J Psychiatry* 154(3): 363-70）和认知受损是与精神分裂症的负性症状和紊乱症状相关的，因此有助于产生受损的概念上的想法（Menon V, Anagnoson RT 等人，2001 *Neuroimage* 13(3): 433-46; Tek, Gold 等人，2002 *Arch Gen Psychiatry* 59(2): 146-53)，以注意力、对象定名（object naming)、工作记忆和长期记忆储存的缺陷而告终，以及伴随缓慢信息处理和神经活动。的确，用非典型的抗精神病药的治疗充其量仅仅缓解 20-25％的与精神分裂症相关的所有症状（Hirsch and Weinberger Eds., *Schizophrenia* 2003)。三分之一的患者最低限度地对抗精神病的医药有响应，一些对任何治疗未能产生响应（例如，负性症状、神经病学的认知功能、抑郁特征和身体疾病）（Liberman RP 和 Corrigan PW 1992 J *Neuropsychiatry* CHn Neurosci. 4(2): 119-24; Conley RR 和 Buchanan RW 1997 *Schizophr Bull.* 23(4): 663-74)。对于抗精神病医药及其对于伴随的神经认知缺陷的有效性的不足的这种情形是令人遗憾的。不但这些症状先于疾病发作存在，而且改进的提出是与纠正负性症状及患者人群更成功的康复相关。因此，精神分裂症的认知症状的治疗认为是未满足的医学主要需要。

进一步地，关于认知，确定的是哺乳动物的谷氨酸能系统活性在多种不同的学习和记忆过程中具有重要作用（Morris RG, Moser, El 等人，2003 *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 358(1432)773-86)。海

马的 NMDA 受体是学习所需的，指出了对于可塑性的作用。它们不是实变（consolidation）或提取所需的（Day，M.，Langston，R.等人，2003 *Nature* 10; 424(6945): 205-9），同时海马 α-氨基-3-羟基-5-甲基异噁唑-丙酸（AMPA）受体是实变（consolidation）或提取所需的（Morris 等人，2003）。证据已经显示了，雌激素影响海马生理学和形态学（综述参见 McEwen B 2002 *Recent Prog Horm Res.* 57，357-84）。

雌激素对海马的突触功能具有显著的作用，增加海马的树突刺密度以及可形成具有不同细胞的多突触的静脉曲张的数量（Segal M，Murphy D 2001 *Horm Behav.* 40(2)，156-9）。对于雌激素的剧烈上升，伴随增加海马中 NMDA 受体和 NMDA 受体-调节的 Ca^{2+}信号（综述参见 Foy MR 2001 *Neurobiology of Learning and Memory* (76)239-252; Foy MR，Xu，J 等人，1999 *Journal of Neurophysiology* (81)925-929; Pozzo-Miller LD，Inoue T 等人，1999 *Journal of Neurophysiology* (81)1404-1411; Woolley CS 1999 *Current Opinion in Neurobiology* 9(3) 349-54）。此外，雌激素可以影响其他突触发信号过程，包括蛋白质磷酸酶和激酶活性的平衡（Sharrow 等人，2002 *Neuroscience* (113)89-97.）。NMDA-受体诱导依赖的长期抑郁（LTD）是海马的 CA3-CA1 突触的受损，雌激素生产停止及长期雌激素替代恢复了这种效应（Day 和 Good，2005 Jan.、*Neurobiol Learn Mem.*，83(1): 13-21）. Zeng 等人，报道了前脑特异性神经钙蛋白击倒（knockout）损伤了 LTD 的诱导，海马可塑性的这种缺陷是与受损的空间工作记忆任务的获得有关（2001*Cell* 107(5) 617-29）。Manahan-Vaughan & Braunewell 报道了，在暴露于新环境期间，两个品系大鼠中的 LTD 的诱导是被促进的（1999 Proc. *Nat Acad. Sci.* (USA) 96(15) 8739-44）。Xu，Anwyl & Rowan（1998）报道了，新环境的暴露引起了 CA1 区域 LTP 的去强化（depotentiation）（1998 *Nature* 394（6696）891-4）。进一步地，McGaughy 和 Sarter 报道了在 5-选择反应任务中，卵巢切除的大鼠相对于对照动物显示了持久的注意力警觉（1999 *Behavioural Neuroscience*（113(6) 1216-32）。此外，数据已经显示了，对于压抑根据上下文的冷冻（extinguish contextual freezing），卵巢切除的大鼠比雌激素治疗的大鼠是更慢的（Gupta RR，

Sen S 等人，2001 *Brain Research* (888) 356-365）。因此，除了精神分裂症之外，雌激素有利地作用于认知。例如，在其他障碍中显示它们自己的认知障碍，其他障碍是如抑郁症、多发性硬化、帕金森病、阿耳茨海默氏病、中风和焦虑，是由于使用雌激素而有利地被影响。

抑郁症是抑郁情绪的精神状态，特征在于感到悲伤、绝望和气馁。抑郁症包括"抑郁"的正常感觉，从心境恶劣障碍到重度抑郁症。心境恶劣障碍是心境障碍，特征在于抑郁的感觉（悲伤、抑郁、失落），在平常的活动中失去兴趣或快乐，及至少下列一些：食欲或睡觉模式的改变、能量缺乏、低下自尊、专心或决策技术不佳、及感到失望。在心境恶劣障碍中，症状持续超过 2 年，但不是足以严重满足重度抑郁症的标准。重度抑郁症特征在于，重度抑郁的发作，每日抑郁情感的一段时期，或者几乎在所有的活动中失去了兴趣或快乐，具有以下症状的一些组合：改变的食欲、体重或睡觉模式，心理活动激动或迟缓，思考、认知或决断能力减弱，丧失能力和疲劳、感到无价值、自责或内疚，多次想到死亡和自杀、计划或尝试自杀（*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*，第 4 版，American Psychiatric Association，Washington D. C1 1994）。

抑郁症影响超过了百分之十五（15％）的人群。在单极或双极 II 抑郁症的研究中，雌性可能是雄性的两倍表现出临床抑郁症。此外，性别差异是与抑郁症的类型联系的，单剂抑郁症在雌性中比雄性更常见（4:1）。遭受抑郁症的妇女更多可能是送入医院，更多的妇女遭受焦虑。因此，内分泌因素不但可以影响发病率，而且可以影响抑郁症的表达（Birkhauser M 2002 *Matuitas* 41 Suppl 1: S3-8）。超过 40 岁的妇女的另外的调查证实了，她们遭受更多的是单极，而不是双极抑郁症（Kuehner C 2003 *Acta Psychiatr Scand* 108(3): 163-74）。除了绝经期之前和之后的雌激素的改变之外，雌激素调变和性腺机能减退对于心理社会行为的影响也在 perimenstrual dysphoric disorder（PMDD）和产后抑郁症中观察到。其他研究显示了，雌激素替代治疗对于某些妇女可能具有抗抑郁功效。而雌激素-替代治疗以及传统的抗抑郁药如三环抗抑郁药、单胺氧化酶类和选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂（SSRIs），具有许多讨厌的副作用 或危险。对于雌激素-替代治疗而言，这些危险包括心脏病、中风和乳腺癌。对于传统的抗抑郁药

而言，不希望的副作用和危险可以包括药物依赖性、失眠、困惑、心动过速、高血压力、恶心、腹泻、焦虑、疲劳和性欲降低等。

多发性硬化（MS）是使虚弱的神经性疾病，特征在于运动和感觉功能的逐渐丧失，其最终导致瘫痪和死亡。神经性损伤的主要原因是中枢神经系统（CNS）的脱髓鞘作用，其是由于炎症性的自身免疫疾应答。因此，在受 MS 侵袭的人中，损伤的斑称为小半鞘翅（plaques）或损害，出现在 CNS“白质”的表面上随机区域，其构成了负责在 CNS 内及在 CNS 和提供身体支托的神经之间传递通信信号的神经纤维。在受损的部位，失去了神经绝缘物质髓磷脂。研究已经显示了，妊娠期间减少了 MS 的严重性，暗示了，性激素水平的增加降低了自体免疫的应答。Liu，H. Y.等人，显示了雌激素治疗给予保护不受实验性的自身免疫脑脊髓炎（EAE），其是用于 MS 的动物模型（*J Neurosci Res* 2002 70(2): 238-48）。

由黑质（中脑）多巴胺细胞死亡引起的神经变性障碍而且其特征是在于运动徐缓、强直、运动障碍和姿势不稳定性的症状，这是已知为帕金森病。帕金森病治疗中最有效的症状药物是左旋多巴，其认为是“金标准”。然而，对于使用左旋多巴的毒性和运动和精神病学的效应是值得考虑的（Olanow CW 等人，2004 *Mov Disord.* 19(9): 997; Crosby N 等人，2003 *Cochrane Database Sys Rev.* (1): CD00368）。金刚烷胺，一种抗病毒药物，已经用于改善帕金森病的症状。而观察金刚烷胺的六种随机的受控试验，发现了其自发性的帕金森病治疗中安全性和疗效不足的证据（Crosby N 等人，2003）。

中风（也称为局部缺血中风、中风症状和脑血管意外）是突然发作的病症，由于脑的急性血管损伤引起的，如出血的梗死形成、栓塞或血栓形成或破裂动脉瘤。反映梗死形成或出血的病灶的特有的症状包括轻偏瘫、眩晕、麻木、失语和发音困难。通常结果是持久的神经病损伤。

