(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2008-524236
(P2008-524236A)
(43)公表日　平成20年7月10日(2008.7.10)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	4C056
A61P 25/16	(2006.01)	A61P	25/16	4C084
A61P 25/00	(2006.01)	A61P	25/00	4C086
A61P 25/24	(2006.01)	A61P	25/24	4C206
A61P 25/18	(2006.01)	A61P	25/18	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 38 頁）　最終頁に続く

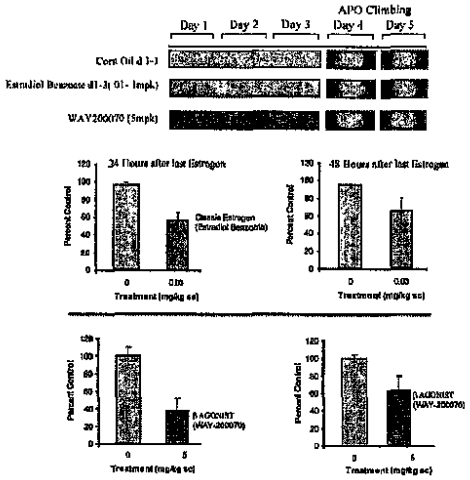
(21)出願番号　特願2007-546887 (P2007-546887)
(86)(22)出願日　平成17年12月15日 (2005.12.15)
(85)翻訳文提出日　平成19年8月13日 (2007.8.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2005/045375
(87)国際公開番号　WO2006/065968
(87)国際公開日　平成18年6月22日 (2006.6.22)
(31)優先権主張番号　60/637,144
(32)優先日　平成16年12月17日 (2004.12.17)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　591011502
ワイス
Ｗｙｅｔｈ
アメリカ合衆国０７９４０－０８７４ニュージャージー州　マディソン、ファイブ・ジラルダ・ファームズ
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】エストロゲンβアゴニストについての新規用途

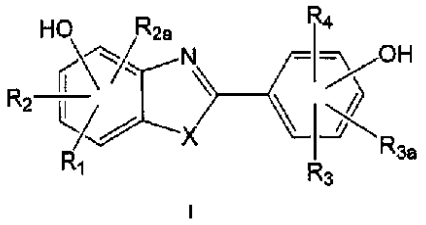
(57)【要約】
本発明は、認知疾患又は障害及びその症状をエストロゲンβ選択的アゴニストで治療する方法を提供する。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ）パーキンソン病を有する患者を特定する工程；及び
ｂ）ＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さない、ＥＲβ選択的リガンドの治療上有効量を前記患者に投与する工程
を含む、パーキンソン病を治療する方法。
【請求項２】
ａ）パーキンソン病を有し、及びパーキンソン病の症状を有する患者を特定する工程；並びに
ｂ）ＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さない、ＥＲβ選択的リガンドの治療上有効量を前記患者に投与する工程
を含む、パーキンソン病の症状を改善する方法。
【請求項３】
パーキンソン病の症状が、平衡不良、パーキンソン歩行、運動緩徐、硬直、振戦、言語変化、表情の喪失、小字症、嚥下困難、流涎、疼痛、認知症又は錯乱、睡眠障害、便秘、皮膚病、うつ病、恐怖、不安、記憶障害、及び思考緩徐、性機能障害、排尿障害、疲労、痛み、及びエネルギーの欠如から成る群より選択される、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
ａ）認知疾患又は障害を有し、及び認知疾患又は障害の症状を有する患者を特定する工程；並びに
ｂ）ＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さない、ＥＲβ選択的リガンドの治療上有効量を前記患者に投与する工程
を含み、前記疾患又は障害が、多発性硬化症、うつ病、統合失調症、卒中、アルツハイマー病又は不安から選択される、認知疾患又は障害の症状を改善する方法。
【請求項５】
前記疾患又は障害が統合失調症である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
統合失調症の前記症状が、陽性、陰性、認知症状から成る群より選択される、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
統合失調症の前記症状が陽性症状である、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記陽性症状が、幻覚、妄想又はパラノイアである、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
統合失調症の前記症状が陰性症状である、請求項６に記載の方法。
【請求項１０】
前記陰性症状が、引きこもり、感性の平板化、無快感症又は意欲低下である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
統合失調症の前記症状が認知症状である、請求項６に記載の方法。
【請求項１２】
前記認知症状が、注意、物体呼称、作業記憶、長期記憶貯蔵又は実行機能の重篤な欠陥である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記認知症状が長期記憶貯蔵又は実行機能を含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】
前記認知症状が、情報処理、神経活動の緩慢化又は長期抑圧である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１５】
前記疾患又は障害が多発性硬化症である、請求項４に記載の方法。

【請求項１６】
多発性硬化症の前記症状が、視神経炎、視朦、眼痛、色覚の喪失、盲、複視、律動眼振眼運動、眼球運動失調、持続的アンダーシュート又はオーバーシュート眼運動、核間性眼筋麻痺、眼振、複視、運動及び音眼閃光、眼振、複視、求心性瞳孔障害、運動不全麻痺、不全単麻痺、不全対麻痺、不全片麻痺、四肢不全麻痺、対麻痺、片麻痺、四肢麻痺、四肢麻痺、痙性、構語障害、筋萎縮、痙縮、痙攣、緊張低下、クローヌス、ミオクローヌス、ミオキミア、下肢静止不能症候群、尖足反射機能不全（単シナプス反射（msrs）、バビンスキー反射、ホフマン反射、チャドック反射）、感覚異常、感覚脱失、神経痛、神経障害性及び神経原性疼痛、レールミット疼痛、固有受容機能不全、三叉神経痛、運動失調、企図振戦、測定障害、前庭性運動失調、めまい、言語失調、失調症、反復拮抗運動不全、頻尿、膀胱痙攣、弛緩膀胱、排尿筋－括約筋筋失調、勃起機能不全、無オルガスム症、逆行射精、冷感症、便秘、便意促迫、うつ病、認知機能不全、認知症、気分変動、情緒不安定、多幸症、双極性症候群、不安、失語症、不全失語症、疲労、ウートホフ症状、胃食道逆流病及び睡眠障害から成る群より選択される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記疾患又は障害がうつ病である、請求項４に記載の方法。
【請求項１８】
うつ病の前記症状が、感情又は気分の抑うつ、一部又は全ての活動への興味又は快感の喪失、食欲、体重又は睡眠パターンの変化、エネルギーの欠如、疲労、自尊心の低下、思考、集中力又は決定能力の低下、絶望感又は無価値感、精神運動興奮又は遅滞、自己非難、不適切な罪悪感、死又は自殺の頻繁な思考、自殺の計画又は自殺未遂から選択される、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記疾患又は障害がアルツハイマー病である、請求項４に記載の方法。
【請求項２０】
アルツハイマー病の症状が、記憶、注意、判断、意思決定、物理的環境に対する適応、言語、速度依存的活動、抽象的推論、視覚空間能力、実行機能の障害、及び行動障害、無関心及び無抵抗、感情鈍麻、不適切な着衣、自己管理不良、興奮、暴力的爆発、攻撃性、うつ病、不安、幻覚、妄想、人格の変化及び気分の変化及び認知症から成る群より選択される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記疾患又は障害が不安である、請求項４に記載の方法。
【請求項２２】
不安の症状が、不安、恐れ、振戦、筋痛、不眠、腹部の不調、めまい感、感覚過敏、持続的な断続的思考、強迫、心悸亢進、胸痛、胸部不快、発汗、刺痛感、窒息感、制御喪失の恐怖、フラッシュバック、悪夢、侵入思考、侵入回想、回避行動、情動麻痺、睡眠不能、不安感、過剰の驚き反応、過度の覚醒、怒りの爆発、失神、赤面及び過剰発汗から成る群より選択される、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記疾患又は障害が卒中である、請求項４に記載の方法。
【請求項２４】
卒中の症状が、不全片麻痺、めまい、しびれ、失語症、構語障害、不全失語症、顔面流涎、平衡又は協調の喪失、歩行不能、感覚の変化、視覚の変化、頭痛、顔面痛、肢痛、失見当識障害、意識の変化、胸痛、息切れ、動悸、吃逆、嘔心及び全身の脱力感から成る群より選択される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
ＥＲβ選択的リガンドが、式Ｉ：

【化１】



I

［式中、

R_1は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルキル、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル、３～８個の炭素原子のシクロアルキル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシ、１～６個の炭素原子のチオアルキル、１～６個の炭素原子のスルホキソアルキル、１～６個の炭素原子のスルホノアルキル、６～１０個の炭素原子のアリール、Ｏ、Ｎ又はＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員又は６員複素環、－NO_2、－NR_5R_6、－Ｎ（R_5）COR_6、－ＣＮ、－ＣＨＦＣＮ、－CF_2CN、２～７個の炭素原子のアルキニル又は２～７個の炭素原子のアルケニルであり；式中、アルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－COR_5、－CO_2R_5、－NO_2、$CONR_5R_6$、NR_5R_6又はＮ（R_5）COR_6で置換されており；

R_2及びR_{2a}は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルキル、１～４個の炭素原子のアルコキシ、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル又は１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシであり；式中、アルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－COR_5、－CO_2R_5、－NO_2、$CONR_5R_6$、NR_5R_6又はＮ（R_5）COR_6で置換されており；

R_3、R_{3a}及びR_4は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、１～４個の炭素原子のアルコキシ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル又は１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシであり；式中、アルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－COR_5、－CO_2R_5、－NO_2、$CONR_5R_6$、NR_5R_6又はＮ（R_5）COR_6で置換されており；

R_5又はR_6は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、６～１０個の炭素原子のアリールであり；

ＸはＯ、Ｓ又はNR_7であり；

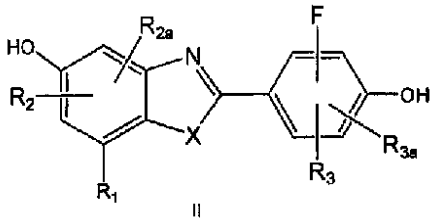
R_7は、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、６～１０個の炭素原子のアリール、－COR_5、－CO_2R_5又は－SO_2R_5である］

又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２６】

ＥＲβ選択的リガンドが、式ＩＩ：

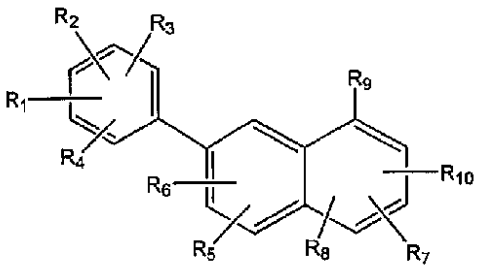
【化２】



II

［式中、
R_1は、２～７個の炭素原子のアルケニルであり；式中、アルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－COR_5、－CO_2R_5、－NO_2、$CONR_5R_6$、NR_5R_6又はＮ（R_5）COR_6で置換されており；
R_2及びR_{2a}は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルキル、１～４個の炭素原子のアルコキシ、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル又は１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシであり；式中、アルキル、アルケニル又はアルキニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－COR_5、－CO_2R_5、－NO_2、$CONR_5R_6$、NR_5R_6又はＮ（R_5）COR_6で置換されており；
R_3及びR_{3a}は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、１～４個の炭素原子のアルコキシ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル又は１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシであり；式中、アルキル、アルケニル又はアルキニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－COR_5、－CO_2R_5、－NO_2、$CONR_5R_6$、NR_5R_6又はＮ（R_5）COR_6で置換されており；
R_5又はR_6は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、６～１０個の炭素原子のアリールであり；
ＸはＯ、Ｓ又はNR_7であり；
R_7は、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、６～１０個の炭素原子のアリール、－COR_5、－CO_2R_5又は－SO_2R_5である］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有する、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
ＸがＯである、請求項２５又は請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
R_1が、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－COR_5、－CO_2R_5、－NO_2、$CONR_5R_6$、NR_5R_6又はＮ（R_5）COR_6で置換された、２～３個の炭素原子のアルケニルである、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
ＥＲβ選択的リガンドが、２－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－７－ビニル－１，３－ベンズオキサゾール－５－オール又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグである、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
ＥＲβ選択的リガンドが、式ＩＩＩ：

【化３】

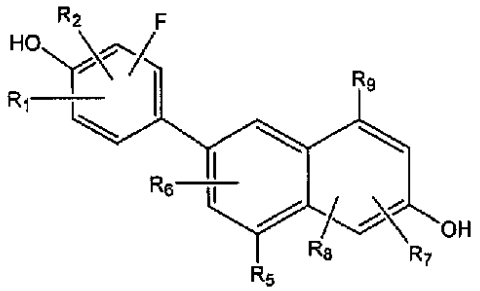


III

［式中、
R_1、R_2、R_3及びR_4は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルキル、１～６個の炭素原子のアルコキシ又はハロゲンから選択され；
R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、フェニル、又はＯ、Ｎ又はＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員又は６員複素環であり；式中、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9又はR_{10}のアルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、$-NO_2$又はフェニルで置換されていてもよく；式中、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9又はR_{10}のフェニル部分は、場合により１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、ハロゲン、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、$-NO_2$、アミノ、１～６個の炭素原子のアルキルアミノ、アルキル基当り１～６個の炭素原子のジアルキルアミノ、チオ、１～６個の炭素原子のアルキルチオ、１～６個の炭素原子のアルキルスルフィニル、１～６個の炭素原子のアルキルスルホニル、２～７個の炭素原子のアルコキシカルボニル、２～７個の炭素原子のアルキルカルボニル又はベンゾイルで一、二又は三置換されていてもよく；
式中、R_1、R_2、R_3、R_4、R_7、R_8、R_9又はR_{10}の少なくとも１個はヒドロキシルである］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】
ＥＲβ選択的リガンドが、式ＩＶ：

【化４】



IV

［式中、
R_1及びR_2は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、及び２～７個の炭素原子のアルキニル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、又はハロゲンから選択され；
R_5、R_6、R_7、R_8又はR_9は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル

、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、トリフルオロメチル、７～１２個の炭素原子のフェニルアルキル、フェニル、又はＯ、Ｎ又はＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員又は６員複素環であり；式中、R_5、R_6、R_7、R_8又はR_9のアルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、$-NO_2$又はフェニルで置換されていてもよく；式中、R_5、R_6、R_7、R_8又はR_9のフェニル部分は、場合により１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、ハロゲン、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、$-NO_2$、アミノ、１～６個の炭素原子のアルキルアミノ、アルキル基当り１～６個の炭素原子のジアルキルアミノ、チオ、１～６個の炭素原子のアルキルチオ、１～６個の炭素原子のアルキルスルフィニル、１～６個の炭素原子のアルキルスルホニル、２～７個の炭素原子のアルコキシカルボニル、２～７個の炭素原子のアルキルカルボニル、又はベンゾイルで一、二又は三置換されていてもよく；

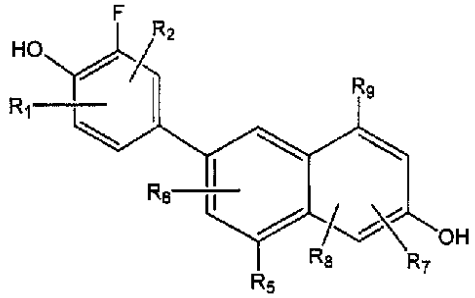
式中、R_5又はR_9の少なくとも１個は水素ではない］

又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有する、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

ＥＲβ選択的リガンドが、式Ｖ：

【化５】



Ｖ

又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有する、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

Ｏ、Ｎ又はＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員又は６員複素環が、フラン、チオフェン又はピリジン、又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグである、請求項３１又は請求項３２に記載の方法。

【請求項３４】

R_5、R_6、R_7、R_8及びR_9が、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、２～７個の炭素原子のアルキニル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＨＯ、トリフルオロメチル、７～１２個の炭素原子のフェニルアルキル、又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグである、請求項３１～３３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３５】

R_6、R_7及びR_8が、水素又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグである、請求項３１～３４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３６】

ＥＲβ選択的リガンドが、以下：

ａ）７－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；

ｂ）７－（３－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；

ｃ）６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ナフトール；

ｄ）６－フェニル－２－ナフトール；

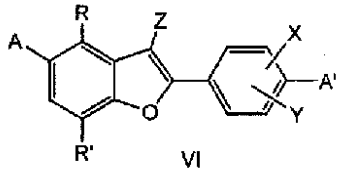
ｅ）６－（３－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；

ｆ）６－（３－クロロフェニル）－２－ナフトール；

ｇ）２－フルオロ－４－（２－ナフチル）フェノール；

ｈ）６－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｉ）６－（３－クロロ－４－ヒドロキシフェノール）－２－ナフトール；
ｊ）１－クロロ－６－フェニル－２－ナフトール；
ｋ）１－ブロモ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｌ）１－クロロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｍ）１－フルオロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｎ）２－ヒドロキシ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ナフトニトリル；
ｏ）６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－フェニル－２－ナフトール；
ｐ）６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチル－２－ナフトール；
ｑ）１－クロロ－６－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｒ）１－クロロ－６－（３－クロロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｓ）６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ニトロ－２－ナフトール；
ｔ）１－クロロ－６－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－２－ナフトール；
ｕ）６－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－２－ナフトール；
ｖ）６－（４－ヒドロキシ－２－メトキシフェニル）－２－ナフトール；
ｗ）６－（２－クロロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｘ）１－クロロ－６－（２－クロロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｙ）６－（２－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｚ）６－（２，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ａａ）６－（２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｂｂ）１－クロロ－６－（２－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｃｃ）１－クロロ－６－（２，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｄｄ）１－クロロ－６－（２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｅｅ）８－フルオロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｆｆ）１－クロロ－８－フルオロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｇｇ）８－クロロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｈｈ）１，５－ジクロロ－８－フルオロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｉｉ）２－クロロ－４－（２－ナフチル）フェノール；
ｊｊ）３－ブロモ－８－クロロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｋｋ）１，８－ジクロロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｌｌ）３－ブロモ－１，８－ジクロロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｍｍ）７－ヒドロキシ－３－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ナフトニトリル；
ｎｎ）８－クロロ－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－ヒドロキシ－１－ナフトニトリル；
ｏｏ）８－クロロ－３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－７－ヒドロキシ－１－ナフトニトリル；
ｐｐ）６－（３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｑｑ）１－クロロ－６－（３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｒｒ）８－ブロモ－７－ヒドロキシ－３－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ナフトニトリル；
ｓｓ）８－フルオロ－６－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｔｔ）１－クロロ－８－フルオロ－６－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－

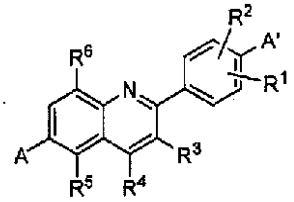
２－ナフトール；
ｕｕ）３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－７－ヒドロキシ－１－ナフトニトリル；
ｖｖ）３－（３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－７－ヒドロキシ－１－ナフトニトリル；
の１つ又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグである、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
ＥＲβ選択的リガンドが、式ＶＩ：
【化６】



VI

［式中、
Ａは、１～６個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル、１～６個の炭素原子のヒドロキシアルキル、－CO_2H、－NH_2又は－ＯＰであり；
Ａ’は、－ＯＰ、－CO_2P、ハロゲン又はヒドロキシアルキルであり；
Ｐは、水素、１～６個の炭素原子のアルキル又はフェニルであり；
Ｚは、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル、－ＣＯＰ、－CO_2P又は－Ｃ（Ｐ）＝Ｎ－ＯＰであり；
Ｒ及びＲ’は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、ハロゲン、－ＯＰ、－ＳＰ、－ＳＯＰ、－SO_2P、－ＳＣＮ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル、－CF_2CF_3、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシ、－NO_2、－NH_2、－ＮＨＯＰ、１～６個の炭素原子のヒドロキシアルキル、アルキル基当り１～６個の炭素原子のアルコキシアルキル、－アルキル－ＳＰ、－アルキル－ＳＯＰ、－アルキル－SO_2P、－ＣＮ、－アルキル－ＣＮ、－アルケニル－ＣＮ、－アルキル－ＳＣＮ、－ＣＨＦＣＮ、－CF_2CN、－アルケニル－NO_2、１～６個の炭素原子のハロアルキル、２～７個の炭素原子のジハロアルケニル、－ＣＯＰ、－OCF_3、－CO_2P、－$CONR_1R_2$、－アルキル－$CONR_1R_2$、－アルケニル－$CONR_1R_2$、－アルキル－ＣＯＰ、－アルケニル－ＣＯＰ、－アルケニル－CO_2P、－アルケニル－CO_2P、オキサジアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル又はテトラゾリルであり；
Ｘ及びＹは、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル、－ＯＰ、１～６個の炭素原子のヒドロキシアルキル、－CO_2H、又は場合によりヒドロキシル、ベンジルオキシ、１～６個の炭素原子のアルコキシ又は－$OCH_2CH_2NR_1R_2$で一又は二置換されたフェニルであり；
R_1及びR_2は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル又は１～６個の炭素原子のアルコキシであるか；又はR_1及びR_2は、共に－$(CH_2)_p$－として連結しており；
ｐ＝２－６である］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
ＥＲβ選択的リガンドが、式ＶＩＩ：

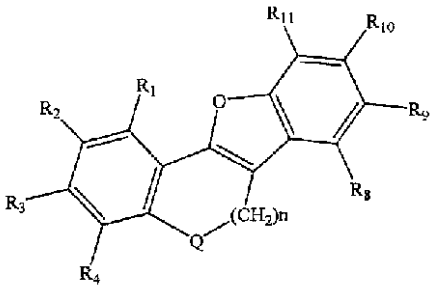
【化７】



VII

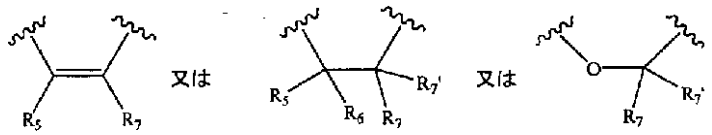
［式中、
Ａ及びＡ’は、各々独立して、ＯＨ又はＯＰであり；
Ｐは、アルキル、アルケニル、ベンジル、アシル、アロイル、アルコキシカルボニル、スルホニル又はホスホリルであり；
R^1及びR^2は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル又はC_1－C_6アルコキシであり；
R^3は、Ｈ、ハロゲン又はC_1－C_6アルキルであり；
R^4は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、アシル又はヘテロアリールであり；
R^5及びR^6は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、アシル、フェニル、アリール又はヘテロアリールであり、但し、R^4、R^5及びR^6の少なくとも１個は、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、アシル、フェニル、アリール又はヘテロアリールであることを条件とし；
式中、R^4、R^5又はR^6のアルキル又はアルケニル部分は、場合によりハロゲン、ＯＨ、－ＣＮ、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、$-NO_2$又はフェニルで置換されていてもよく；
式中、R^4、R^5又はR^6のアルキニル部分は、場合によりハロゲン、－ＣＮ、－ＣＨＯ、アシル、トリフルオロアルキル、トリアルキルシリル、又は場合により置換フェニルで置換されていてもよく；
式中、R^5又はR^6のフェニル部分は、場合によりハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル、ＯＨ、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、$-NO_2$、アミノ、C_1－C_6アルキルアミノ、ジ－（C_1－C_6）アルキルアミノ、チオール又はC_1－C_6アルキルチオで一、二又は三置換されていてもよく；
但し、R^4、R^5及びR^6の各々がＨ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル又はC_1－C_6アルコキシであるとき、R^1及びR^2の少なくとも１個はハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル又はC_1－C_6アルコキシであることを条件とし；
但し、R^4及びR^6の少なくとも１個はＨ以外であることを条件とする］
又はそのＮ－オキシドを有するか；
又は式ＶＩＩＩ：

【化８】



VIII

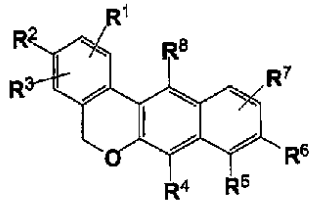
［式中、
Ｑは、構造ｉ、ｉｉ又はｉｉｉ：
【化９】



i ii iii

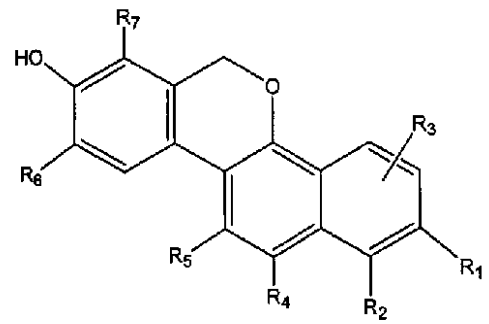
を有し、
R_1、R_4、R_5、R_6、R_7、$R_{7'}$、R_8及びR_{11}は、各々独立して、水素、C_1－C_6アルキル、－OR_{20}、ハロゲン、－CF_3、－CF_2CF_3、－CH_2CF_3、－SR_{20}、$NR_{20}R_{21}$、－CN、－CH_2CN、－CH_2CH_2CN、－CH＝CHCN、－NO_2、－CH_2NO_2、－$CH_2CH_2NO_2$、－CH＝$CHNO_2$及び－COR_{20}から成る群より選択され；
ｎ＝０又は１であり；
R_{20}及びR_{21}は、各々独立して、水素、C_1－C_6アルキル、－CF_3、ベンジル、－CO_2（C_1－C_6アルキル）及び－CO（C_1－C_6アルキル）から成る群より選択され；
但し、
ａ）R_2又はR_3の１個は－OR_{20}でなければならず；
ｂ）R_9又はR_{10}の１個は－OR_{20}でなければならず；
ｃ）R_2が－OR_{20}であるとき、R_1及びR_3は、水素、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、－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＝$CHNO_2$及び－COR_{20}から成る群より独立して選択され；
ｄ）R_3が－OR_{20}であるとき、R_2及びR_4は、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、－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＝$CHNO_2$及び－COR_{20}から成る群より独立して選択され；
ｅ）R_9が－OR_{20}であるとき、R_8及びR_{10}は、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、－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＝$CHNO_2$及び－COR_{20}から成る群より独立して選択され；
ｆ）R_{10}が－OR_{20}であるとき、R_9及びR_{11}は、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、－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＝$CHNO_2$及び－COR_{20}から成る群より独立して選択され；及び
ｇ）Ｑが構造ｉｉｉを有し、及びR_7、$R_{7'}$、R_8、R_9、R_{11}が各々Ｈであり、及びｎ＝０であるとき、R_{10}はOR_{20}ではない
ことを条件とする］

又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有するか；
又は式ＩＸ：
【化１０】



IX

［式中、
R_1、R_2、R_3、R_5、R_6、R_7及びR_8は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ又はハロゲンから選択され；
R_4は、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、C_2－C_8アルケニル、－ＣＨＯ、アリール、フリル、チエニル、ピリミジニル又はピリジニルであり；
但し、R_1－R_8の少なくとも１個はＨ以外であることを条件とする］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有するか；
又は式Ｘ：
【化１１】