阿耳茨海默氏病是 CNS 的渐进的神经变性障碍，伴随不可逆的认知和记忆丧失，特征在于老年斑中淀粉状蛋白 β 肽的细胞外沉积，大脑皮质、海马以及认知和记忆功能所需的脑的其他区域的细胞内神经纤维瘤缠结、胆碱能不足、广泛的神经元丧失和突触改变。阿耳茨海默氏病的临床标志是记忆、判断、决策、自然环境的定向及语言的

渐进的病损。其是所有神经变性疾病最常见的，原因是约三分之二的痴呆患者具有血管病因而其他神经变性疾病大概覆盖了剩下的三分之一。

阿耳茨海默氏病是难以治愈的。四种药物-安理申®（盐酸多奈哌齐）、艾斯能®（酒石酸利凡斯的明）、Reminyl®（氢溴酸加兰他敏）和益智胶囊®（他克林），已经被 FDA 批准用于治疗轻微到中度阿耳茨海默氏病的症状。这些药物通过增加乙酰胆碱的效应起作用，乙酰胆碱是一种在脑中传递神经信号的化学物质。药物对于某些患者具有不同的副作用。而临床前数据已经显示了，雌激素是神经保护性的、再生的、载脂蛋白 E 的调质（APOE，基因；ApoE，蛋白质；阿耳茨海默氏病的主要的基因感受性基因座）和可能的疾病改变。

雌激素还表现出具有抗焦虑作用（Frye CA 和 WaIf AA (2004) *Behav Neurosci.* 118(2): 306-13）。焦虑是一种障碍，特征在于感到惧怕和恐惧，其是伴随严重和的病废的身体症状。焦虑的症状包括呼吸增加、心动过速、发汗和震颤。通常，焦虑障碍治疗中苯并二氮䓬类是有效的；然而，长期使用这些化合物可能是受限制的，因为伴随依赖性的危险。参见例如 R. J. Balderssarini in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeautics*，第 10 版，19（J. C. Hardman & L. E. Limbird eds.，McGraw-Hill，2001）。

两种形式的雌激素受体已经被鉴定，Erα 和 Erβ。Erβ 是在雄性和雌性大鼠的脑区域表达（Zhang JQ，Cai，WQ 等人，2002 *Brain Res* 935(1-2): 73-80）。啮齿类中 Erβ mRNA 及受体的分布符合，在人类和非人灵长类中所见的。还有，结合配体最近已经揭示了受体采用的不同构型的因果关系和细微的区别。参见美国专利 6,794,403 和 EP-A-1451165，其在此以全文引入作为参考。

已经讨论了大量的模拟或阻断 17β-雌二醇的活性的化合物。大致具有与 17β-雌二醇相同生物学效应的化合物，最有效的内源性雌激素是涉及为“雌激素受体激动剂”。因为 ERβ 受体是位于少突胶质细胞和 CNS 的髓磷脂鞘的内层和外层，ERβ 激动剂在 MS 的治疗中可能是有效的。目前，已经发现 ERβ 选择性激动剂可以有利地影响具有认知缺陷的疾病或障碍如 MS，并缓解上述的不希望的症状及其副作用。这个发明是涉及这些，及其他、重要的结束。

发明概述

本发明提供了治疗帕金森病或其症状的方法，包括给药 ERβ 选择性激动剂。本发明进一步提供了改善认知疾病或障碍的症状如精神分裂症、多发性硬化、抑郁症、中风、阿耳茨海默氏病和焦虑的方法，其包括给药 ERβ 选择性激动剂。

在本发明方法的一些实施方案中，ERβ 选择性激动剂通过血脑屏障或在体内具有长寿命，使在脑内足够的蓄积。在进一步的实施方案中，ERβ 选择性激动剂为下文中式 I-XI 之一。

附图简述

图 1：显示了三（3）日的雌激素治疗减弱了（上图）最后雌激素（中图）治疗后 24 和 48 小时的阿扑吗啡引起的攀爬（AIC）；然而，用 ERβ 选择性配体 7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇的三（3）日的治疗导致 AIC 更深的阻断（下图）。

图 2：显示了 βERKO 小鼠证明了清楚的海马依赖性不足，没有任何相似的扁桃体记忆不足。

发明详述

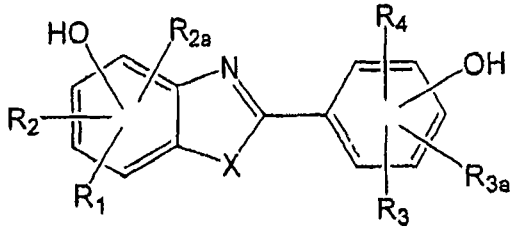
在一个方面，本发明提供了治疗帕金森病方法，所述方法包括以下步骤：

a) 鉴定患者患有帕金森病；和

b) 向患者给药治疗有效量的 ERβ 选择性配体，其中该 ERβ 选择性配体基本上无 ERβ 拮抗剂活性。

在一些实施方案中，此发明提供了改善帕金森病的一种或多种症状或副作用的方法。在进一步的实施方案中，此发明提供了改善认知疾病或障碍如精神分裂症、多发性硬化、抑郁症、中风、阿耳茨海默氏病和焦虑的一种或多种症状或副作用的方法。

在本发明的一些实施方案中，提供了治疗帕金森病方法，包括鉴定患有帕金森病的患者，并向患者给药治疗有效量的 ERβ 选择性配体，或其药学上可接受的盐或前药，其中 ERβ 选择性配体具有式 I：



I

其中：

R_1 是氢、羟基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基、具有 1-6 个碳原子的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的亚砜基烷基(sulfoxoalkyl)、具有 1-6 个碳原子的砜基烷基(sulfonoalkyl)、具有 6-10 个碳原子的芳基、具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6-元杂环、$-NO_2$、$-NR_5R_6$、$-N(R_5)COR_6$、-CN、-CHFCN、$-CF_2CN$、具有 2-7 个碳原子的炔基或具有 2-7 个碳原子的链烯基；其中烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6 或 $N(R_5)COR_6$ 取代；

R_2 和 R_{2a} 各自独立地是氢、羟基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基或具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基；其中烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6 或 $N(R_5)COR_6$ 取代；

R_3、R_{3a} 和 R_4 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、卤素、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基或具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基；其中烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6 或 $N(R_5)COR_6$ 取代；

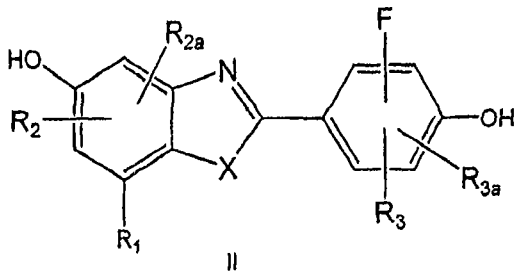
R_5 或 R_6 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基；

X 是 O、S 或 NR_7;

R_7 是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$ 或 $-SO_2R_5$;

或其药学上可接受的盐或前药。

在本发明的进一步的实施方案中，ERβ 选择性配体具有式 II:



II

其中:

R_1 是具有 2-7 个碳原子的链烯基；其中链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6 或 $N(R_5)COR_6$ 取代;

R_2 和 R_{2a} 各自独立地是氢、羟基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基或具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基；其中烷基、链烯基或炔基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6 或 $N(R_5)COR_6$ 取代;

R_3 和 R_{3a} 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、卤素、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基或具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基；其中烷基、链烯基或炔基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6 或 $N(R_5)COR_6$ 取代;

R_5 或 R_6 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基;

X 是 O、S 或 NR_7;

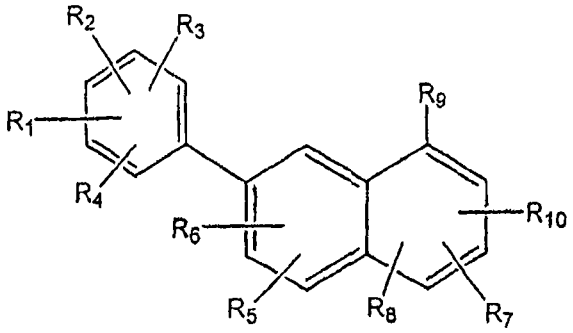
R_7是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$或$-SO_2R_5$;

或其药学上可接受的盐或前药。

在本发明方法的一些实施方案中，ERβ 选择性配体是式 II 的，或其药学上可接受的盐或前药，X 是 O。在另外的这样的实施方案中，X 是 O 且 R_1是具有 2-3 个碳原子的链烯基，所述链烯基任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6或 $N(Rs)COR_6$取代。而在进一步这样的实施方案中，ERβ 选择性配体是 2-(3-氟-4-羟基苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并噁唑-5-醇或其药学上可接受的盐或前药。

具有式 I 和 II 的 ERβ 选择性配体的制备描述于美国专利号 6,794,403 和 EP-A-1451165，在此以全文并入作为参考。

在本发明方法的进一步的实施方案中，ERβ 选择性配体是式 III:



III

其中:

R_1、R_2、R_3和 R_4各自独立地选自氢、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基或卤素;