X

［式中、
R_1及びR_2は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルキル、２～６個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、又はハロゲンであり；式中、R_1又はR_2のアルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－NO_2又はフェニルで置換されていてもよく；但し、R_1又はR_2の少なくとも１個はヒドロキシルであることを条件とし；
R_3、R_4、R_5、R_6及びR_7は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、－ＣＨＯ、フェニル、又はＯ、Ｎ又はＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員又は６員複素環であり；式中、R_4、R_5、R_6又はR_7のアルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－NO_2又はフェニルで置換されていてもよく；式中、R_4又はR_5のフェニル部分は、場合により１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、ハロゲン、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、－NO_2、アミノ、１～６個の炭素原子のアルキルアミノ、アルキル基当り１～６個の炭素原子のジアルキルアミノ、チオ、１～６個の炭素原子のアルキルチオ、１～６個の炭素原子のアルキルスルフィニル、１～６個の炭素原子のアルキルス

ルホニル、２～７個の炭素原子のアルコキシカルボニル、２～７個の炭素原子のアルキルカルボニル、又はベンゾイルで一、二又は三置換されていてもよい］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
パーキンソン病を有すると特定された患者においてパーキンソン病を治療するための薬剤の調製における、ＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さないＥＲβ選択的リガンドの使用。
【請求項４０】
パーキンソン病を有し、その症状を有すると特定された患者においてパーキンソン病の症状を改善するための薬剤の調製における、ＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さないＥＲβ選択的リガンドの使用。
【請求項４１】
多発性硬化症、うつ病、統合失調症、卒中、アルツハイマー病又は不安から選択される、認知疾患又は障害を有し、その症状を有すると特定された患者において前記認知疾患又は障害の症状を改善するための薬剤の調製における、ＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さないＥＲβ選択的リガンドの使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、他の疾患、例えば統合失調症、多発性硬化症、うつ病、パーキンソン病、卒中、アルツハイマー病及び不安障害において発現するものを含む、認知疾患又は障害、及びそれらの症状を治療するためのエストロゲンβアゴニスト（ＥＲβ選択的リガンド）の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
統合失調症は３つの異なる症状群によって特徴付けられる疾患である。陽性症状は、幻覚、妄想及びパラノイアから成る。陰性症状は、引きこもり、感性の平板化、無快感症及び全体的意欲低下を含む。神経認知能欠陥（すなわち認知症状）は、注意、エピソード記憶及び実行機能の重篤な欠陥を含む。
【０００３】
男性及び女性のどちらも等しく統合失調症を発現する傾向があるが、鍵となる性差が認められる。Kraeplin (1909-1915)は、女性統合失調症患者が最初のエピソードの年齢で男性よりも有意に高齢であることを初めて認め、この所見は５０以上の試験で報告された(Angermeyer MC and Kuhn L 1998 Eur Arch Psychiatry Neurol Sci. 237(6):351-64)。発症時の年齢、症状発現及び疾病の経過に関する性差は、統合失調症を有する患者において一貫して明らかにされた(Seeman MV 1982 Can J Psychiatry 27(2):107-12; Goldstein J M 1988 Am J Psychiatry 145(6):684-9; Goldstein JM and Link BG 1988 J Psychiatr Res. 22(2):141-55; Seeman MV and Lang M 1990 Schizophr Bull. 16(2):185-94; Seeman MV 1996 Can J Psychiatry 41(5):263-4)。女性における統合失調症の発症は男性よりも後期に起こり、エストロゲン産生が停止する閉経時にピークに達する。臨床試験において、有意に大きな割合の女性が、エストロゲンレベルが低いか又は基線以下であるときに起こる、後期発症統合失調症を有することが認められた（女性＝41％対男性＝２０％）(Hafner H et al., 1988 Schizophr Bull. 24(1):99-113; Angermeyer MC and Kuhn L 1988; Angermeyer MC et al., 1989 Psychol Med. 19(2):365-82; Lindamer LA et al., 1999 J Clin Psychiatry 60(1):61-7; Lindamer LA et al., 2001 Biol Psychiatry 49(1):47-51)。閉経前には、女性は抗精神病薬治療により良好に応答する(Jonsson H and Nyman AK 1991 Acta Psychiatr Scand. 83(5):342-6)。女性患者は男性患者よりも感情及び妄想性症状が多く、陰性症状が少ない。女性患者における症状は月経周期と共に変動し、循環エストロゲンが低い月経前期に最も高い割合で精神病が起こる (Angermeyer MC and Kuhn L

1998; Hafer H, Riecher-Rossler A et al., 1993 Psychol Med. 23(4):925-40; Seeman MV 1996)。最初の発症の間薬剤経験のない女性は低いレベルのエストロゲンを有する(Hafner H 2003 Psychoneuroendocrinology 28 Suppl 2:17-54; Riecher-Rossler 2003 Nervenarzt. 74(5)398-405; Angermeyer MC and Kuhn L 1998; Hafner H, Riecher-Rossler A et al., 1993; Seeman MV 1996)。興味深いことに、抗精神病薬と共に投与される、女性におけるエストロゲン治療は、抗精神病薬単独治療と比較して陽性及び陰性症状を改善し、錐体外路副作用（ＥＰＳ）の発現傾向を低下させる (Rao ML and Kolsch H 2003 Psychoneuroendocrinology 28 Suppl 2:83-96)。例えば外因性エストロゲンを投与されており、抗精神病薬による治療を受けている女性は、エストロゲンなしの女性よりも、陽性、陰性症状（ＰＡＮＳＳ）及び認知症状(Kulkarni et al., 2004)のより迅速な改善を示した(Kulkarni J, Riedel A et al., 2001 Schizophr Res. 48(1):137-44; Kulkarni J, Riedel A et al., 2002 Arch Women Ment Health 5(3):99-104)。最近の報告は、重症統合失調症と診断された３３名の若年男性が、低用量のエストラジオールを２週間投与されている間、幻覚と妄想の有意の低下があったことを明らかにした。５日以内に、精神病症状を測定する患者のスコアは、重症精神病と分類される約６０又は７０から２０又は３０に低下した(HealthyPlace.com (Feb. 25, 2003) Test Provides Hope for Men with Severe Schizophrenia, at www.healthyplace.com/communities/thought disorders/schizo/news/estrogen.asp, last accessed on Sep. 29, 2004)。

【０００４】

グルタミン酸及びドーパミン作動系は、統合失調症において認められる総体的症状に不可欠と思われる主要伝達系である。統合失調症は、シナプス機能が変化した疾患であることが提示されており、脳内のグルタミン酸受容体のＮ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸（ＮＭＤＡ）サブタイプを遮断する薬剤も、ヒト及び実験動物において精神病症状及び行動を誘発するが、シナプス可塑性に負の作用を及ぼす。統合失調症患者は、現在D_2アンタゴニスト又は部分的アゴニストによって治療される、皮質下ドーパミン（ＤＡ）活性の上昇を有する。さらに、統合失調症患者へのアンフェタミン（ＡＭＰＨ）の攻撃誘発（challenge）は、D_2受容体における陽電子放射断層撮影法（PET）で測定されるＤＡの上昇及び陽性症状の同時一過性上昇を誘導する。動物試験は、エストロゲンが、ドーパミンの濃度を低下させる抗ドーパミン作動特性を有すること (Dupont A, Di Paolo T et al., 1981 Neurosci Lett. 22(1):69-74) 及び脳におけるドーパミンD2受容体の感受性 (Hafner H, Behren S et al., 1991 Psychiatry Res. 38(2):125-34) を明らかにした。精神病のげっ歯動物モデルでは、ＡＭＰＨ及び直接D_2アゴニスト、例えばアポモルヒネが、ＤＡの上昇に関連する行動、例えば登上（climbing）を誘発するために使用される。卵巣摘出（ＯＶＸ）ラットにおいて、慢性４週間エストロゲン治療はアポモルヒネ（ＡＰＯ）のドーパミン作用関連行動を軽減する。試験は、安息香酸エストラジオールが雄性マウスにおいてアポモルヒネ誘発の登上を軽減することを明らかにした (Fung YK et al., 1986 Pharmacol Biochem Behav. 24(1):139-41 ; Fung YK et al., 1987 Steroids 49(4- 5):287-94)。エストロゲンは、統合失調症のための補助治療として又は単独治療として検討されてきた(Seeman MV 1996; Lindamer LA et al., 1997 Psychopharmacol Bull. 33(2):221-8; Hoff, Kremen et al., 2001 Am J Psychiatry 158(7):1134-9; Kulkarni J, Riedel A et al., 2001 ; Rao ML and Kolsch H 2003)。

【０００５】

研究は、注意障害(Buchanan RW, Strauss ME et al., 1997 Am J Psychiatry 154(3):363-70)及び認知障害が統合失調症の陰性及び解体型症状に結びつき、それ故概念思考障害を引き起こすのを促進し(Menon V, Anagnoson RT et al., 2001 Neuroimage 13(3):433-46; Tek, Gold et al., 2002 Arch Gen Psychiatry 59(2):146-53)、注意、物体呼称、作業記憶及び長期記憶貯蔵の欠陥、及び情報処理と神経活動の同時緩慢化に至らせる。実際に、非定型抗精神病治療薬による治療は、せいぜい、統合失調症に関連する全ての症状の２０～２５％を軽減するだけである(Hirsch and Weinberger Eds., Schizophrenia 2003)。３分の１の患者は抗精神病薬に対して最小限にしか応答せず、一部はいかなる治療にも

応答しない（例えば陰性症状、神経認知機能、抑うつ特徴及び身体的疾病）(Liberman RP and Corrigan PW 1992 J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 4(2): 119-24; Conley RR and Buchanan RW 1997 Schizophr Bull. 23(4):663-74)。現在の抗精神病薬及び関連する神経認知欠陥へのそれらの効果の欠如に関する状況は遺憾である。これらの症状は疾病の発症前に存在するだけでなく、改善は、患者母集団の陰性症状の矯正及びより成功を収めるリハビリテーションに結びつくことが提案されている。それ故、統合失調症の認知症状の治療は、満たされていない大きな医学的需要と考えられる。

【０００６】

さらに、認知に関して、哺乳動物のグルタミン作動活性がいくつかの異なる学習及び記憶過程において重要な役割を果たすことは広く確立されている(Morris RG, Moser, El et al., 2003 Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 358(1432)773-86)。海馬ＮＭＤＡ受容体は学習のために必要であり、可塑性のための役割を示唆する。それらは整理統合又は想起のために必要ではないが(Day, M., Langston, R. et al., 2003 Nature 10;424(6945):205-9)、海馬α－アミノ－３－ヒドロキシ－５－メチルイソキサゾール－４－プロピオン酸（ＡＭＰＡ）受容体は整理統合及び想起のために必要とされる(Morris et al., 2003)。エストロゲンが海馬の生理及び形態に影響を及ぼす証拠が示された（総説については、McEwen B 2002 Recent Prog Horm Res. 57, 357-84参照）。

【０００７】

エストロゲンは海馬のシナプス機能に著明な作用を及ぼし、海馬の樹状突起密度及び種々の細胞と多数のシナプスを形成することができる結節状構造の数を増加させる(Segal M, Murphy D 2001 Horm Behav. 40(2), 156-9)。エストロゲンの急性上昇と共に、海馬におけるＮＭＤＡ受容体及びＮＭＤＡ受容体を介したCa^{2+}シグナルの同時上昇が存在する（総説については、Foy MR 2001 Neurobiology of Learning and Memory (76)239-252; Foy MR, Xu, J et al., 1999 Journal of Neurophysiology (81)925-929; Pozzo-Miller LD, Inoue T et al., 1999 Journal of Neurophysiology (81)1404-1411 ; Woolley CS 1999 Current Opinion in Neurobiology 9(3) 349-54参照）。加えて、エストロゲンは、プロテインホスファターゼとキナーゼ活性の平衡を含む、他のシナプスシグナル伝達過程に影響を及ぼすことができる(Sharrow et al., 2002 Neuroscience (113)89-97.)。ＮＭＤＡ受容体依存性長期抑圧（ＬＴＤ）の誘発は、エストロゲン産生が停止し、慢性エストロゲン補充がこの作用を回復したとき海馬ＣＡ３－ＣＡ１シナプスで損傷される(Day and Good, 2005 Jan., Neurobiol Learn Mem., 83(1): 13-21)。Zeng et al.は、前脳特異的カルシニューリンノックアウトがＬＴＤの誘発を害し、海馬可塑性のこの欠陥が空間作業記憶課題の獲得障害に結びつくことを報告した(2001 Cell 107(5) 617-29)。Manahan- Vaughan & Braunewell は、ＬＴＤの誘発が新規環境探索の間に２系統のラットにおいて促進されたことを報告した(1999 Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 96(15) 8739-44)。Xu, Anwyl & Rowan (1998)は、新規環境の探査がＣＡ１領域におけるＬＴＰの脱増強を誘発することを報告した(1998 Nature 394(6696) 891-4)。さらに、McGaughy and Sarterは、５選択応答課題において卵巣摘出ラットが対照動物に比べて持続的な注意覚醒を示すことを報告した(1999 Behavioural Neuroscience (113(6) 1216-32)。さらに、データは、卵巣摘出ラットがエストロゲン処置ラットよりも文脈学習すくみ反応（contextual freezing）を消失するのがより緩慢であることを示した(Gupta RR, Sen S et al., 2001 Brain Research (888) 356- 365)。それ故、統合失調症に加えて、エストロゲンは認知にも有益な影響を及ぼす。例えば他の疾患、例えばうつ病、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中及び不安において発現する認知障害が、エストロゲンの使用から有益な影響を受ける。

【０００８】

うつ病は、悲しみ、絶望及び落胆の感情によって特徴付けられる抑うつされた気分の精神状態である。うつ病は、気分変調性障害から重大な抑うつ障害までの「憂うつ（blues）」の正常な感情を含む。気分変調性障害は、抑うつされた感情（悲しみ、憂うつ、低調）、通常活動への興味又は快感の喪失、及び以下：食欲及び睡眠パターンの変化、エネル

ギーの欠如、自尊心の低下、集中力又は意思決定力の低下、及び絶望感の少なくともいくつかによって特徴付けられる気分障害である。気分変調性障害では、症状は２年以上にわたって持続するが、重大な抑うつ障害についての判定基準を満たすのに十分なほど重症ではない。重大な抑うつ障害は、以下の症状：食欲、体重又は睡眠パターンの変化、精神運動興奮又は遅滞、思考、集中力又は決定能力の低下、エネルギーの欠如及び疲労、無価値感、自己非難、又は罪悪感、死又は自殺の頻繁な思考、自殺の計画又は自殺未遂のいくつかの組合せを伴う、重大な抑うつエピソード、毎日の抑うつされた気分又はほとんど全ての活動への興味又は快感の喪失の期間によって特徴付けられる(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994)。

【０００９】

抑うつ障害は、人口の１５％以上を占める。単極性及び双極性ＩＩ型うつ病の試験において、女性は臨床的うつ病を示す可能性が男性の２倍であった。さらに、性差はうつ病の種類にも関係し、女性では男性よりも単極性うつ病の頻度が高かった（４：１）。うつ病に罹患している女性は入院する可能性が高く、より多くの女性が不安を患っている。それ故、内分泌因子はうつ病の発生率だけでなく、表徴にも影響を及ぼすと考えられる(Birkhauser M 2002 Maturitas 41 Suppl 1 : S3-8)。４０歳を越える（＞４０）女性の追加検討は、彼女達が双極性うつ病ではなく単極性うつ病により多く罹患していることを明らかにした(Kuehner C 2003 Acta Psychiatr Scand 108(3): 163-74)。閉経周辺期及び閉経後のエストロゲンの変化に加えて、心理・社会的行動へのエストロゲン変調及び性機能低下の影響は、月経周辺期の不快気分障害（ＰＭＤＤ）及び産後うつ病においても認められる。他の試験は、エストロゲン補充療法が一部の女性に関して抗うつ効果を有し得ることを示した。しかし、エストロゲン補充療法、並びに伝統的な抗うつ薬、例えば三環系抗うつ薬、モノアミンオキシダーゼ及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）は、多くの望ましくない副作用又は危険性を有する。エストロゲン補充療法に関しては、これらの危険性は、心臓病、卒中及び乳癌を含み得る。伝統的抗うつ薬に関して、望ましくない副作用及び危険性は、中でも特に薬剤依存性、不眠症、錯乱、頻拍、高血圧、嘔心、下痢、不安、疲労及びリビドーの低下を含み得る。

【００１０】

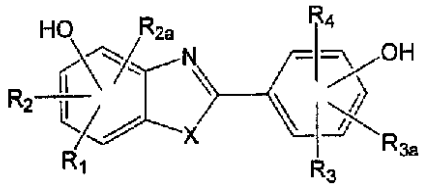
多発性硬化症（ＭＳ）は、最終的には麻痺及び死亡に至る、運動及び感覚機能の進行性喪失によって特徴付けられる衰弱性神経疾患である。神経障害の主要原因は、炎症性自己免疫応答によって引き起こされる中枢神経系（ＣＮＳ）の脱髄である。それ故、ＭＳに罹患した人々においては、プラーク又は病巣と呼ばれる損傷の斑が、ＣＮＳの内部及びＣＮＳと身体の残りの部分に供給する神経との間の両方に連絡シグナルを伝達する役割を担う神経線維でできたＣＮＳ「白質」の、見たところランダムな領域に出現する。病巣の部位では、神経絶縁物質ミエリンが失われる。試験は、妊娠中はＭＳの重症度が低下することを示し、性ホルモンレベルの上昇が自己免疫応答を低下させることを示唆した。Liu, H. Y. et al.,は、エストロゲン治療が、ＭＳについての動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）に対する保護を与えることを示した (J Neurosci Res 2002 70(2): 238-48)。

【００１１】

黒質（中脳）のドーパミン細胞死によって引き起こされ、運動緩徐、硬直、ジスキネジー及び姿勢保持反射障害の症状に特徴付けられる神経変性疾患は、パーキンソン病として知られる。パーキンソン病の治療において最も有効な対症療法薬は、「ゴールドスタンダード」とみなされている、レポドパである。しかし、レポドパの使用の毒性と運動及び精神作用についての懸念が存在する(Olanow CW et al., 2004 Mov Disord. 19(9): 997; Crosby N et al., 2003 Cochrane Database Sys Rev. (1):CD00368)。抗ウイルス薬、アマンタジンは、パーキンソン病の症状を改善するために使用されてきた。しかし、アマンタジンの６つの無作為化対照試験の再検討は、特発性パーキンソン病の治療におけるその効果と安全性の十分な証拠を見出せなかった(Crosby N et al., 2003)。

【００１２】
卒中（虚血性脳卒中、卒中症候群及び脳血管発作とも称される）は、脳の急性血管病変、例えば出血、塞栓症又は血栓症による梗塞、又は動脈瘤の破裂によって引き起こされる突然発症の状態である。梗塞又は出血の病巣を反映する典型的症状は、不全片麻痺、めまい、しびれ、失語症及び構語障害を含む。結果は一般に永続的な神経損傷である。
【００１３】
アルツハイマー病は、老人斑におけるアミロイドβペプチドの細胞外沈着、細胞内神経原線維変化の出現、コリン作動性障害、大脳皮質、海馬及び認知と記憶機能にとって必須の脳の他の領域における広汎な神経細胞喪失とシナプス変化によって特徴付けられる付加逆性の認知及び記憶喪失に結びつくＣＮＳの進行性神経変性疾患である。アルツハイマー病の臨床特徴は、記憶、判断、意思決定、物理的環境に対する適応、及び言語の進行性障害である。これは全ての神経変性疾患の中で最も一般的であり、血管原因を有する認知症症例の約３分の２を占め、他の神経変性疾患が主として残りの３分の１を占める。
【００１４】
アルツハイマー病のための治療法はない。４つの薬剤－Ａｒｉｃｅｐｔ（登録商標）（塩酸ドネペジル）、Ｅｘｅｌｏｎ（登録商標）（酒石酸リバスチグミン）、Ｒｅｍｉｎｙｌ（登録商標）（臭化水素酸ガランタミン）及びＣｏｇｎｅｘ（登録商標）（タクリン）－が、軽度から中等度のアルツハイマー病の症状を治療するためにＦＤＡによって承認されている。これらの薬剤は、脳内の神経シグナルを伝達する化学物質、アセチルコリンアセチルコリンの作用を上昇させることによって作用する。この薬剤は、ある患者には様々な副作用を有する。しかし前臨床データは、エストロゲンが神経保護性、再生性、アポリポタンパク質Ｅ（ＡＰＯＥ、遺伝子；ＡｐｏＥ、タンパク質；アルツハイマー病の主要な遺伝的感受性遺伝子座）の調節剤であり、潜在的に疾患調節性であることを示した。
【００１５】
エストロゲンはまた、抗不安作用を有することが示された(Frye CA and Walf AA (2004) Behav Neurosci. 118(2):306-13)。不安は、重症で不能状態の身体症状を伴う、憂慮と恐れの感情によって特徴付けられる疾患である。不安の症状は、呼吸亢進、頻拍、発汗及び振戦を含む。一般に、不安障害を治療するにはベンゾジアゼピンが有効である；しかしながら、これらの化合物の長期使用は、依存性の危険に結びつくことから、限定され得る。例えばR. J. Balderssarini in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeautics, 10th ed., 19 (J. C. Hardman & L. E. Limbird eds., McGraw-Hill, 2001)参照。
【００１６】
２つの形態のエストロゲン受容体、ＥＲαとＥＲβが特定されている。ＥＲβは、雄性と雌性の両方のラットの脳領域で発現される(Zhang JQ, Cai, WQ et al., 2002 Brain Res 935(1-2): 73-80)。げっ歯動物におけるＥＲβｍＲＮＡ及び受容体の分布は、ヒト及び非ヒト霊長動物で見られるものに匹敵する。また、リガンドに結合したときに受容体が取る種々の立体配座の影響と巧妙性が最近明らかにされた。その全体が参照して本明細書に組み込まれる、米国特許第６，７９４，４０３号及び欧州特許出願第ＥＰ－Ａ－１４５１１６５号参照。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【００１７】
数多くの化合物が、１７β－エストラジオールの活性を模倣する又は遮断すると述べられてきた。最も強力な内因性エストロゲンである１７β－エストラジオールと概ね同じ生物学的作用を有する化合物は、「エストロゲン受容体アゴニスト」と称される。ＥＲβ受容体は、希突起膠細胞上及びＣＮＳのミエリン鞘の内層及び外層上に位置するので、ＥＲβアゴニストはＭＳの治療において有効であると考えられる。今や、ＥＲβ選択的アゴニストは、認知欠陥を有する疾患又は障害、例えばＭＳに有益な作用を及ぼし、上述したようにその望ましくない症状及び副作用を軽減することが認められた。本発明はこれらや他

の重要な目的を対象とする。
【課題を解決するための手段】
【００１８】
本発明は、ＥＲβ選択的アゴニストの投与を含む、パーキンソン病又はその症状を治療するための方法を提供する。本発明はさらに、ＥＲβ選択的アゴニストの投与を含む、認知疾患又は障害の症状、例えば統合失調症、多発性硬化症、うつ病、卒中、アルツハイマー病及び不安を改善するための方法を提供する。
【００１９】
本発明の方法の一部の実施形態では、ＥＲβ選択的アゴニストは、血液脳関門を通過するか又は脳における十分な蓄積を可能にする体内での寿命を有する。さらなる実施形態では、ＥＲβ選択的アゴニストは以下の式Ｉ－ＸＩの１つを有する。
【発明を実施するための最良の形態】
【００２０】
１つの態様では、本発明は、
ａ）パーキンソン病を有する患者を特定する工程；及び
ｂ）ＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さない、ＥＲβ選択的リガンドの治療上有効量を患者に投与する工程
を含む、パーキンソン病を治療するための方法を提供する。
【００２１】
一部の実施形態では、本発明は、パーキンソン病の１又はそれ以上の症状又は副作用を改善する方法を提供する。さらなる実施形態では、本発明は、認知疾患又は障害の１又はそれ以上の症状又は副作用、例えば統合失調症、多発性硬化症、うつ病、卒中、アルツハイマー病及び不安を改善する方法を提供する。
【００２２】
本発明の一部の実施形態では、パーキンソン病を有する患者を特定すること、及びＥＲβ選択的リガンド又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグの治療上有効量を患者に投与することを含み、ＥＲβ選択的リガンドが、式Ｉ：
【化１２】



Ｉ

［式中、
R_1は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルキル、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル、３～８個の炭素原子のシクロアルキル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシ、１～６個の炭素原子のチオアルキル、１～６個の炭素原子のスルホキソアルキル、１～６個の炭素原子のスルホノアルキル、６～１０個の炭素原子のアリール、Ｏ、Ｎ又はＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員又は６員複素環、$-NO_2$、$-NR_5R_6$、$-N(R_5)COR_6$、－ＣＮ、－ＣＨＦＣＮ、$-CF_2CN$、２～７個の炭素原子のアルキニル又は２～７個の炭素原子のアルケニルであり；式中、アルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、$-COR_5$、$-CO_2R_5$、$-NO_2$、$CONR_5R_6$、NR_5R_6又は$N(R_5)COR_6$で置換されており；
R_2及びR_{2a}は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルキル、１～４個の炭素原子のアルコキシ、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル又は１～６個

の炭素原子のトリフルオロアルコキシであり；式中、アルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－ＣＯＲ$_5$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_5$、－ＮＯ$_2$、ＣＯＮＲ$_5$Ｒ$_6$、ＮＲ$_5$Ｒ$_6$又はＮ（Ｒ$_5$）ＣＯＲ$_6$で置換されており；

Ｒ$_3$、Ｒ$_{3a}$及びＲ$_4$は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、１～４個の炭素原子のアルコキシ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル又は１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシであり；式中、アルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－ＣＯＲ$_5$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_5$、－ＮＯ$_2$、ＣＯＮＲ$_5$Ｒ$_6$、ＮＲ$_5$Ｒ$_6$又はＮ（Ｒ$_5$）ＣＯＲ$_6$で置換されており；

Ｒ$_5$又はＲ$_6$は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、６～１０個の炭素原子のアリールであり；

ＸはＯ、Ｓ又はＮＲ$_7$であり；

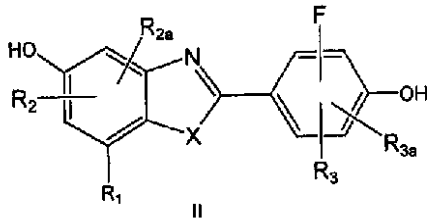
Ｒ$_7$は、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、６～１０個の炭素原子のアリール、－ＣＯＲ$_5$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_5$又は－ＳＯ$_2$Ｒ$_5$である］

又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有する、パーキンソン病を治療する方法が提供される。

【００２３】

本発明のさらなる実施形態では、ＥＲβ選択的リガンドは、式ＩＩ：

【化１３】



II

［式中、

Ｒ$_1$は、２～７個の炭素原子のアルケニルであり；式中、アルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－ＣＯＲ$_5$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_5$、－ＮＯ$_2$、ＣＯＮＲ$_5$Ｒ$_6$、ＮＲ$_5$Ｒ$_6$又はＮ（Ｒ$_5$）ＣＯＲ$_6$で置換されており；