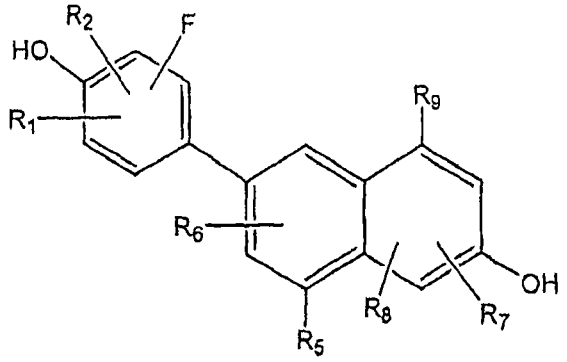
R_5、R_6、R_7、R_8、R_9和 R_{10}各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、-CHO、苯基或是具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6-元杂环; 其中 R_5、R_6、R_7、R_8、R_9或 R_{10}的烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-NO_2$或苯基取代; 其中 R_5、R_6、R_7、R_8、R_9或 R_{10}的苯基部分可以任选被下列基团单-、二-或三取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、卤素、羟基、具有 1-6 个碳原子

的烷氧基、-CN、-NO_2、氨基、具有 1-6 个碳原子的烷基氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的二烷基氨基、巯基、具有 1-6 个碳原子的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰基、具有 2-7 个碳原子的烷氧基羰基、具有 2-7 个碳原子的烷基羰基或苯甲酰基;

其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_7、R_8、R_9 或 R_{10} 当中至少有一个是羟基,

或其药学上可接受的盐或前药,

或式 IV:



IV

其中:

R_1 和 R_2 各自独立选自氢、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基和具有 2-7 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基或卤素;

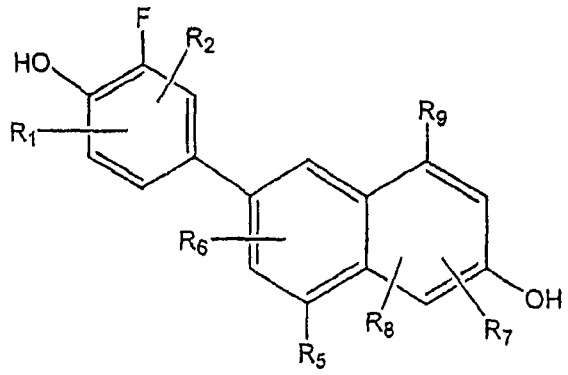
R_5、R_6、R_7、R_8 或 R_9 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、-CHO、三氟甲基、具有 7-12 个碳原子的苯基烷基、苯基或是具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6-元杂环;其中 R_5、R_6、R_7、R_8 或 R_9 的烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、-NO_2 或苯基取代;其中 R_5、R_6、R_7、R_8 或 R_9 的苯基部分可以任选被下列基团单-、二-或三取代:具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、卤素、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、-NO_2、氨基、具有 1-6 个碳原子的烷基氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的二烷基氨基、巯基、具有 1-6 个碳原子的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰基、具有 2-7 个碳原子的烷氧基羰基、

具有 2-7 个碳原子的烷基羰基或苯甲酰基；

其中 R_5 或 R_9 当中至少有一个不是氢，

或其药学上可接受的盐或前药；

或式 V 的：



V

或其药学上可接受的盐。

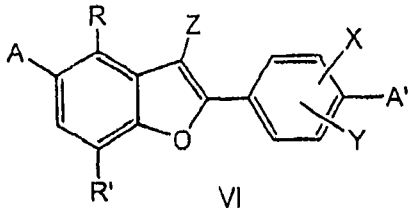
在其他的实施方案中，ERβ 选择性配体是式 V 的，其中具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子 5 或 6-元的的杂环是呋喃、噻吩或吡啶，或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中，R_5、R_6、R_7、R_8 和 R_9 各自独立地是氢、卤素、-CN、具有 2-7 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CHO、三氟甲基或具有 7-12 个碳原子的苯基烷基，或其药学上可接受的盐。而在进一步的实施方案中，R_6、R_7 和 R_8 是氢或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，ERβ 选择性配体具有式 IV，化合物是 7-(4-羟基苯基)-2-萘酚、7-(3-羟基苯基)-2-萘酚、6-(4-羟基苯基)-1-萘酚、6-苯基-2-萘酚、6-(3-羟基苯基)-2-萘酚、6-(3-氯苯基)-2-萘酚、2-氟-4-(2-萘基)苯酚、6-(3-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、6-(3-氯-4-羟基苯酚)-2-萘酚、1-氯-6-苯基-2-萘酚、1-溴-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚、1-氯-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚、1-氟-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚、2-羟基-6-(4-羟基苯基)-1-萘甲腈、6-(4-羟基苯基)-1-苯基-2-萘酚、6-(4-羟基苯基)-1-甲基-2-萘酚、1-氯-6-(3-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、1-氯-6-(3-氯-4-羟基苯基)-2-萘酚、6-(4-羟基苯基)-1-硝基-2-萘酚、1-氯-6-(4-羟基-2-甲基苯基)-2-萘酚、6-(4-羟基-2-甲基苯基)-2-萘酚、6-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-2-萘酚、6-(2-氯-4-羟基苯基)-2-萘酚、1-氯-6-(2-氯-4-羟基苯基)-2-萘酚、6-(2-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、6-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、6-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、1-氯-6-(2-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、1-氯-6-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、1-氯-6-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、8-氟-6-(4-羟

基苯基)-2-萘酚、1-氯-8-氟-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚、8-氯-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚、1,5-二氯-8-氟-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚、2-氯-4-(2-萘基)苯酚、3-溴-8-氯-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚、1,8-二氯-6- (4-羟基苯基)-2-萘酚、3-溴-1,8-二氯-6-(4-羟基苯基)-2-萘酚、7-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-萘甲腈、8-氯-3-(4-羟基苯基)-7-羟基-1-萘甲腈、8-氯-3-(3-氟-4-羟基苯基)-7-羟基-1-萘甲腈、6-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、1-氯-6-(3,5-二氟- 4-羟基苯基)-2-萘酚、8-溴-7-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-萘甲腈、8-氟-6-(3-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、1-氯-8-氟-6- (3-氟-4-羟基苯基)-2-萘酚、3-(3-氟-4-羟基苯基)-7-羟基-1-萘甲腈、3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-7-羟基-1-萘甲腈或其药学上可接受的盐或前药。

具有式 III、IV 和 V 的 ERβ 选择性配体的制备描述于美国专利号 6,914,074 及专利申请 WO 03/051805，其全部内容在此并入作为参考。

在本发明方法的进一步实施方案中，ERβ 选择性配体是式 VI 的:



VI

A 是具有 1-6 个碳原子的烷基、卤素、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基、具有 1-6 个碳原子的羟基烷基、CO_2H、$-NH_2$或-OP;

A'是-OP、$-CO_2P$、卤素或羟基烷基;

P 是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基或苯基;

Z 是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、卤素、$-NO_2$、-CN、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基、-COP、$-CO_2P$ 或-C(P)=N-OP;

R 和 R'各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、卤素、-OP、-SP、-SOP、$-SO_2P$、-SCN、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基、$-CF_2CF_3$、具有 1-6 个碳原子的三氟烷氧基、$-NO_2$、$-NH_2$、-NHOP、具有 1-6 个碳原子的羟基烷基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的烷氧基烷基、-烷基-SP、-烷基-SOP、-烷基-SO_2P、-CN、-烷基-CN、-链烯基-CN、-烷基 SCN、-CHFCN、$-CF_2CN$、-链烯基-NO_2、具有 1-6 个碳原子的卤代烷基、具有 2-7 个碳原子的二卤代链

烯基、-COP、-$COCF_3$、-CO_2P、-$CONR_1R_2$、-烷基-$CONR_1R_2$、-链烯基-$CONR_1R_2$、-烷基-COP、-链烯基-COP、-链烯基-CO_2P、-链烯基-CO_2P、噁二唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基或四唑基；

X 和 Y 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、卤素、-NO_2、-CN、具有 1-6 个碳原子的三氟烷基、-OP、具有 1-6 个碳原子的羟基烷基、CO_2H 或苯基，所述苯基任选被羟基、苄氧基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基或-$OCH_2CH_2NR_1R_2$ 单-或二-取代；

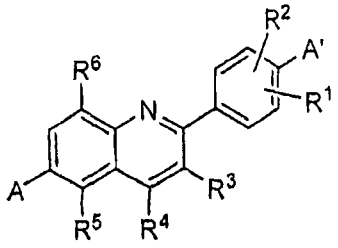
R_1 和 R_2 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 1-6 个碳原子的烷氧基；或 R_1 和 R_2 连结在一起为-$(CH_2)_p$-；

p=2-6；

或其药学上可接受的盐或前药。

具有式 VI 的 ERβ 选择性配体的制备描述于美国专利号 6,774,248 和专利申请 WO 03/051860，以其全部内容并入作为参考。

在本发明的进一步的实施方案中，ERβ 选择性配体是式 VII:



VII

其中：

A 和 A'各自独立地是 OH 或 OP；

P 是烷基、链烯基、苄基、酰基、芳酰基、烷氧基羰基、磺酰基或磷酰基；

R^1 和 R^2 各自独立地是 H、卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基或 C_1-C_6 烷氧基；

R^3 是 H、卤素或 C_1-C_6 烷基；

R^4 是 H、卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基、C_2-C_7 炔基、C_3-C_7 环烷基、C_1-C_6 烷氧基、-CN、-CHO、酰基（即烷基羰基例如乙酰基）或杂芳基，例如其中杂芳基是具有最高达 5 个碳原子和至少一个选自