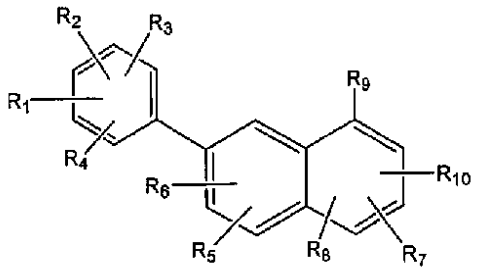
Ｒ$_2$及びＲ$_{2a}$は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルキル、１～４個の炭素原子のアルコキシ、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル又は１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシであり；式中、アルキル、アルケニル又はアルキニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－ＣＯＲ$_5$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_5$、－ＮＯ$_2$、ＣＯＮＲ$_5$Ｒ$_6$、ＮＲ$_5$Ｒ$_6$又はＮ（Ｒ$_5$）ＣＯＲ$_6$で置換されており；

Ｒ$_3$及びＲ$_{3a}$は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、１～４個の炭素原子のアルコキシ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル又は１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシであり；式中、アルキル、アルケニル又はアルキニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－ＣＯＲ$_5$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_5$、－ＮＯ$_2$、ＣＯＮＲ$_5$Ｒ$_6$、ＮＲ$_5$Ｒ$_6$又はＮ（Ｒ$_5$）ＣＯＲ$_6$で置換されており；

Ｒ$_5$又はＲ$_6$は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、６～１０個の炭素原子のアリールであり；

ＸはＯ、Ｓ又はＮＲ$_7$であり；

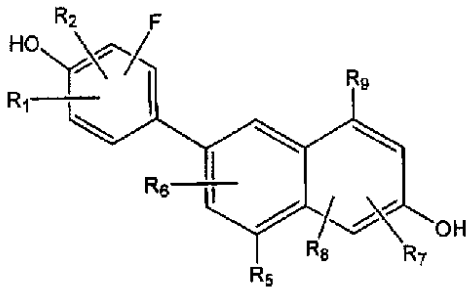
R_7は、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、６～１０個の炭素原子のアリール、－COR_5、－CO_2R_5又は－SO_2R_5である］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグを有する。
【００２４】
ＥＲβ選択的リガンドが式ＩＩ又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグである本発明の方法の一部の実施形態では、ＸはＯである。さらなるそのような実施形態では、ＸはＯであり、及びR_1は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－COR_5、－CO_2R_5、－NO_2、$CONR_5R_6$、NR_5R_6又はＮ（R_5）COR_6で置換されている、２～３個の炭素原子のアルケニルである。さらなるそのような実施形態では、ＥＲβ選択的リガンドは、２－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－７－ビニル－１，３－ベンズオキサゾール－５－オール又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグである。
【００２５】
式Ｉ及びＩＩを有するＥＲβ選択的リガンドの調製は、その全体が参照して本明細書に組み込まれる、米国特許第６，７９４，４０３号及び欧州特許出願第ＥＰ－Ａ－１４５１１６５号に述べられている。
【００２６】
本発明の方法のさらなる実施形態では、ＥＲβ選択的リガンドは、式ＩＩＩ：
【化１４】



III

［式中、
R_1、R_2、R_3及びR_4は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルキル、１～６個の炭素原子のアルコキシ又はハロゲンから選択され；
R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、フェニル、又はＯ、Ｎ又はＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員又は６員複素環であり；式中、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9又はR_{10}のアルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－NO_2又はフェニルで置換されていてもよく；式中、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9又はR_{10}のフェニル部分は、場合により１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、ハロゲン、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、－NO_2、アミノ、１～６個の炭素原子のアルキルアミノ、アルキル基当り１～６個の炭素原子のジアルキルアミノ、チオ、１～６個の炭素原子のアルキルチオ、１～６個の炭素原子のアルキルスルフィニル、１～６個の炭素原子のアルキルスルホニル、２～７個の炭素原子のアルコキシカルボニル、２～７個の炭素原子のアルキルカルボニル又はベンゾイルで一、二又は三置換されていてもよく；
式中、R_1、R_2、R_3、R_4、R_7、R_8、R_9又はR_{10}の少なくとも１個はヒドロキシルである］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグであるか、
又は式ＩＶ：

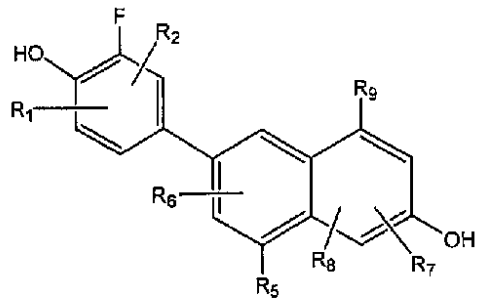
【化１５】



IV

［式中、
R_1及びR_2は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、及び２～７個の炭素原子のアルキニル、１～６個の炭素原子のアルコキシ又はハロゲンであり；
R_5、R_6、R_7、R_8又はR_9は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、トリフルオロメチル、７～１２個の炭素原子のフェニルアルキル、フェニル、又はＯ、Ｎ又はＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員又は６員複素環であり；式中、R_5、R_6、R_7、R_8又はR_9のアルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、$-NO_2$又はフェニルで置換されていてもよく；式中、R_5、R_6、R_7、R_8又はR_9のフェニル部分は、場合により１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、ハロゲン、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、$-NO_2$、アミノ、１～６個の炭素原子のアルキルアミノ、アルキル基当り１～６個の炭素原子のジアルキルアミノ、チオ、１～６個の炭素原子のアルキルチオ、１～６個の炭素原子のアルキルスルフィニル、１～６個の炭素原子のアルキルスルホニル、２～７個の炭素原子のアルコキシカルボニル、２～７個の炭素原子のアルキルカルボニル、又はベンゾイルで一、二又は三置換されていてもよく；
式中、R_5又はR_9の少なくとも１個は水素ではない］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグであるか、
又は式Ｖ：

【化１６】



V

又は医薬上許容されるその塩である。

【００２７】

他の実施形態では、ＥＲβ選択的リガンドは、Ｏ、Ｎ又はＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員又は６員複素環がフラン、チオフェン又はピリジンである式Ｖ、又は医薬上許容されるその塩である。さらなる実施形態では、R_5、R_6、R_7、R_8及びR_9は、各々独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、２～７個の炭素原子のアルキニル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＨＯ、トリフルオロメチル、７～１２個の炭素原子の

フェニルアルキル、又は医薬上許容されるその塩である。さらなる実施形態では、R_6、R_7及びR_8は、水素又は医薬上許容されるその塩である。

【００２８】

ＥＲβ選択的リガンドが式ＩＶを有する一部の実施形態では、化合物は、７－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；７－（３－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ナフトール；６－フェニル－２－ナフトール；６－（３－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；６－（３－クロロフェニル）－２－ナフトール；２－フルオロ－４－（２－ナフチル）フェノール；６－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；６－（３－クロロ－４－ヒドロキシフェノール）－２－ナフトール；１－クロロ－６－フェニル－２－ナフトール；１－ブロモ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１－クロロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１－フルオロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；２－ヒドロキシ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ナフトニトリル；６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－フェニル－２－ナフトール；６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチル－２－ナフトール；１－クロロ－６－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１－クロロ－６－（３－クロロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ニトロ－２－ナフトール；１－クロロ－６－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－２－ナフトール；６－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－２－ナフトール；６－（４－ヒドロキシ－２－メトキシフェニル）－２－ナフトール；６－（２－クロロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１－クロロ－６－（２－クロロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；６－（２－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；６－（２，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；６－（２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１－クロロ－６－（２－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１－クロロ－６－（２，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１－クロロ－６－（２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；８－フルオロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１－クロロ－８－フルオロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；８－クロロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１，５－ジクロロ－８－フルオロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；２－クロロ－４－（２－ナフチル）フェノール；３－ブロモ－８－クロロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１，８－ジクロロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；３－ブロモ－１，８－ジクロロ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；７－ヒドロキシ－３－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ナフトニトリル；８－クロロ－３－（４－ヒドロキシフェニル）－７－ヒドロキシ－１－ナフトニトリル；８－クロロ－３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－７－ヒドロキシ－１－ナフトニトリル；６－（３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；

１－クロロ－６－（３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；８－ブロモ－７－ヒドロキシ－３－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ナフトニトリル；８－フルオロ－６－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；１－クロロ－８－フルオロ－６－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－７－ヒドロキシ－１－ナフトニトリル；３－（３，５－ジフルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－７－ヒドロキシ－１－ナフトニトリル；又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグである。

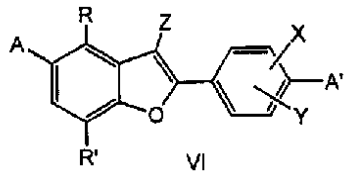
【００２９】

式ＩＩＩ、ＩＶ及びＶを有するＥＲβ選択的リガンドの調製は、その全体が参照して本明細書に組み込まれる、米国特許第６，９１４，０７４号及び特許出願第ＷＯ　０３／０５１８０５号に述べられている。

【００３０】

本発明の方法のさらなる実施形態では、ＥＲβ選択的リガンドは、式ＶＩ：

【化１７】



［式中、

Ａは、１～６個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル、１～６個の炭素原子のヒドロキシアルキル、－CO_2H、－NH_2又は－ＯＰであり；

Ａ’は、－ＯＰ、－CO_2P、ハロゲン又はヒドロキシアルキルであり；

Ｐは、水素、１～６個の炭素原子のアルキル又はフェニルであり；

Ｚは、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル、－ＣＯＰ、－CO_2P又は－Ｃ（Ｐ）＝Ｎ－ＯＰであり；

Ｒ及びＲ’は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、ハロゲン、－ＯＰ、－ＳＰ、－ＳＯＰ、－SO_2P、－ＳＣＮ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル、－CF_2CF_3、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルコキシ、－NO_2、－NH_2、－ＮＨＯＰ、１～６個の炭素原子のヒドロキシアルキル、アルキル基当り１～６個の炭素原子のアルコキシアルキル、－アルキル－ＳＰ、－アルキル－ＳＯＰ、－アルキル－SO_2P、－ＣＮ、－アルキル－ＣＮ、－アルケニル－ＣＮ、－アルキル－ＳＣＮ、－ＣＨＦＣＮ、－CF_2CN、－アルケニル－NO_2、１～６個の炭素原子のハロアルキル、２～７個の炭素原子のジハロアルケニル、－ＣＯＰ、－OCF_3、－CO_2P、－$CONR_1R_2$、－アルキル－$CONR_1R_2$、－アルケニル－$CONR_1R_2$、－アルキル－ＣＯＰ、－アルケニル－ＣＯＰ、－アルケニル－CO_2P、－アルケニル－CO_2P、オキサジアゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル又はテトラゾリルであり；

Ｘ及びＹは、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、１～６個の炭素原子のトリフルオロアルキル、－ＯＰ、１～６個の炭素原子のヒドロキシアルキル、－CO_2H、又は場合によりヒドロキシル、ベンジルオキシ、１～６個の炭素原子のアルコキシ又は－$OCH_2CH_2NR_1R_2$で一又は二置換されたフェニルであり；

R_1及びR_2は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル又は１～６個の炭素原子のアルコキシであるか；又はR_1及びR_2は、共に－$(CH_2)_p$－として連結しており；

ｐ＝２－６である］

又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグである。

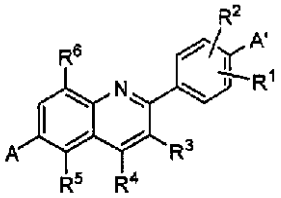
【００３１】

式ＶＩを有するＥＲβ選択的リガンドの調製は、その全体が参照して本明細書に組み込まれる、米国特許第６，７７４，２４８号及び特許出願第ＷＯ　０３／０５１８６０号に述べられている。

【００３２】

本発明のさらなる実施形態では、ＥＲβ選択的リガンドは、式ＶＩＩ：

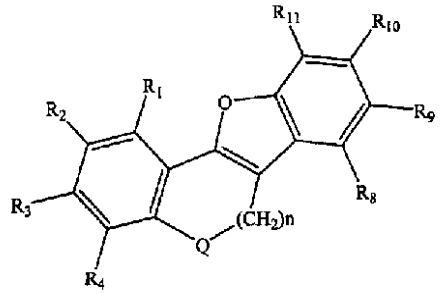
【化１８】



VII

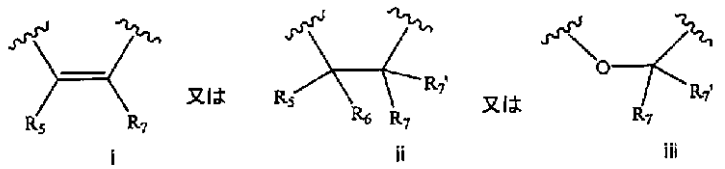
［式中、
Ａ及びＡ’は、各々独立して、ＯＨ又はＯＰであり；
Ｐは、アルキル、アルケニル、ベンジル、アシル、アロイル、アルコキシカルボニル、スルホニル又はホスホリルであり；
R^1及びR^2は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル又はC_1－C_6アルコキシであり；
R^3は、Ｈ、ハロゲン又はC_1－C_6アルキルであり；
R^4は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、アシル（すなわちアルキルカルボニル、例えばアセチル）又は、例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピリミジル、オキサゾリル、チアゾリル等を含む、５個までの炭素原子及びＯ、Ｎ又はＳから選択される少なくとも１個のヘテロ原子の芳香環である場合の、ヘテロアリールであり；
R^5及びR^6は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、アシル、フェニル、アリール又はヘテロアリールであり、但し、R^4、R^5及びR^6の少なくとも１個は、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_7アルキニル、C_3－C_7シクロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、アシル、フェニル、アリール又はヘテロアリールであることを条件とし；
式中、R^4、R^5又はR^6のアルキル又はアルケニル部分は、場合によりハロゲン、ＯＨ、－ＣＮ、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、$-NO_2$又はフェニルで置換されていてもよく；
式中、R^4、R^5又はR^6のアルキニル部分は、場合によりハロゲン、－ＣＮ、－ＣＨＯ、アシル、トリフルオロアルキル、トリアルキルシリル、又は場合により置換フェニルで置換されていてもよく；
式中、R^5又はR^6のフェニル部分は、場合によりハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル、ＯＨ、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、$-NO_2$、アミノ、C_1－C_6アルキルアミノ、ジ－（C_1－C_6）アルキルアミノ、チオール又はC_1－C_6アルキルチオで一、二又は三置換されていてもよく；
但し、R^4、R^5及びR^6の各々がＨ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル又はC_1－C_6アルコキシであるとき、R^1及びR^2の少なくとも１個はハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル又はC_1－C_6アルコキシであることを条件とし；
但し、R^4及びR^6の少なくとも１個はＨ以外であることを条件とする］
又はそのＮ－オキシドであるか、又は式ＶＩＩＩ：