O、N 或 S 的杂原子的芳环，包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、恶唑基、噻唑基等；

R^5 和 R^6 各自独立地是 H、卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基、C_2-C_7 炔基、C_3-C_7 环烷基、C_1-C_6 烷氧基、-CN、-CHO、酰基、苯基、芳基或杂芳基，条件是：R^4、R^5 和 R^6 当中至少有一个是卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基、C_2-C_7 炔基、C_3-C_7 环烷基、C_1-C_6 烷氧基、-CN、-CHO、酰基、苯基、芳基或杂芳基；

其中 R^4、R^5 或 R^6 的烷基或链烯基部分可以任选被卤素、OH、-CN、三氟烷基、三氟烷氧基、$-NO_2$ 或苯基取代；

其中 R^4、R^5 或 R^6 的炔基部分可以任选被卤素、-CN、-CHO、酰基、三氟烷基、三烷基甲硅烷基或任选取代的苯基取代；

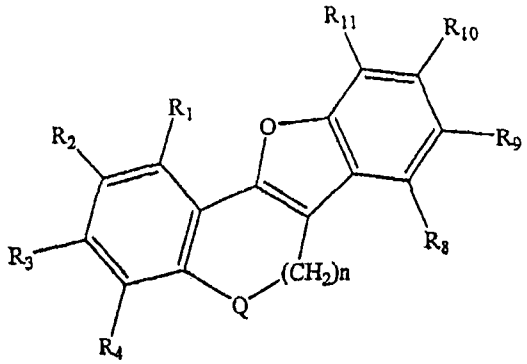
其中 R^5 或 R^6 的苯基部分可以任选被卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基、OH、C_1-C_6 烷氧基、-CN、-CHO、$-NO_2$、氨基、C_1-C_6 烷基氨基、二-(C_1-C_6)烷基氨基、巯基或 C_1-C_6 烷硫基单-、二-、三-取代；

条件是：当 R^4、R^5 和 R^6 各自是 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基或 C_1-C_6 烷氧基时，则 R^1 和 R^2 当中至少有一个是卤素、C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 链烯基或 C_1-C_6 烷氧基；

条件是：R^4 和 R^6 当中至少有一个不是 H；

或其 N-氧化物；

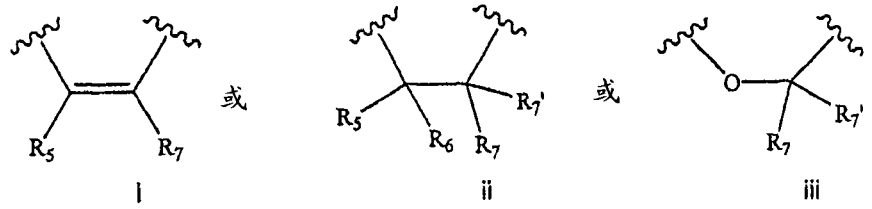
或式 VIII：



VIII

其中：

Q 具有结构 i、ii 或 iii：



R_1、R_4、R_5、R_6、R_7、$R_{7'}$、R_8 和 R_{11} 各自独立选自氢、C_1-C_6 烷基、-OR_{20}、卤素、-CF_3、-CF_2CF_3、-CH_2CF_3、-SR_{20}、$NR_{20}R_{21}$、-CN、-CH_2CN、-CH_2CH_2CN、-CH=CHCN、-NO_2、-CH_2NO_2、-$CH_2CH_2NO_2$、-$CH=CHNO_2$ 和-COR_{20};

n =0 或 1;

R_{20} 和 R_{21} 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、-CF_3、苄基、-CO_2(C_1-C_6 烷基)和-CO(C_1-C_6 烷基);

条件是:

a) R_2 或 R_3 当中有一个必须是-OR_{20};

b) R_9 或 R_{10} 当中有一个必须是-OR_{20};

c) 当 R_2 是-OR_{20} 时，则 R_1 和 R_3 独立选自氢、卤素、C_1-C_6 烷基、-CF_3、-CF_2CF_3、-CH_2CF_3、-SR_{20}、-CN、-CH_2CN、-CH_2CH_2CN、-CH=CHCN、-NO_2、-CH_2NO_2、-$CH_2CH_2NO_2$、-$CH=CHNO_2$ 和-COR_{20};

d) 当 R_3 是-OR_{20} 时，则 R_2 和 R_4 独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、卤素、-CF_3、-CF_2CF_3、-CH_2CF_3、-SR_{20}、-CN、-CH_2CN、-CH_2CH_2CN、-CH=CHCN、-NO_2、-CH_2NO_2、-$CH_2CH_2NO_2$、-$CH=CHNO_2$ 和-COR_{20};

e) 当 R_9 是-OR_{20} 时，则 R_8 和 R_{10} 独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、卤素、-CF_3、-CF_2CF_3、-CH_2CF_3、-SR_{20}、-CN、-CH_2CN、-CH_2CH_2CN、-CH=CHCN、-NO_2、-CH_2NO_2、-$CH_2CH_2NO_2$、-$CH=CHNO_2$ 和-COR_{20};

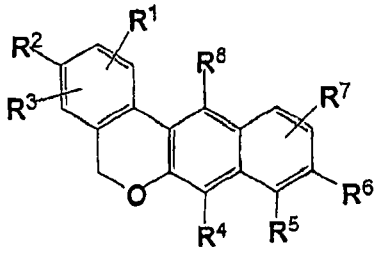
f) 当 R_{10} 是-OR_{20} 时，则 R_9 和 R_{11} 独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、卤素、-CF_3、-CF_2CF_3、-CH_2CF_3、-SR_{20}、-CN、-CH_2CN、-CH_2CH_2CN、-CH=CHCN、-NO_2、-CH_2NO_2、-$CH_2CH_2NO_2$、-$CH=CHNO_2$ 和-COR_{20};

和

g) 当 Q 具有结构 iii，且 R_7、$R_{7'}$、R_8、R_9、R_{11} 各自是 H，并且 n=0 时，则 R_{10} 不是 OR_{20}，

或其药学上可接受的盐或前药;

或式 IX:



IX

其中:

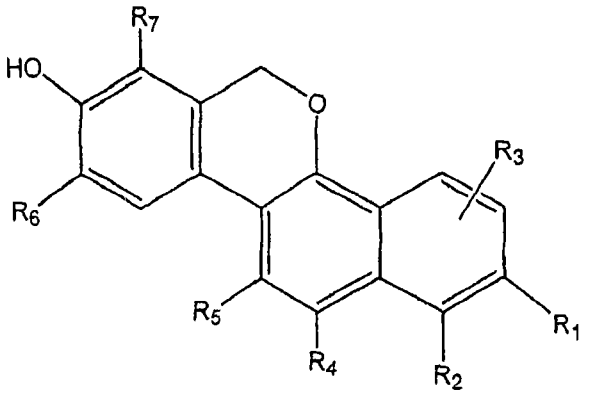
R_1、R_2、R_3、R_5、R_6、R_7和 R_8各自独立选自氢、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或卤素;

R_4是氢、C_1-C_6烷基、卤素、C_1-C_6烷氧基、-CN、C_2-C_8链烯基、-CHO、芳基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基或吡啶基;

条件是 R_1-R_8当中至少有一个不是 H;(其中"芳基",如以上用作基团或基团的部分,指的是任选取代的芳香族的 5-至 13-元的单-或二-碳环如苯基或萘基;及在一些实施方案中,苯基部分任选被下列基团取代:C_1-C_6烷基、C_2-C_7链烯基、卤素、羟基、C_1-C_6烷氧基、-CN、$-NO_2$,氨基、C_1-C_6烷基氨基、每个烷基中具有 1-6 个碳原子的二烷基氨基、巯基、C_1-C_6烷硫基、C_1-C_6烷基亚磺酰基、C_1-C_6烷基磺酰基、具有 2-7 个碳原子的 C_2-C_7烷氧基羰基、具有 2-7 个碳原子的烷基羰基、三氟烷氧基、苄腈或苯甲酰基);

或其药学上可接受的盐或前药;

或式 X :



X

其中：

R_1 和 R_2 是各自独立地选自氢、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基或卤素；其中 R_1 或 R_2 的烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-NO_2$ 或苯基取代；条件是：R_1 或 R_2 当中至少有一个是羟基；

R_3、R_4、R_5、R_6 和 R_7 各自独立地是氢、具有 1-6 个碳原子的烷基、卤素、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、具有 2-7 个碳原子的链烯基、具有 2-7 个碳原子的炔基、-CHO、苯基或是具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6-元杂环；其中 R_4、R_5、R_6 或 R_7 的烷基或链烯基部分任选被羟基、-CN、卤素、三氟烷基、三氟烷氧基、$-NO_2$ 或苯基取代；其中 R_4 或 R_5 的苯基部分可任选被下列基团单-、二-或三-取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-7 个碳原子的链烯基、卤素、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、-CN、$-NO_2$、氨基、具有 1-6 个碳原子的烷基氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的二烷基氨基、巯基、具有 1-6 个碳原子的烷硫基、具有 1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰基、具有 2-7 个碳原子的烷氧基羰基、具有 2-7 个碳原子的烷基羰基或苯甲酰基；

或其药学上可接受的盐或前药。

具有式 VII 的 ERβ 选择性配体的制备描述于美国专利申请系列号 10/846,216 和 PCT 申请 WO 04/103973。具有式 VIII 的 ERβ 选择性配体的制备描述于 2004 年 7 月 1 日提交的美国专利申请系列号