【化１９】



VIII

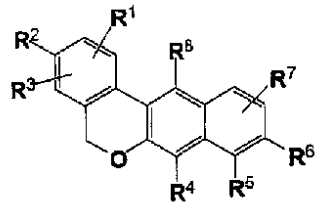
［式中、
Ｑは、構造ｉ、ｉｉ又はｉｉｉ：
【化２０】



i　又は　ii　又は　iii

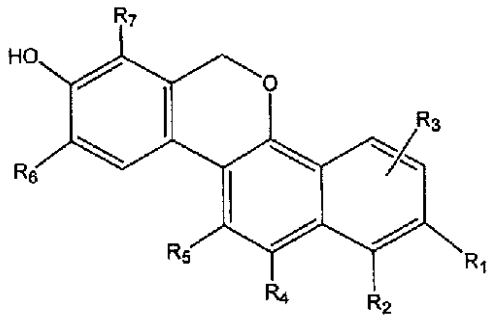
を有し、
R_1、R_4、R_5、R_6、R_7、$R_{7'}$、R_8及びR_{11}は、各々独立して、水素、C_1－C_6アルキル、－OR_{20}、ハロゲン、－CF_3、－CF_2CF_3、－CH_2CF_3、－SR_{20}、$NR_{20}R_{21}$、－CN、－CH_2CN、－CH_2CH_2CN、－CH＝CHCN、－NO_2、－CH_2NO_2、－$CH_2CH_2NO_2$、－CH＝CHNO_2及び－COR_{20}から成る群より選択され；
ｎ＝０又は１であり；
R_{20}及びR_{21}は、各々独立して、水素、C_1－C_6アルキル、－CF_3、ベンジル、－CO_2（C_1－C_6アルキル）及び－CO（C_1－C_6アルキル）から成る群より選択され；
但し、
ａ）R_2又はR_3の１個は－OR_{20}でなければならず；
ｂ）R_9又はR_{10}の１個は－OR_{20}でなければならず；
ｃ）R_2が－OR_{20}であるとき、R_1及びR_3は、水素、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、－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及び－COR_{20}から成る群より独立して選択され；
ｄ）R_3が－OR_{20}であるとき、R_2及びR_4は、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、－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及び－COR_{20}から成る群より独立して選択され；
ｅ）R_9が－OR_{20}であるとき、R_8及びR_{10}は、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、－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及び－COR_{20}から成る群より独立して選択され；
ｆ）R_{10}が－OR_{20}であるとき、R_9及びR_{11}は、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、－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及び－COR_{20}から成る群より独立して選択され；及び
ｇ）Ｑが構造ｉｉｉを有し、及びR_7、$R_{7'}$、R_8、R_9、R_{11}が各々Ｈであり、及びｎ＝０であるとき、R_{10}はOR_{20}ではない

ことを条件とする］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグであるか；
又は式ＩＸ：
【化２１】



IX

［式中、
R_1、R_2、R_3、R_5、R_6、R_7及びR_8は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ又はハロゲンであり；
R_4は、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、C_2－C_8アルケニル、－ＣＨＯ、アリール、フリル、チエニル、ピリミジニル又はピリジニルであり；
但し、R_1－R_8の少なくとも１個はＨ以外であることを条件とする；
（基として又は基の一部として上記で使用する「アリール」は、場合により置換された芳香族５～１３員単環又は二環系炭素環式環、例えばフェニル又はナフチルを指し；及び一部の実施形態では、フェニル部分は、場合によりC_1－C_6アルキル、C_2－C_7アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシル、C_1－C_6アルコキシ、－ＣＮ、－NO_2、アミノ、C_1－C_6アルキルアミノ、アルキル基当り１～６個の炭素原子のジアルキルアミノ、チオ、C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アルキルスルフィニル、C_1－C_6アルキルスルホニル、２～７個の炭素原子のC_2－C_7アルコキシカルボニル、２～７個の炭素原子のアルキルカルボニル、トリフルオロアルコキシ、ベンジルニトリル又はベンゾイルで置換されている）］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグであるか；
又は式Ｘ：
【化２２】



X

［式中、
R_1及びR_2は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルキル、２～６個の炭素原子のアルケニル、２～７個の炭素原子のアルキニル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、又はハロゲンであり；式中、R_1又はR_2のアルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－NO_2又はフェニルで置換されていてもよく；但し、R_1又はR_2の少なくとも１個はヒドロキシルであることを条件とし；
R_3、R_4、R_5、R_6及びR_7は、各々独立して、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、２～７個の炭素原子のアルケニ

ル、２～７個の炭素原子のアルキニル、－ＣＨＯ、フェニル、又はＯ、Ｎ又はＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員又は６員複素環であり；式中、R_4、R_5、R_6又はR_7のアルキル又はアルケニル部分は、場合によりヒドロキシル、－ＣＮ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、トリフルオロアルコキシ、－NO_2又はフェニルで置換されていてもよく；式中、R_4又はR_5のフェニル部分は、場合により１～６個の炭素原子のアルキル、２～７個の炭素原子のアルケニル、ハロゲン、ヒドロキシル、１～６個の炭素原子のアルコキシ、－ＣＮ、－NO_2、アミノ、１～６個の炭素原子のアルキルアミノ、アルキル基当り１～６個の炭素原子のジアルキルアミノ、チオ、１～６個の炭素原子のアルキルチオ、１～６個の炭素原子のアルキルスルフィニル、１～６個の炭素原子のアルキルスルホニル、２～７個の炭素原子のアルコキシカルボニル、２～７個の炭素原子のアルキルカルボニル、又はベンゾイルで一、二又は三置換されていてもよい］
又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグである。

【００３３】

式ＶＩＩを有するＥＲβ選択的リガンドの調製は、米国特許出願第１０／８４６，２１６号及びＰＣＴ出願第ＷＯ　０４／１０３９７３号に述べられている。式ＶＩＩＩを有するＥＲβ選択的リガンドの調製は、２００４年７月１日出願の米国特許出願第６０／５８４，５１６号に述べられている。式ＩＸを有するＥＲβ選択的リガンドの調製は、米国特許出願第６０／５４７，９６７号及びＰＣＴ出願第ＷＯ　０５／０８２８８０号に述べられている。式Ｘを有するＥＲβ選択的リガンドの調製は、米国特許第６，７２３，７４７号及び欧州特許第ＥＰ　１４５３８２０　Ｂ１号に述べられている。前記特許及び特許出願の各々は、その全体が参照して本明細書に組み込まれる。

【００３４】

本明細書で開示する方法の一部の実施形態では、ＥＲβ選択的リガンドはＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さない。

【００３５】

さらなる実施形態では、本明細書で開示する方法はパーキンソン病を治療するために使用される。一部の実施形態では、本発明は、パーキンソン病の症状を改善する方法を提供する。そのような症状の例は、平衡不良、パーキンソン歩行、運動緩徐、硬直、振戦、言語変化、表情の喪失、小字症、嚥下困難、流涎、疼痛、認知症又は錯乱、睡眠障害、便秘、皮膚病、うつ病、恐怖、不安、記憶障害、及び思考緩徐、性機能障害、排尿障害、疲労、痛み、及びエネルギーの欠如を含むが、これらに限定されない。

【００３６】

さらなる態様では、本発明は、認知疾患又は障害の症状の改善のための方法を提供する。一部のそのような実施形態では、疾患又は障害は、統合失調症、多発性硬化症、うつ病、卒中、アルツハイマー病又は不安である。一部のそのような実施形態では、患者は、認知疾患又は障害の症状を有すると特定され、及びＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さないＥＲβ選択的リガンド、又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグの治療上有効量を投与される。一部の実施形態では、ＥＲβ選択的リガンドは上述した式Ｉ－Ｘの１つを有する。

【００３７】

一部の実施形態では、本発明は、統合失調症の症状を改善する方法を提供する。一部のそのような実施形態では、治療される統合失調症の症状は、陽性症状、陰性症状及び／又は認知症状であり得る。統合失調症の陽性症状の例は、幻覚、妄想及び／又はパラノイアを含むが、これらに限定されない。統合失調症の陰性症状の例は、引きこもり、感性の平板化、無快感症及び／又は意欲低下を含むが、これらに限定されない。本発明の方法のさらなる実施形態では、統合失調症の症状は認知症状である。そのような認知症状の例は、注意、物体呼称、作業記憶、長期記憶貯蔵又は実行機能の重篤な障害、情報処理又は神経活動の緩慢化、又は長期抑圧を含むが、これらに限定されない。

【００３８】

一部の実施形態では、本発明は多発性硬化症の症状を改善する方法を提供する。そのよ

うな症状の例は、視神経炎、視朦、眼痛、色覚の喪失、盲、複視、律動眼振眼運動、眼球運動失調、持続的アンダーシュート又はオーバーシュート眼運動、核間性眼筋麻痺、眼振、複視、運動及び音眼閃光、眼振、複視、求心性瞳孔障害、運動不全麻痺、不全単麻痺、不全対麻痺、不全片麻痺、四肢不全麻痺、対麻痺、片麻痺、四肢麻痺、四肢麻痺、痙性、構語障害、筋萎縮、痙縮、痙攣、緊張低下、クローヌス、ミオクローヌス、ミオキミア、下肢静止不能症候群、尖足反射機能不全（バビンスキー反射、ホフマン反射、チャドック反射）、感覚異常、感覚脱失、神経痛、神経障害性及び神経原性疼痛、レールミット疼痛、固有受容機能不全、三叉神経痛、運動失調、企図振戦、測定障害、前庭性運動失調、めまい、言語失調、失調症、反復拮抗運動不全、頻尿、膀胱痙攣、弛緩膀胱、排尿筋－括約筋筋失調、勃起機能不全、無オルガスム症、逆行射精、冷感症、便秘、便意促迫、うつ病、認知機能不全、認知症、気分変動、情緒不安定、多幸症、双極性症候群、不安、失語症、不全失語症、疲労、ウートホフ症状、胃食道逆流病及び睡眠障害を含むが、これらに限定されない。

【００３９】

一部の実施形態では、本発明はうつ病の症状を改善する方法を提供する。そのような症状の例は、感情又は気分の抑うつ、一部又は全ての活動への興味又は快感の喪失、食欲、体重又は睡眠パターンの変化、エネルギーの欠如、疲労、自尊心の低下、思考、集中力又は決定能力の低下、絶望感又は無価値感、精神運動興奮又は遅滞、自己非難、不適切な罪悪感、死又は自殺の頻繁な思考、自殺の計画及び／又は自殺未遂を含むが、これらに限定されない。

【００４０】

一部の実施形態では、本発明はアルツハイマー病の症状を改善する方法を提供する。そのような症状の例は、記憶、注意、判断、意思決定、物理的環境に対する適応、言語、速度依存的活動、抽象的推論、視覚空間能力、実行機能の障害、及び行動障害、無関心及び無抵抗、感情鈍麻、不適切な着衣、自己管理不良、興奮、暴力的爆発、攻撃性、うつ病、不安、幻覚、妄想、人格の変化及び気分の変化及び認知症を含むが、これらに限定されない。

【００４１】

一部の実施形態では、本発明は不安の症状を改善する方法を提供する。そのような症状の例は、不安障害のカテゴリーを反映し得る身体症状を伴う、憂慮と恐れの感情を含むが、これらに限定されない。例えば全般性不安障害（ＧＡＤ）の症状は、例えば振戦、筋痛、不眠、腹部の不調、めまい感及び感覚過敏を含む。強迫性障害（ＯＣＤ）は、例えば個人を儀式的又は習慣的行動（強迫行為）を行うように導き得る、持続的な断続的思考（強迫観念）によって徴候が示される。恐慌性障害の症状は、例えば心悸亢進、胸痛、胸部不快、発汗、振戦、刺痛感、窒息感、制御喪失の恐怖、死の恐怖、及び非現実感を含む。３つの主要な症状：（１）心的外傷事象を「追体験すること（reliving）」、例えばフラッシュバック、悪夢、侵入思考及び侵入回想、（２）回避行動及び情動麻痺、及び（３）感覚過敏、例えば睡眠不能、不安感、過剰の驚き反応、過度の覚醒、興奮性及び怒りの爆発が、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）に結びつく。社会不安障害の身体症状は、例えば、心悸亢進、失神、赤面及び過剰発汗を含む。

【００４２】

一部の実施形態では、本発明は卒中の症状を改善する方法を提供する。伝統的症状の例は、例えば不全片麻痺、めまい、しびれ、失語症、構語障害、不全失語症、顔面流涎、平衡又は協調の喪失、歩行不能、感覚の変化及び視覚障害を含む。非伝統的症状は、例えば、頭痛、顔面痛、肢痛、失見当識障害及び意識の変化、胸痛、息切れ、動悸、及び神経症状、例えば吃逆、嘔心及び全身の脱力感を含む。

【００４３】

前記の各々の一部の実施形態では、本発明の方法は、疾患又は障害の症状に罹患している患者を特定すること、及びＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さないＥＲβ選択的リガンド、又は医薬上許容されるその塩又はプロドラッグの治療上有効量を投与すること