60/584,516。具有式 IX 的 ERβ 选择性配体的制备描述于美国专利申请系列号 60/547,967 和 PCT 申请 WO 05/082880。具有式 X 的 ERβ 选择性配体的制备描述于美国专利号 6,723,747 和欧洲专利号 EP 1453820 B1。上述每个专利和申请以全文在此引入作为参考。

在本文公开的方法的某些实施方案中，ERβ 选择性配体基本上是无 ERβ 拮抗剂活性。

在进一步的实施方案中，本文公开的方法是用于治疗帕金森病。在一些实施方案中，本发明提供了改善帕金森病症状的方法。这样症状的实例包括但不限于平衡性差、帕金森步态、运动徐缓、强直、震颤、言语改变、丧失面部表达、字体过小、吞咽困难、流涎、疼痛、痴呆或意识错乱、睡眠障碍、便秘、皮肤问题、抑郁症、恐惧、焦虑、记忆困难、思考缓慢、性功能障碍、排尿问题、疲劳、心痛和能量消耗。

在进一步的方面，本发明提供了改善认知疾病或障碍方法的症状的方法。在一些这样的实施方案中，疾病或障碍是精神分裂症、多发性硬化、抑郁症、中风、阿耳茨海默氏病或焦虑。在一些这样的实施方案中，患者鉴定为具有认知疾病或障碍的症状，就给药治疗有效量的 ERβ 选择性配体或其药学上可接受的盐或前药，其中 ERβ 选择性配体基本上无 ERβ 拮抗剂活性。在一些实施方案中，ERβ 选择性配体具有如上所述的式 I-X 之一的结构。

在一些实施方案中，本发明提供了改善精神分裂症的症状的方法。在一些这样的实施方案中，将要治疗的精神分裂症的症状可以是正性症状、负性症状和/或认知症状。精神分裂症的正性症状的实例包括，但不限于幻觉、妄想和/或偏执狂。精神分裂症的负性症状的实例包括，但不限于回避社交、情感贫乏、兴趣缺失和/或动机减少。而在本发明方法的进一步的实施方案中，精神分裂症的症状是认知症状。这样的认知症状的实例包括，但不限于注意力、对象定名、工作记忆、长期记忆储存或执行功能、信息处理或神经活动缓慢，或者长期抑郁症中的严重缺陷。

在一些实施方案中，本发明提供了改善多发性硬化症状的方法。这样的症状的实例包括，但不限于视神经炎视力模糊、眼疼、丧失色觉、失明、复视（diplopia double vision）、眼震急动眼运动、射击眼

运动下或上的视辨距不良常数、核间的眼肌麻痹、眼震、复视、运动和声音光幻视、眼震、复视、传入性瞳孔缺陷、运动轻瘫、单肢轻瘫、轻截瘫、轻偏瘫、quadraparesis 麻痹、截瘫、偏瘫、四肢麻痹、quadraplegia、痉挛状态、发音困难、肌内萎缩、痉挛、痛性痉挛、张力过低、阵挛、肌阵挛、肌纤维颤搐、下肢不宁综合征、足下垂异常功能反射（msrs，巴宾斯基征、hoffman's、查多克征），感觉异常、麻木、神经痛、神经病性和神经原性疼痛、I'hermitte's，本体感受功能障碍、三叉神经痛、共济失调、意向性震颤、辨距困难、前庭共济失调、眩晕、言语共济失调、张力障碍、轮替动作困难、尿频、膀胱痉挛、膀胱松弛、逼尿肌-括约肌协同失调、勃起功能障碍、性快感缺失、逆行射精、冷淡、便秘、排泄尿急、抑郁症、认知功能障碍、痴呆、心境不稳、情绪不稳、欣快、双相性综合征、焦虑、失语症、言语障碍症、疲劳、乌托夫症状、胃食管反流和/或睡眠障碍。

在一些实施方案中，本发明提供了改善抑郁症症状的方法。症状的实例包括，但不限于情感和心境压抑、丧失对某些或所有活动的兴趣或快乐、食欲、体重或睡眠模式的改变，能量缺乏、疲劳、自尊低下，思考、认知或果断的能力降低、感到绝望或无价值、心理运动兴奋或迟缓、自责、不适当的内疚、死亡和自杀的频繁的想法、自杀的计划和/或尝试。

在一些实施方案中，本发明提供了改善阿耳茨海默氏病症状的方法。这样症状的实例，包括但不限于记忆力、注意力、判断力、决策、对物理环境的定向力、语言、依赖于速度的活动、摘要推理、视觉空间能力、执行功能上的削弱，及行为障碍、无兴趣和被动性、情感淡漠、穿着不当、差的自我关心、激动、剧烈爆发、攻击、抑郁症，焦虑、幻觉、妄想、个性变化和情感改变，以及痴呆。

在一些实施方案中，本发明提供了改善焦虑症状的方法。这样症状的实例包括，但不限于感到焦虑不安和恐惧，其伴有可以反映焦虑障碍类型的身体症状。举例而言，全身焦虑障碍（GAD）的症状包括，例如震颤、肌痛、失眠、腹部不适、头晕和易激惹。强迫性神经失调（OCD）的症状是例如固执、反复的想法（强迫观念），其可能导致个体进行习惯或例行行为（强迫行为）。惊恐性障碍的症状包括例如心悸、胸疼、胸闷、出汗、震颤、麻刺感、窒息的感觉、对失控的恐

惧、死亡恐惧及非现实感觉。三种主要的症状是创伤后应激障碍（PTSD）相关，其是(1)“再体验”创伤性事件如幻觉重现、梦魇、干扰想法和回忆，(2)回避行为和情感麻木，和(3)超敏感性如无法入睡、焦虑感觉、活动过度的惊恐反应、警觉过度、易激惹和生气的爆发。社会性焦虑障碍的身体症状包括，例如心悸、昏晕、颜面潮红和大量出汗。

在一些实施方案中，本发明提供了改善中风症状的方法。常规症状的实例包括，例如轻偏瘫、眩晕、麻木、失语症、发音困难、言语障碍症、面部下垂、平衡或协调缺失、行走无力、感觉和视觉问题的变化。非常规症状的实例包括，例如头痛、面部疼、四肢疼、意识上的定向障碍和变化、胸疼、呼吸急促、心悸和神经病学症状如呃逆、恶心和全身虚弱。

在上述各个的一些实施方案中，方法包括鉴别遭受疾病或障碍的症状患者，给药治疗有效量的 ERβ 选择性配体或其药学上可接受的盐或前药，其中 ERβ 选择性配体基本上是无 ERβ 拮抗剂活性。

在一些实施方案中，基本上无 ERβ 拮抗剂活性的 ERβ 选择性配体是用于制备治疗鉴别患有该疾病的患者的帕金森病的医药。在一些实施方案中，基本上无 ERβ 拮抗剂活性的 ERβ 选择性配体是用于制备改善鉴别为患有该疾病及患有其症状的患者的帕金森病的症状的医药。在一些实施方案中，基本上无 ERβ 拮抗剂活性的 ERβ 选择性配体是用制备改善鉴别为患有该疾病及患有其症状的患者的认知疾病或障碍的症状医药；其中该疾病或障碍是选自多发性硬化、抑郁症、精神分裂症、中风、阿耳茨海默氏病或焦虑。

如本文所用的术语“基本上无拮抗剂活性”指的是 ERβ 选择性配体在与雌二醇联合给药时，具有至少更强的或等于 65％，优选至少约>70％，更特别是至少约>80％，最优选是至少>90％的在雌二醇单独给药时看到的活性，根据基于细胞的转录分析的测定（Harris H 等人，2001 *Endocrinology* 142(2): 645-652，Yang C 等人，2004 *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12: 2553-2570）或者螺旋 12 的 ERβ 选择性配体是在闭合的激动剂确认中，如根据具有 Erβ 配体结合域的化合物的 x-射线共结晶测定（Malamas MS 等人，2004 J. *Med. Chem.* 47(21): 5021-5040）。

药学上可接受的盐可以通过有机酸和无机酸形成，例如乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、邻苯二甲酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸及当本发明的化合物含有碱性部分时类似已知的可接受的酸。盐还可以是由有机碱和无机碱形成，如碱金属盐（例如，钠、锂或钾）、碱土金属盐、铵盐、在各个烷基中含有具有 1-6 个碳原子的烷基铵盐或含有具有 1-6 个碳原子的二烷基铵盐，以及在各个烷基中含有具有 1-6 个碳原子的三烷基铵盐，同时本发明的化合物含有一个酸性部分。

术语烷基、链烯基和炔基包括支链和直链的链部分。实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、仲丁基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、乙炔、1-甲基乙烯基等。当烷基或链烯基部分被取代时，它们通常是单-、二-、三-或各个取代。卤素取代的实例包括 1-溴乙烯基、1-氟乙烯基、1,2-二氟乙烯基、2,2-二氟乙烯基、1,2,2-三氟乙烯基、1,2-二溴乙烷、1,2-二氟乙烷、1-氟-2-溴乙烷、CF_2CF_3、$CF_2CF_2CF_3$ 等。术语卤素包括溴、氯、氟和碘。术语芳基指的是苯基、1-萘基或 2-萘基。优选的 5-6 元的杂环包括呋喃、噻吩、吡咯、异吡咯、吡唑、咪唑、三唑、二硫脲、噁噻吩（oxathiole）、异噁唑、噁唑、噻唑、异噻唑、噁二唑、呋咱、噁三唑、二噁唑、噁噻唑、四唑、吡喃、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪酰胺、三嗪、噁嗪、噁噻嗪或噁二嗪。更优选的为杂环是呋喃、噻吩或噻唑。