を含む。

【００４４】

一部の実施形態では、ＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さないＥＲβ選択的リガンドを、パーキンソン病を有すると特定された患者においてパーキンソン病を治療するための薬剤の調製において使用する。一部の実施形態では、ＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さないＥＲβ選択的リガンドを、パーキンソン病を有し、及びパーキンソン病の症状を有すると特定された患者においてパーキンソン病の症状を改善するための薬剤の調製において使用する。一部の実施形態では、ＥＲβアンタゴニスト活性を実質的に有さないＥＲβ選択的リガンドを、多発性硬化症、うつ病、統合失調症、卒中、アルツハイマー病又は不安から選択される、認知疾患又は障害を有し、及び前記認知疾患又は障害の症状を有すると特定された患者において前記認知疾患又は障害の症状を改善するための薬剤の調製において使用する。

【００４５】

本明細書で使用する、「アンタゴニスト活性を実質的に有さない」という用語は、細胞ベースの転写アッセイによって測定したとき(Harris H et al., 2001 Endocrinology 142(2): 645-652, Yang C et al., 2004 Bioorganic & Medicinal Chemistry 12:2553-2570)、エストラジオールと同時投与したときのＥＲβ選択的リガンドが、エストラジオールを単独で投与したときに見られる活性の少なくとも６５％以上、好ましくは少なくとも＞約７０％、より好ましくは少なくとも＞約８０％、最も好ましくは少なくとも＞９０％を有するか、又はＥＲβリガンド結合ドメインを有する化合物のｘ線共結晶構造解析によって測定したとき(Malamas MS et al., 2004 J. Med. Chem. 47(21): 5021-5040)、ＥＲβ選択的リガンドのヘリックス１２が閉じたアゴニストコンフォメーションであることを意味する。

【００４６】

医薬上許容される塩は、本発明の化合物が塩基性部分を含むときは、有機及び無機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、フタル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸及び同様の公知の許容される酸から形成され得る。塩はまた、本発明の化合物が酸性部分を含むときは、有機及び無機塩基、例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム、リチウム又はカリウム）、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、１～６個の炭素原子を含むアルキルアンモニウム塩又は各々のアルキル基内に１～６個の炭素原子を含むジアルキルアンモニウム塩、及び各々のアルキル基内に１～６個の炭素原子を含むトリアルキルアンモニウム塩から形成され得る。

【００４７】

アルキル、アルケニル及びアルキニルという用語は、分枝及び直鎖部分の両方を含む。例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ビニル、アリル、アセチレン、１－メチルビニル等を含む。アルキル又はアルケニル部分が置換されるとき、それらは、典型的には一、二、三又は過置換され得る。ハロゲン置換基の例は、１－ブロモビニル、１－フルオロビニル、１，２－ジフルオロビニル、２，２－ジフルオロビニル、１，２，２－トリフルオロビニル、１，２－ジブロモエタン、１，２－ジフルオロエタン、１－フルオロ－２－ブロモエタン、CF_2CF_3、$CF_2CF_2CF_3$等を含む。ハロゲンという用語は、臭素、塩素、フッ素及びヨウ素を含む。アリールという用語は、フェニル、１－ナフチル又は２－ナフチルを意味する。好ましい５－６員複素環は、フラン、チオフェン、ピロール、イソピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ジチオール、オキサチオール、イソキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾレムオキサジアゾール、フラザン、オキサトリアゾール、ジオキサゾール、オキサチアゾール、テトラゾール、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、オキサジン、オキサチアジン又はオキサジアジンを含む。複素環はフラン、チオフェン又はチアゾールであることがより好ましい。

【００４８】
本発明に従って使用する、「治療」又は「治療すること」という用語は、疾患又は障害を治癒すること、改善すること又は進行を逆転させること、又はそのような疾患又は障害の１又はそれ以上の症状又は副作用を改善すること又は逆転させることを意味する。
【００４９】
本発明に従って使用する、「投与すること」という用語は、ＥＲβ選択的アゴニストを直接投与すること、又はＣＮＳ内でＥＲβ選択的アゴニストの有効量を形成するＥＲβ選択的アゴニストのプロドラッグ、誘導体又は類似体を投与することを意味する。
【００５０】
本発明に従って使用する、「ＥＲβ選択的リガンド」という用語は、ＥＲβに対するリガンドの結合親和性（１７β－エストラジオールのIC_{50}がＥＲαとＥＲβの間で３倍以上異ならない場合は、IC_{50}によって測定する）が、ＥＲαとＥＲβに対する結合親和性を測定する標準薬理試験手順においてＥＲαに対するその結合親和性よりも少なくとも約１０倍大きいことを意味する。ＥＲβ選択的リガンドが、ＥＲαに対するその結合親和性よりも少なくとも約２０倍大きいＥＲβに対する結合親和性を有することが好ましい。ＥＲβ選択的リガンドが、ＥＲαに対するその結合親和性よりも少なくとも約５０倍大きいＥＲβに対する結合親和性を有することがより好ましい。
【００５１】
特定疾患状態又は障害の治療又は抑制のために投与するとき、有効用量は、使用する特定ＥＲβアゴニスト、投与様式、治療される状態及びその重症度、並びに治療される個人に関する様々な身体的因子に依存して異なり得ることが了解される。本発明のＥＲβ選択的リガンドの有効な投与は、多種多様な投与方法、例えば単回投与、多回投与、及び遅延放出又は時間制御放出投与剤型のいずれかであり得る。提示される１日用量は投与経路によって異なると予想される。個々の患者についての適切な投与及び剤型の選択は当業者に明白である。
【００５２】
そのような用量は、本明細書における活性ＥＲβアゴニストを受容者の血流へと導くのに有用な何らかの方法で、例えば経口的に、移植によって、非経口的に（静脈内、腹腔内、関節内及び皮下注射を含む）、直腸経路で、鼻内経路で、局所的に、眼経路で（点眼薬によって）、膣経路で、及び経皮的に、投与し得る。
【００５３】
本発明の活性ＥＲβアゴニストを含有する経口製剤は、錠剤、カプセル、口腔剤型、トローチ、ロゼンジ及び経口用液体、懸濁液又は溶液を含む、慣例的に使用される任意の経口剤型を含み得る。カプセルは、不活性充填剤及び／又は希釈剤、例えば医薬上許容されるデンプン（例えばトウモロコシ、ジャガイモ又はタピオカデンプン）、糖、人工甘味料、粉末セルロース、例えば結晶及び微結晶セルロース、小麦粉、ゼラチン、ゴム等と活性化合物の混合物を含有し得る。有用な錠剤製剤は、慣例的な圧縮、湿式造粒又は乾式造粒法によって製造でき、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石、ラウリル硫酸ナトリウム、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸、アカシアゴム、キサンタンゴム、クエン酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、デキストリン、スクロース、ソルビトール、二カルシウムリン酸塩、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、滑石、乾燥デンプン及び粉糖を含むがこれらに限定されない、医薬上許容される希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、表面改質剤（界面活性剤を含む）、懸濁化剤又は安定剤を使用し得る。好ましい表面改質剤は、非イオン性及び陰イオン性表面改質剤を含む。表面改質剤の代表的な例は、ポロキサマー１８８、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム及びトリエタノールアミンを含むが、これらに限定されない。経口製剤は、本明細書では活性化合物の吸収を変化させるために標準遅延又は時間制御放出製剤

を利用し得る。経口製剤はまた、必要に応じて適切な溶解剤又は乳化剤を含有する、水又は果汁中の有効成分を投与することから成り得る。

【００５４】

一部の場合には、化合物をエーロゾルの形態で気道に直接投与することが望ましいと考えられる。

【００５５】

本発明の化合物はまた、非経口的に（すなわち皮下、静脈内、筋肉内）又は腹腔内に投与し得る。遊離塩基又は薬理学的に許容される塩としてのこれらの活性ＥＲβアゴニストの溶液又は懸濁液は、水中で界面活性剤、例えばヒドロキシプロピルセルロースと適切に混合して調製することができる。分散も、油中でグリセロール、液体ポリエチレングリコール及びそれらの混合物において調製できる。通常の保存及び使用条件下では、これらの製剤は微生物の増殖を阻止するための防腐剤を含有する。

【００５６】

注射用に適する医薬剤型は、無菌水溶液又は分散及び無菌注射用溶液又は分散の即時調製のための無菌粉末を含む。全ての場合に、剤型は無菌でなければならず、容易に注入できる程度に流動性でなければならない。製造及び保存条件下で安定でなければならず、微生物、例えば細菌及び真菌の汚染作用に対して保護されていなければならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）、それらの適切な混合物、及び植物油を含む溶媒又は分散媒質であり得る。

【００５７】

本開示のために、経皮投与は、身体の表面及び上皮及び粘膜組織を含む身体通路の内層を横切る全ての投与を含むことが了解される。そのような投与は、ローション、クリーム、泡、パッチ、懸濁液、溶液及び坐薬（直腸及び膣）中で、本発明の化合物又は医薬上許容されるその塩を使用して実施し得る。

【００５８】

経皮投与は、活性化合物と、活性化合物に対して不活性であり、皮膚に非毒性であって、全身吸収のために皮膚を通して血流中への薬剤の送達を可能にする担体を含有する経皮パッチの使用によって実施し得る。担体はいかなる形態をとってもよく、例えばクリーム及び軟膏、ペースト、ゲル及び閉鎖デバイス（occlusive device）であり得る。クリーム及び軟膏は、粘性液体又は水中油型又は油中水型の半固体乳剤であり得る。有効成分を含有する石油又は親水性石油に分散した吸収性粉末から成るペーストも適切であり得る。様々な閉鎖デバイス、例えば担体と共に又は担体なしで有効成分を含有するレザバーを覆う半透膜又は有効成分を含有するマトリックスが、活性ＥＲβアゴニストを血流中に放出するために使用し得る。他の閉鎖デバイスは文献において公知である。

【００５９】

坐薬製剤は、坐薬の融点を変化させるためのろう及びグリセリンの添加を伴う又は伴わない、ココアバターを含む伝統的材料から製造し得る。水溶性坐薬基剤、例えば様々な分子量のポリエチレングリコールも使用し得る。

【００６０】

統合失調症、パーキンソン病、多発性硬化症、認知症、及び他の脳、記憶、学習及び認知障害を有する患者による応答は、一般に当業者の技術範囲内の標準試験手順によって判定することができる。

【００６１】

以下の実施例は本発明の単なる説明であり、いかなる意味においても本発明の範囲を限定するとみなされるべきではない。これらの実施例及びその等価物は、本発明の開示及び付属の特許請求の範囲に照らして当業者により明らかになるであろう。

（実施例）

【００６２】

当分野で公知の試験のいずれかによって認知疾患又は障害に関して患者を評価すること

ができる。前臨床的に、統合失調症に関連する症状の遮断／減衰に関して動物を評価することができる。統合失調症の動物モデルにおける陽性症状は、モデル精神病又は運動機能亢進の誘発による、付随する自発運動活性の平行変化を伴うドーパミン（ＤＡ）活性 (Depoortere R et al., 2003 Neuropsychopharmacology 28(11):1889-902)、Ｄ－アンフェタミン（ＡＭＰＨ）及びフェンシクリジン（ＰＣＰ）の全体的レベルの変化を測定することによって評価できる(Freed WJ et al., 1984 Neuropharmacology 23(2A): 175-81; Sams-Dodd, F. 1998 Neuropsychopharmacology 19(1): 18-25)。例えばDepoortere et al.は、定型及び非定型抗精神病効果を有する化合物を特性決定することにより、陽性症状及び副作用プロフィールに関連する、自発運動活性、カタレプシー、登上及び常同症を評価するための試験を述べた(2003)。アポモルヒネ誘発の登上、常同症及びカタレプシー（ＡＩＣ）の減衰は、Fung YK et al. 1986 Pharmacol Biochem Behav. 1986 24(1):139-41 and Fung, et al., 1987 Steroids 49(4-5):287-94に述べられたように評価することができる。加えて、統合失調症の陰性症状は、ＮＭＤＡアンタゴニスト、例えばＰＣＰの影響下で社会的相互作用を測定することによって評価できる(Sams-Dodd F 1998)。

【００６３】

アルツハイマー病及び卒中によるものを含む、記憶の認知症状は、恐怖条件付けパラダイム(Gould TJ et al., 2002 Behav Pharmacol. 13(4):287-94; Hamm AO et al., 2003 Brain 126(Pt 2):267-75) 及び放射状迷路試験(Aggleton JP et al., 1996 Behav Brain Res. 19(2):133-46)のようなモデルによって評価することができ、一方空間参照記憶及び学習は、モーリス水迷路解析(Bontempi B et al., 1996 Eur J Neurosci. 8(11):2348-60)において評価できる。加えて、記憶及び海馬機能低下は、卵巣摘出（ＯＶＸ）雌性ラットにおけるシナプス可塑性の修復を測定することによって評価できる(Day and Good, 2005 Jan., Neurobiol Learn Mem., 83(1): 13-21)。さらに、統合失調症による注意機能の変化は、５選択反応時間試験（５ＣＳＲＴ）によって検査することができる(Muir JL, et al., 1995 Psychopharmacology (Berl) 118(1): 82-92; Robbins et al., 1998 Ann N Y Acad Sci. 846:222-37参照)。