如本发明中所用的术语“治愈”或“治疗”指的是治疗、改善或逆转疾病或障碍的进程，或者改善或逆转所述疾病或障碍的一个或多个症状或副作用。

如本发明所用的术语“给药”指的是直接给药 ERβ 选择性激动剂，或个给药 ERβ 选择性激动剂的前药、衍生物或类似物，其在 CNS 内将形成有效量的 ERβ 选择性激动剂。

如本发明所用的术语“ERβ 选择性配体”指的是在测量对于 ERα 和 ERβ 的结合亲和力的标准的药理学试验操作中，配体和 ERβ 的结合亲和力（根据 IC_{50} 测定，其中的 17β-雌二醇的 IC_{50} 不超过 3 倍 ERα 和 ERβ 之间的差异）是至少约 10 倍大于其与 ERα 的结合亲和力。优选地是，ERβ 选择性配体具有对于 ERβ 的结合亲和力是至少约 20 倍

大于其对于 ERα 的结合亲和力。更优选的是 ERβ 选择性配体具有对于 ERβ 的结合亲和力是至少约 50 倍大于其对于 ERα 的结合亲和力。

当给药用于治疗或抑制具体的疾病状态或障碍，应当理解的是有效剂量可以根据所用的具体 ERβ 激动剂、给药方法、治疗的症状及其严重性，以及与要治疗个体有关的各种身体因素而变化。有效给药的本发明的 ERβ 选择性配体可以是任何变化的剂量给药法，如单剂量、多剂量及延迟或时间释放剂量。突出的每日剂量是期望随给药途径变化。对于个体患者的适当给药和剂量的选择对本领域技术人员而言是显而易见的。

这样的剂量可以任何有用的方式给药，使在此的 ERβ 激动剂进入受者的血流，包括口服、通过埋植、胃肠外（包括静脉、腹膜内、关节内和皮下注射）、直肠、鼻内、局部、眼睛（用眼滴剂）、阴道和经皮。

含有本发明的活性 ERβ 激动剂的口服制剂可以包括任何常规使用的口服形式，包括片剂、胶囊剂、含服形式、含片及口服液、混悬液或溶液。胶囊可以含有活性化合物与的混合物。惰性填充剂和/或稀释剂如药学上可接受的淀粉（例如，玉米、马铃薯或木薯淀粉）、糖类、人造甜味剂、粉末纤维素如结晶和微晶纤维素、面粉、明胶、树胶等。有用的片剂配制品可以通过常规的压片、湿法制粒或干法制粒法制得，并药学上可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面改性剂（包括表面活性剂）、助悬剂或稳定剂包括包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、月桂基硫酸钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、藻酸、阿拉伯胶、黄原胶、柠檬酸钠、络合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、糊精、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露醇、氯化钠、滑石、干淀粉和粉末糖。优选的表面改性剂包括非离子和阴离子的表面改性剂。表面改性剂代表性的实例包括，但不限于泊洛沙姆 188、苯扎氯铵、硬脂酸钙、十八醇十六醇混合物、聚西托醇乳化蜡、山梨坦酯、胶状二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸镁铝和三乙醇胺。本文的口服制剂可以利用标准的延迟或时间释放制剂来改变活性化合物的吸收。口服制剂还可以是包括给含药活性成分的水或果汁，如果需要可含有合适的增溶剂或乳化剂。

在一些例子中，期望以气雾剂的形式直接向气道给药化合物。

此发明的化合物还可以胃肠外给药（即，皮下、静脉、肌内）或腹膜内给药。游离碱或药学上可接受的盐形式的这些活性 ERβ 激动剂的溶液或混悬液，可以通过适当混合表面活性剂如羟丙纤维素的水制得。分散剂还可以甘油、液体聚乙二醇及其混合物在油中制得。在通常的贮藏和使用条件下，这些制剂含有防腐剂以抑制微生物的生长。

适于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散液及用于临时制备的无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情形下，剂型必须是无菌的，而且必须是流体，易于可注射存在的程度。其在制造和贮藏条件下必须是稳定的，且必须防止微生物如细菌和真菌的污染。载体可以是溶剂或分散介质，含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇及液体的聚乙烯二醇），其适当的混合物，以及植物油。

就此公开的目的而言，理解经皮给药是包括通过身体的表面和身体通道的衬里包括上皮和粘膜组织的所有给药。这样的给药可以使用本化合物或其药学上可接受的盐的洗液、乳膏、泡沫、贴剂、混悬液、溶液及栓剂（直肠和阴道）实现。

通过使用含有活性化合物和载体经皮的贴片，可以完成经皮给药，所述载体对于活性化合物是惰性的，对于皮肤是无毒的并使活性剂通过皮肤的从全身吸收传送进血流中。载体可以采用任何形式如乳膏和软膏、糊剂、凝胶及闭塞性装置。乳膏和软膏可以是水包油或油包水型的粘稠的液体或半固体乳剂。由分散于含活性成分的石油或亲水石油的可吸收的粉末组成的糊剂，也可以是适合的。多种闭塞性装置可用于释放活性 ERβ 激动剂进入血流，如覆盖贮器的半渗透性膜，贮器包含伴有或没有载体的活性成分，或含活性成分的基质。其他闭塞性装置是文献中已知的。

栓剂配制品可以由常规物质制得，包括添加或没有添加蜡以改变栓剂熔点的可可脂，及甘油。还可以使用水溶性栓剂基质，如多种分子量的聚乙烯二醇。

患有精神分裂症、帕金森病、多发性硬化、认知缺陷及其他脑、记忆、学习和认知障碍的的患者的反应一般可以由本领域技术人员通过标准试验操作来测定。

以下实施例仅仅是说明本发明，无论如何不应当认为是对本发明的限制。根据此公开和附加的权利要求，这些实施例及其等同对于本领域技术人员将是显而易见的。

实施例

通过本领域已知的任何测试可以评估患者的认知疾病或障碍。临床前，可以评估动物与精神分裂症相关的症状的阻断/衰减。可以通过测量具有伴随的自发活动的平行改变的多巴胺（DA）活性的活动度的总体水平的变化评估精神分裂症动物模型中的正性症状(Depoortere R 等人，2003 *Neuropsychopharmacology* 28(11): 1889-902)，测量通过诱导精神病或运动活动过度的模型的 D-苯异丙胺（AMPH）和苯环利定（PCP）(Freed WJ 等人，1984 *Neuropharmacology* 23(2A): 175-81; Sams-Dodd, F. 1998 *Neuropsychopharmacology* 19(1): 18-25)。举例而言，Depoortere 等人已经描述了用于评估自发活动、僵住、攀爬和动作刻板的试验，其涉及正性消除症状的和副作用概况，特征在于化合物具有典型和非典型的抗精神病功效（2003）。可以评估阿扑吗啡诱导的攀爬、动作刻板和僵住（AIC）中的衰减，如 Fung YK 等人 1986 *Pharmacol Biochem Behav.* 1986 24(1): 139-41 及 Fung 等人，1987 *Steroids* 49(4-5): 287-94 描述的。此外，通过在 NMDA 拮抗剂如 PCP 影响下测量社会的相互影响，可以评估精神分裂症的负性症状（Sams-Dodd F 1998）。

记忆的认知症状，包括源自阿耳茨海默氏病和中风的那些，可以是通过这样的模型如 Fear Conditioning Paradigm 评估（Gould TJ 等人，2002 *Behav Pharmacol.* 13(4): 287-94; Hamm AO 等人，2003 *Brain* 126(Pt 2): 267-75）及旋臂试验（Aggleton JP 等人，1996 *Behav Brain Res.* 19(2): 133-46），而且空间基准记忆和学习可以在莫里斯水迷宫中评估（Bontempi B 等人，1996 *Eur J Neurosci.* 8(11): 2348-60）。此外，记忆和海马下功能减退可以通过测量卵巢切除的（OVX）雌性大鼠中的突触可塑性的恢复评价。（Day and Good，2005 *Jan.*、*Neurobiol Learn Mem.*，83(1): 13-21）。另外，因为精神分裂症的注意功能的改变可以通过五(5)选择连续反应时间试验（5CSRT）检查（参见 Muir JL 等人，1995 *Psychopharmacology* (Bed) 118(1): 82-92;

Robbins 等人，1998 *Ann N Y Acad Sci.* 846：222-37）。

此外对于中风，Tamura 模型是最具有特征的病灶缺血模型之一，借此大脑中动脉通过电凝术闭塞。还有 Johnson 和 McCarty 模型，自发患高血压的大鼠（SHR），以及最近的内皮缩血管肽-1 模型可以用于评价中风（Johnson MP，McCarty DR 等人，1998 *Life Sci.* 63(4)：241-53；Sharkey J 和 Butcher SP 1995 *J Neurosci Methods* 60(1-2)：125-31）。在用于中风的 ERβ 激动剂的实验中，可以使用以下模型：(1)使用 Et-1 立体定位输注的 MCOA，(2)评价 Et-1 MCAO 之后的感觉运动行为的水平和倾斜平衡梁（Petullo D 等人，1999 Life Sci 64(13)：1099-108；Lecci A 等人，1990 *Neuropeptides* 16(1)：21-4），(3)测量 Et-1MCAO 之后熟练爪子使用的的楼梯试验（Marston HM 等人，1995 *Neuroreport* 6(7)：1067-71），(4)测试神经保护剂的 MCAO 的 Tamura 模型，及(5)测试神经保护剂的 MCAO 的自发患高血压大鼠模型（Dawson DA 和 D Martin 等人，1996 *Neurosci Lett* 218(1)：41-4；Ohtani KH 等人，2003 *Neurochem lnt* 42(5)：375-84）。

抑郁症的评估可以使用无助学习模型测量（Haracz JL 等人，1988 *Biol Psychiatry* 23(4)：388-96；Shors TJ 和 Leuner B 2003 *J Affect Disord* 74(1)：85-96）及强迫游泳试验（Walf AA 等人，2002 *Pharmacol Biochem Behav* 78(3)：523-9）。抑郁症和焦虑可以通过卵巢切除的大鼠中悬尾诱导的不用萎缩来评估（Ohmori S 等人，2001 *Environ Med* 45(1)：12-4）。此外，焦虑可以通过以下的试验评价：(1) Geller-Seifter 冲突试验（Babbini M 等人，1982 *Pharmacol Biochem Behav* 17(1)：43-8；Shimizu H 等人，1992 *Jpn J Pharmacol* 58(3)：283-9），(2)社会相互作用（Gonzalez LE 等人，1998 *Pharmacol Biochem Behav* 59(4)：787-92），(3)光亮/黑暗探查（Holmes A 等人，2001 *Behav Brain Res* 122(2)：159-67），(4) 提高的正迷宫（plus-maze）（Andreatini R 和 LF Bacellar 1999 *Braz J Med Biol Res* 32(9)：1121-6），(5)防御埋葬（defensive burying）（Overmier JB 等人，1994 *Biol Psychiatry* 36(10)：703-4），及(6)口渴大鼠冲突（Mendelson WB 等人，1983 *Life Sci* 32(19)：2241-6；Overton DA 等人，1993 *Psychopharmacology* (Berl) 112(2-3)：270-6）。

通过测量大鼠中的 MPTP 神经毒性可评价帕金森病（Lee EH 等

人，1992 *Chin J Physiol* 35(4)：317-36）。而且，动物中实验上诱导的纹状体的 DA 缺失是帕金森（氏）综合征的有效模型（Schultz W，1982 *Prog Neurohiol* 18(2-3)：121-66）。某些物质损伤儿茶酚胺能的神经元的能力已经广泛地用于产生动物中的 DA 缺陷（Annett LE 等人，1994 *Exp Neurol* 125(2)：228-46）。

通过实验性的自身免脑脊髓炎（EAE）模型可以评价多发性硬化（Liu HY 等人，2002 J *Neurosci Res* 70(2)：238-48）。上述的每个出版物体在此以全文并入作为参考。

实施例 1

评价精神分裂症的正性征候：药理学上诱导的自发活动（LMA）、僵住、阿扑吗啡引起的攀爬（AIC）及动作刻板

雄性 C56/BL6 小鼠用苯甲酸雌二醇 0.1、0.3 和 1mg/kg 以及雌激素 β 激动剂、7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇预处理连续的三（3）天，再用于评价自发活动、僵住、AIC 和动作刻板。在 24 和 48 小时处苯甲酸雌二醇减弱 AIC（大约 55％），同时雌激素 β 激动剂、7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇、外用（outperformed）的苯甲酸雌二醇，在雄性小鼠模型中产生百分之六十（60％）AIC 的阻断。研究的结果如图 1 所示。可以看出，ERβ 激动剂有效地治疗了药理学上诱导的与精神分裂症相关的正性症状。

实施例 2

根据苯环利定（PCP）自发活动（LMA）评价雌激素 β 雌性 KNOCK OUT（BERKO）小鼠

动物用 PCP 处理五（5）天。这个周期之后，给予动物 4 天的停药周期。一组在第 5 天接受 0.3mg/kg 的苯甲酸雌二醇。再给予所有受试者亚有效剂量的 PCP，其已经显示出增加 PCP 停药期间的自发活动。在此研究中，发现了，苯甲酸雌二醇在 0.3mg/kg 剂量时成功地阻滞了在 βERKO 雌性小鼠中 PCP 诱导的 LMA 的影响。因此，标准的雌激素激动剂，苯甲酸雌二醇有效地阻滞了 PCP 对于 LMA 的作用，其他 ERβ 激动剂可能有类似的作用。

实施例 3

根据上下文的恐惧环境评价雌激素 β 雌性 KNOCK OUT（BERKO）小鼠

使用基本的巴甫洛夫环境，啮齿类雌性 βERKO knockout 和野生型小鼠暴露于工作间(上下文)并接受 0.5 mA 电击(Gould TJ, McCarty MM 等人，2002 *Behav Pharmacol.* 13(4): 287-94)。啮齿类容易地知道，电击在上下文中是可预知的，以致于当把它们在后来的日子放回操作室内，它们表现出原本在电击的存在下才有的恐惧反映。如图 2 所示的，据发现，βERKO 小鼠具有海马的缺陷，而不是扁桃体，情境关联记忆。

实施例 4

根据空间基准记忆（RADIAL ARM MAZE）试验评估工作记忆

捕获前，使雌性大鼠习惯于脱水时间表，以及习惯于至少一周的径向迷宫。实验前 6-8 周切除老鼠的卵巢。然后，受试者用苯甲酸雌二醇（0.02mg/kg）、ERβ 激动剂 7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇、或 ERα 激动剂治疗。苯甲酸雌二醇在油中以皮下给药二（2）天，同时 7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇和 Erα 激动剂以 10 mg/kg 给药六（6）天。然后，大鼠迅速穿过取得移位任务的采集相。结果显示了试验中载体治疗的大鼠的记忆丧失超过 30（>30）秒，而苯甲酸雌二醇和 7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇治疗的大鼠证明了改善了试验中的工作记忆。这些数据证明了 ERβ 激动剂而不是 ERα 激动剂模拟了苯甲酸雌二醇的认知增强性。因此，苯甲酸雌二醇和 ERβ 激动剂增强了认知。

实施例 5

评价 ERβ 拮抗剂对于突触可塑性的作用

在实验 1 中，试验受损诱导的长期压抑（LTD）而不是长期增强（LTP）之前（5）天或者五（5）周，实施了卵巢切除术。在实验 2 中，5 周之内的长期雌激素替代（0.2ml 10μg 注射的 17 β-雌二醇/48 小时），增强了 CA1 区域成对脉冲诱导的 LTD 的强度，但是对于无 LTP 的诱导没有效果。结果证实急性或慢性雌激素剥夺断裂了海马 CA1

区域的动态突触可塑性过程（dynamic synaptic plasticity processes），以及这个断裂作用被雌激素替代改善。根据讨论发现的内容，(1)Ca^{2+}的贡献调节的CA1区域的突触信号途径至雌二醇调变的LTP和LTD，以及(2)对于学习和记忆过程的突触可塑性中卵巢切除术导致变化的潜在的功能重要性。

对于长期抑郁的恢复，用ERβ激动剂恢复卵巢切除的大鼠中可塑性将证实化合物对于记忆和海马机能减退的细胞模型是有效的，因此对于学习和记忆也是有效的。雌激素治疗后的卵巢切除的的雌性大鼠的受损突触可塑性的恢复可以通过Day和Good, 2005 Jan.、Neurobiol Learn Mem.，83(1)：13-21所用的实验设计来评价。

实施例6

通过五选择连续反应时间试验评价ERβ激动剂对于注意力功能的作用

连续行为试验（CPT）测量人类的注意力。CPT已经广泛地应用于临床研究，并且已经证实对于检测交叉多种障碍如轻微地认知受损、精神分裂症、阿耳茨海默氏病和注意力缺陷活动过度障碍（ADHD）的注意力缺陷是敏感的。在ADHD中，CPT试验已经用于分析注意过程如警觉和响应控制。在这样的试验环境中，总的来讲ADHD儿童显示了较低的行为表现，如通过增加的冲动和不正确的应答测量的。当前很好制定的5-选择系列反应时间（5CSRT）任务是有效的临床前工具，用以区别和表征潜在的治疗对于注意力功能的影响。5CSRT试验的基础需要量对于CPT是相似的，动物不得不在视觉上细看5个开口的位置，在其中之一光将闪现短暂的时期（例如，500 m/秒）。在照亮口伸入鼻子（nose-poke）是正确的响应，而且通过向相暗盒里面传递食物团而加强。不正确的伸入鼻子之后是黑暗期。通常，大鼠在30分钟的时间内接受多达100次实验。类似其临床相似物，CPT，从5CSRT中可以进行多种测量，包括注意力、执行功能、冲动行为和活动过度。大鼠的行为可以叙述成不同的测量。举例而言，反映注意力的测量包括：正确尝试的数量、正确和遗漏尝试的百分比。过早响应是测量冲动行为，同时正确的潜伏期和magazine潜伏期可以指出活动和动机的改变。5CSRT中试验参数的处理可以用

于改变冲动行为和注意力的水平，以使评估不同的药剂。冲动行为可以是戏剧性地增加，伴随注意力适度减少，通过制定不可预期的存在刺激的的时间表（即，改变存在光刺激的尝试之间的间隔）。

药物治疗之前，大鼠被训练来辨别在 5 个空间位置随机出现的短暂可见的刺激。在每个试验段开始之时，房灯是照亮的且无限地向暗盒（magazine）中传递单个食物团。当大鼠开启暗盒（magazine）去收集这个食物团，触发了试验开始。在固定的 5 秒试验之间间隔（ITI）之后，5 个开口之一后面的灯照亮 500 m/秒。在照亮期间，伸入鼻子，5 秒之后通过传送食物团增强，记录正确的响应。信号期间，在非照亮的开口中的响应（不正确的响应）及在有限的持续时间内未能响应（遗漏尝试），之后是黑暗期。过早的响应，在照亮之前向孔中伸出鼻子，重新设定 ITI。结果：这次实验中，在 3 日的治疗之后，ERβ 激动剂增加了注意力（30mg/kg）。

实施例 7

通过水迷宫试验评价 ERβ 激动剂对于工作和事件记忆的作用

在 ERβ 激动剂治疗后，使用这种用于空间基准记忆的标准的行为试验，可以评价工作和事件记忆，因此化合物对于神经认知缺陷的有效作用。

实施例 8

评价 ERβ 激动剂对于新对象识别的作用

新对象识别是记忆的多种障碍包括阿耳茨海默氏病、精神分裂症、轻微的认病损（MCI）、中风等中的受损。在啮齿类中，去甲肾上腺素广泛地是用于检查药物对于这种记忆的作用。在这类记忆中，试验 ERβ 激动剂 7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇。在习性形成阶段（第 1 天），大鼠，雄性 Long Evans 对于活动场所习惯各自 10 分钟，活动场所包括 2 个相同的物体（YY）。在试验 1（第 2 天）中，建立具有不同位置的相同物体的活动场所（例如，BB），动物允许花 5 分钟来嗅稳各个目标。T1 之前 30（30）分钟，动物注射 7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇。结果：7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇（0.5 mg/kg）证实了在试验 2（第 2 天后 48 小时）中，显著

改善了调查新对象对于熟悉对象的时间量。

实施例 9:

评价 ERβ 激动剂对于轻度认知受损的作用

cAMP-反应-元件-结合蛋白（CREB）在大脑的所有细胞中表达，而且其是作为转移因子的蛋白质系的构件。CREB 已经显示出与这样的过程有关，如 突触强度的长期增强或压抑的诱导、新突触联结的生长和形成，蛋白质合成-依赖过程，涉及记忆的提取和固结的。年老的动物在 CREB 激活和记忆上显示了显著的减退；年老大鼠的认知中的这种减退是人类中发现的轻微认知受损的有用的模型。同样地，在这种认知记忆中试验 Erβ 激动剂 7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇。在新对象识别（NOR）方法（与实施例 8 相同的实验设计）的试验之前，二十只（20）年老大鼠接受了 7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇，1 mg/kg 或者载体 30 分钟。更老的年老的大鼠（15 个月）具有显著更低的 CREB 和记忆水平（如 NOR 方法中试验的），同年轻的 3 个月大的对照大鼠相比。结果：同 3 个月大的大鼠相比，单个注射 7-溴-2-(4-羟基苯基)-1,3-苯并噁唑-5-醇恢复了这些年老的大鼠的 CREB 水平，并增加了记忆。

这些技术人员将认识到对本发明的各个方面和实施方案可以进行多种改变和/或修饰，而且这样的改变和/或修饰不背离此发明的精神。因此，预期的是，附加的权利要求覆盖所有这些等同的变体，也落在本发明的精神和范围之内。本申请中引用的各个参考，包括文献参考、书、专利和专利申请，在此以全文引入作为参考。

本申请要求 2004 年 11 月 17 日提交的临时美国专利申请系列号 60/637,144 的优先权，其在此全文引入作为参考。

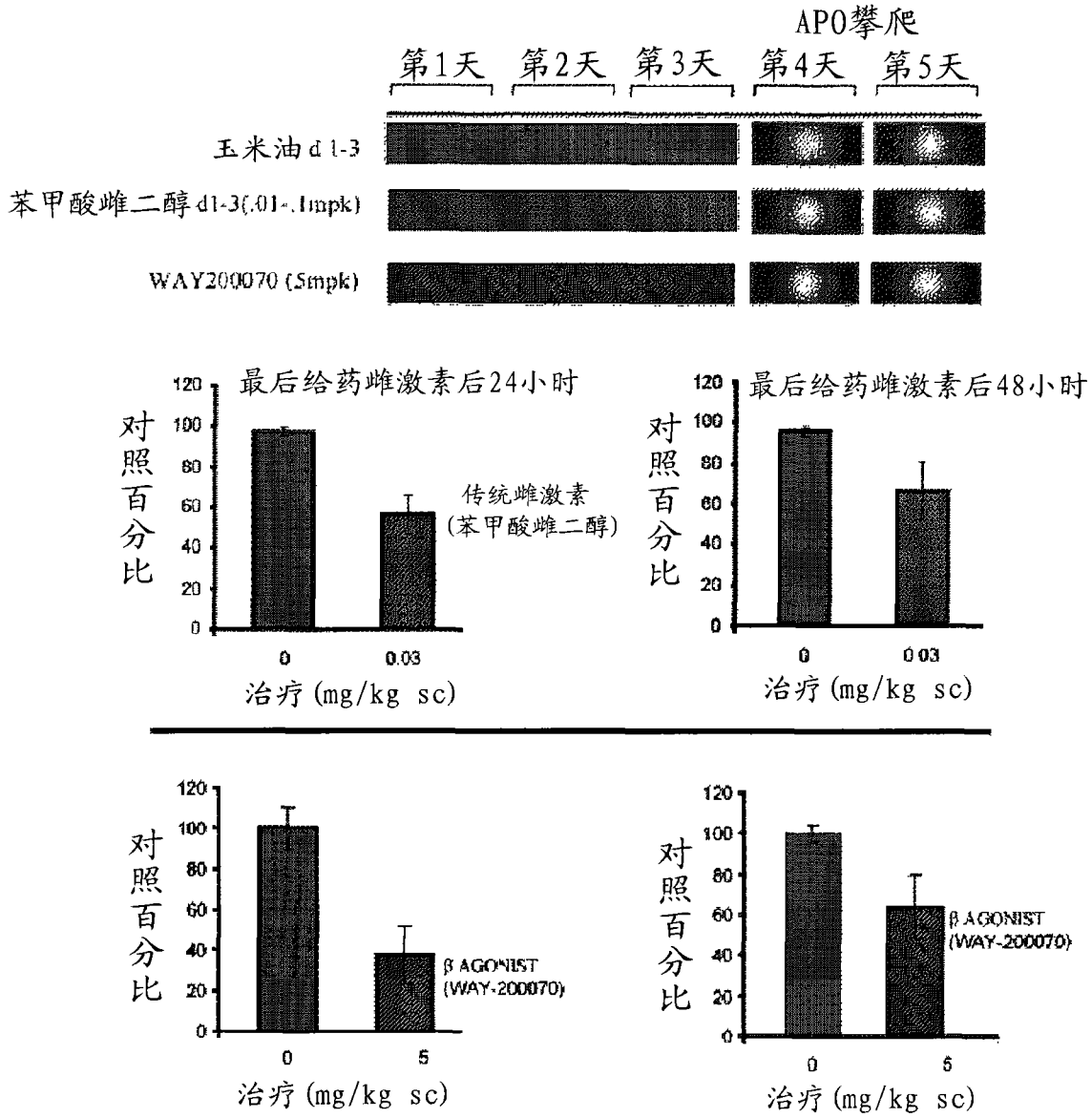

APO攀爬
第1天
第2天
第3天
第4天
第5天
玉米油 d 1-3
苯甲酸雌二醇 d1-3(.01-.1mpk)
WAY200070 (5mpk)
最后给药雌激素后24小时
对照百分比
传统雌激素
(苯甲酸雌二醇)
治疗 (mg/kg sc)
最后给药雌激素后48小时
对照百分比
治疗 (mg/kg sc)
对照百分比
β AGONIST
(WAY-200070)
治疗 (mg/kg sc)
对照百分比
β AGONIST
(WAY-200070)
治疗 (mg/kg sc)

图 1

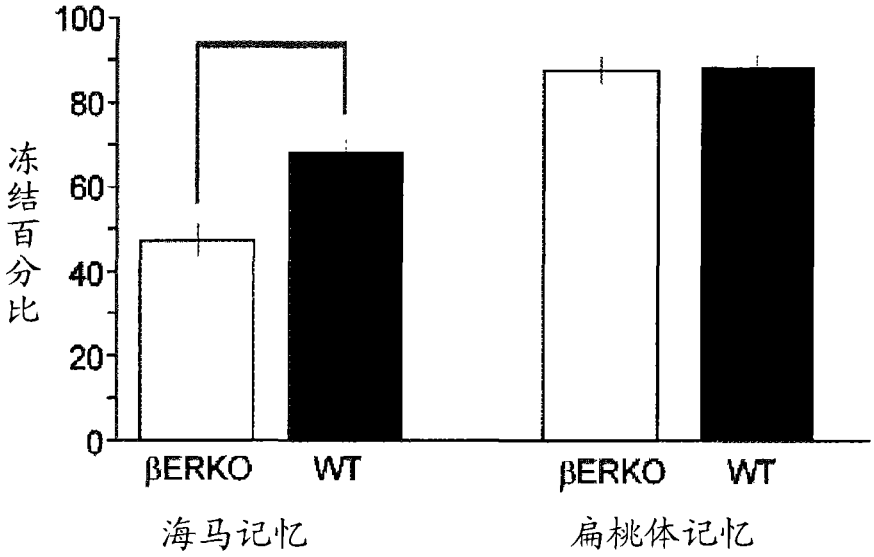


图 2