【００６４】

さらに卒中に関しては、中大脳動脈を電気凝固法によって閉塞する、タムラモデルは、最もよく特性付けられている局所虚血モデルの１つである。また、ジョンソンとマッカーティモデル、自然発症高血圧ラット（SHR）、及びより新しいエンドセリン－１モデルも卒中を評価するために使用し得る(Johnson MP, McCarty DR et al., 1998 Life Sci. 63(4):241-53; Sharkey J and Butcher SP 1995 J Neurosci Methods 60(1-2):125-31)。卒中に関するＥＲβアゴニストの検査では、以下のモデルを使用し得る：（１）Ｅｔ－１の定位注入を用いるＭＣＯＡ、（２）Ｅｔ－１　ＭＣＡＯ後の感覚運動能力を評価する水平及び傾斜平均台(Petullo D et al., 1999 Life Sci 64(13): 1099-108; Lecci A et al., 1990 Neuropeptides 16(1): 21-4)、（３）Ｅｔ－１　ＭＣＡＯ後の前肢機能を測定する階段試験(Marston HM et al., 1995 Neuroreport 6(7):1067-71)、（４）神経保護物質を試験するためのＭＣＡＯのタムラモデル、及び（５）神経保護物質を試験するためのＭＣＡＯの自然発症高血圧ラットモデル(Dawson DA and D Martin et al., 1996 Neurosci Lett 218(1):41-4; Ohtani KH et al., 2003 Neurochem Int 42(5):375-84)。

【００６５】

うつ病の評価は、学習性無力感モデル(Haracz JL et al., 1988 Biol Psychiatry 23(4):388-96; Shors TJ and Leuner B 2003 J Affect Disord 74(1):85-96)及び強制水泳試験 (WaIf AA et al., 2002 Pharmacol Biochem Behav 78(3):523-9)を用いて測定することができる。うつ病及び不安はどちらも、卵巣摘出ラットにおける尾懸垂誘発の廃用性萎縮によって評価できる(Ohmori S et al., 2001 Environ Med 45(1):12-4)。さらに、不安は以下の試験によって評価し得る：（１）ゲラー－シーフター（Geller-Seifter）葛藤試験(Babbini M et al., 1982 Pharmacol Biochem Behav 17(1): 43-8; Shimizu H et al., 1992 Jpn J Pharmacol 58(3): 283-9)、（２）社会的相互作用(Gonzalez LE et al., 1998 Pharmacol Biochem Behav 59(4): 787-92)、（３）明暗探索試験(Holmes A et al., 2

001 Behav Brain Res 122(2): 159-67)、（４）高架式十字迷路法(Andreatini R and LF Bacellar 1999 Braz J Med Biol Res 32(9): 1121-6)、（５）防御性覆い隠し行動(Overmier JB et al., 1994 Biol Psychiatry 36(10): 703-4)、及び（６）ラットののど渇き葛藤（the thirsty rat conflict）(Mendelson WB et al., 1983 Life Sci 32(19): 2241-6; Overton DA et al., 1993 Psychopharmacology (Berl) 112(2-3): 270-6)。

【００６６】

パーキンソン病は、ラットにおけるＭＰＴＰの神経毒性を測定することによって評価できる(Lee EH et al., 1992 Chin J Physiol 35(4):317-36)。また動物において実験的に誘発した線条体ＤＡ減少もパーキンソン症候群の有効なモデルである(Schultz W 1982 Prog Neurobiol 18(2-3): 121-66)。カテコールアミン作動性ニューロンを損傷するある種の物質の能力が、動物においてＤＡ欠損を生じさせるために広汎に使用されてきた(Annett LE et al., 1994 Exp Neurol 125(2): 228-46)。

【００６７】

多発性硬化症は、実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）モデルによって評価することができる(Liu HY et al., 2002 J Neurosci Res 70(2): 238-48)。前記公表文献の各々は、その全体が参照して本明細書に組み込まれる。

【実施例１】

【００６８】

統合失調症の陽性症状の評価：薬理学的に誘発した自発運動活性（ＬＭＡ）、カタレプシー、アポモルヒネ誘発の登上（ＡＩＣ）及び常同症

雄性Ｃ５６／ＢＬ６マウスを安息香酸エストラジオール０．１、０．３及び１ｍｇ／ｋｇ及びエストロゲンβアゴニスト、７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オールで連続３日間前処置し、その後、自発運動活性、カタレプシー、ＡＩＣ及び常同症に関して評価した。安息香酸エストラジオールは２４時間目及び４８時間目でＡＩＣを減衰し（約５５％）、一方エストロゲンβアゴニスト、７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オールは、雄性マウスにおいてＡＩＣの６０％遮断を誘導することにより、安息香酸エストラジオールを上回った。試験の結果を図１に示す。ＥＲβアゴニストが統合失調症に関連する薬剤誘発の陽性症状を有効に治療することがわかる。

【実施例２】

【００６９】

フェンシクリジン（ＰＣＰ）の自発運動活性（ＬＭＡ）に関するエストロゲンβ雌性ノックアウト（βＥＲＫＯ）マウスの評価

動物をＰＣＰで５日間処置した。この期間後、動物に４日間の薬剤停止期間を与えた。１つの群には、５日目に０．３ｍｇ／ｋｇの安息香酸エストラジオールを投与した。全ての被験体に、その後、ＰＣＰ停止期間中に自発運動活性を上昇させることを示したＰＣＰの有効下用量（sub-effective dose）を投与した。この試験において、０．３ｍｇ／ｋｇの用量の安息香酸エストラジオールはβＥＲＫＯ雌性マウスにおけるＰＣＰ誘発のＬＭＡの作用を成功裏に遮断することが認められた。それ故、古典的エストロゲンアゴニスト、安息香酸エストラジオールは、ＬＭＡへのＰＣＰの作用を有効に遮断し、他のＥＲβアゴニストもおそらく同様に行動すると考えられる。

【実施例３】

【００７０】

状況恐怖条件付けに関するエストロゲンβ雌性ノックアウト（βＥＲＫＯ）マウスの評価

基本的なパブロフの条件付けを使用して、げっ歯動物雌性βＥＲＫＯノックアウト及び野生型マウスをオペラント箱（状況）に入れ、０．５ｍＡのショックを与えた(Gould TJ, McCarty MM et al., 2002 Behav Pharmacol. 13(4):287-94)。げっ歯動物は、ショックが状況において予想されることを容易に学習し、後日オペラント箱に戻したとき、最初にショックの存在下で認められた恐怖反応を示す。図２に示すように、βＥＲＫＯマウスは

海馬依存性記憶の障害を有するが、小脳扁桃依存性記憶の障害を有さないことが認められた。

【実施例４】

【００７１】

空間参照記憶（放射状迷路）試験による作業記憶の評価

雌性ラットを、取得前少なくとも１週間、水枯渇スケジュール及び放射状迷路に馴化させた。試験の６～８週間前にラットに卵巣摘出術を実施した。次に被験者を安息香酸エストラジオール（０．０２ｍｇ／ｋｇ）、ＥＲβアゴニスト、７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オール又はＥＲαアゴニストで処置した。安息香酸エストラジオールは２日間油中で皮下投与し、一方７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オール及びＥＲαアゴニストは１０ｍｇ／ｋｇで６日間投与した。その後ラットにｗｉｎ－ｓｈｉｆｔ課題の獲得期を通じて試行させた。結果は、賦形剤処置したラットの記憶は試験中３０秒以上（＞３０）後に失われたが、安息香酸エストラジオール及び７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オールで処置したラットは、試験において改善された作業記憶を明らかにした。これらのデータは、ＥＲβアゴニスムは安息香酸エストラジオールの認知増強特性を模倣するが、ＥＲαアゴニスムはこの特性を模倣しないことを指示する。それ故、安息香酸エストラジオール及びＥＲβアゴニストはどちらも認知を増強する。

【実施例５】

【００７２】

シナプス可塑性に関するＥＲβアゴニストの評価

実験１において、試験の５日前又は５週間前に実施した卵巣摘出術は、長期抑圧（ＬＴＤ）の誘発を害したが、長期増強（ＬＴＰ）の誘発は損なわなかった。実験２では、５週間にわたる慢性エストロゲン補充（４８時間ごとに１７β－エストラジオールの０．２ｍｌ／１０μｇ注射）は、ＣＡ１領域におけるペアパルス誘発のＬＴＤの大きさを増強したが、ＬＴＰの誘発には影響を及ぼさなかった。これらの結果は、急性及び慢性エストロゲン減少が海馬ＣＡ１領域における動的シナプス可塑性過程を混乱させ、この混乱が慢性エストロゲン補充によって改善されたことを明らかにする。前記所見は、（１）ＣＡ１領域におけるCa^{2+}調節シナプスシグナル伝達経路の、エストラジオールのＬＴＰ及びＬＴＤ調節への寄与及び（２）学習及び記憶過程にとっての、卵巣摘出が誘発するシナプス可塑性の変化の潜在的な機能的重要性に関して検討される。

【００７３】

長期抑圧の回復に関する、ＥＲβアゴニストによる卵巣摘出ラットでの可塑性の回復は、化合物が記憶及び海馬機能低下、及びそれ故学習と記憶の細胞モデルに対して活性であることを明らかにする。エストロゲン処置後の卵巣摘出雌性ラットのシナプス可塑性損傷の修復は、Day and Good, 2005 Jan., Neurobiol Learn Mem., 83(1): 13-21が使用したプロトコールによって評価することができる。

【実施例６】

【００７４】

５選択反応時間試験による注意機能に関するＥＲβアゴニストの評価

持続的注意集中力検査（ＣＰＴ）は、ヒトにおける注意力を測定する。ＣＰＴは臨床研究において広く使用されており、いくつかの疾患、例えば軽度認知障害、統合失調症、アルツハイマー病及び注意欠陥過活動性障害（ＡＤＨＤ）にわたる注意欠陥を検出する上で感受性があることが明らかにされた。ＡＤＨＤでは、ＣＰＴ試験は注意過程、例えば覚醒及び応答制御を検定するために使用されてきた。そのような試験条件下のＡＤＨＤ小児は、衝動的及び不正確な応答増加によって測定される全体的に低い成績を示す。現在広く確立されている５選択反応時間（５ＣＳＲＴ）課題は、注意機能への潜在的治療の効果を識別し、特性決定するための有用な前臨床ツールである。５ＣＳＲＴ試験の基本的必要条件はＣＰＴと同様である；動物に５つの穴のセットを探索させ、その内１つの穴では短時間

（例えば５００ｍ／秒）光が照らされる。閃光した穴へのノーズポークは正しい応答であり、カートリッジへの餌ペレットの供給によって強化される。誤ったノーズポークの後には暗期間を与える。一般に３０分間で１００回ラットに試行させる。その臨床形態であるＣＰＴと同様に、注意、実行機能、衝動性及び過活動性を含むいくつかの測定を５ＣＳＲＴから得ることができる。ラットの成績は種々の測定に表わすことができる。例えば注意を反映する測定は、正しい試行の回数、正しい試行と誤った試行の割合を含む。早すぎる応答は衝撃性の測定であり、正しい反応時間及びカートリッジ待ち時間は活動及び動機付けの変化を指示し得る。５ＣＳＲＴにおける試験パラメータの操作は、様々な薬理学的物質の評価を可能にするために衝撃性及び注意のレベルを変化させるのに使用できる。刺激提示のスケジュールを予測不能にすること（すなわち光刺激を提示する試行と試行の間の間隔を変化させること）によって衝撃性は劇的に上昇し得るが、付随する注意の低下は控えめである。

【００７５】

薬剤処置の前に、５つの空間位置の１つで不規則に提示する短い視覚刺激を識別するようにラットを訓練した。各々の試験期間の開始時に、室内光を点灯し、１個の餌ペレットを自由にカートリッジに供給させた。ラットがこのペレットを取るためにカートリッジを開けたときを試行開始とした。５秒間の試行間間隔（ＩＴＩ）後、５つの穴の１つの後部に光を５００ｍ／秒間照らした。照明期間中及びその後５秒間のこの穴へのノーズポークは餌ペレットの供給によって強化され、正しい応答が記録された。シグナル期間中の照明していない穴へのノーズポーク（誤った応答）及び限られた保持期間内に応答できなかった場合（試行失敗）の後には暗期間を与えた。速すぎる応答、すなわち照明前の穴へのノーズポークはＩＴＩをリセットする。結果：この実験においてＥＲβアゴニストは処置の３日後に注意を上昇させた（３０ｍｇ／ｋｇ）。

【実施例７】

【００７６】

水迷路試験による作業及びエピソード記憶に関するＥＲβアゴニストの評価

ＥＲβアゴニストによる処置後の空間参照記憶に関するこの標準行動試験の使用は、作業及びエピソード記憶を評価することができ、それ故神経認知欠陥への化合物の有効性を評価することができる。

【実施例８】

【００７７】

新規物体認識に関するＥＲβアゴニストの評価

特にアルツハイマー病、統合失調症、軽度認知障害（ＭＣＩ）、卒中を含むいくつかの記憶障害では、新規物体認識が損なわれる。げっ歯動物では、この形態の記憶への薬剤の作用を検討するためにノルエピネフリンが広く使用される。ＥＲβアゴニスト、７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オールをこの形態の記憶に関して試験した。馴化段階では（１日目）、雄性ロングエバンスラットを、２個の同一物体（ＹＹ）を含むアリーナに各々１０分間馴化させる。試行１回目（２日目）に、アリーナに異なるセットの同一物体（例えばＢＢ）を設置し、動物に５分間各々の物体の臭いを嗅ぐ時間を与える。Ｔ１の３０分前に、動物に７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オールを注射した。結果：７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オール（０．５ｍｇ／ｋｇ）は、試行２回目（２日目の４８時間後）に、試行２回目における見慣れた物体に比べて新規物体を検討する時間の量を有意に改善することを明らかにした。

【実施例９】

【００７８】

軽度認知障害に関するＥＲβアゴニストの評価

ｃＡＭＰ応答エレメント結合タンパク質（ＣＲＥＢ）は脳内の全ての細胞において発現され、転写因子として機能するタンパク質のファミリーの成員である。ＣＲＥＢは、シナプス強度の長期増強又は抑圧の誘発、新規シナプス結合の成長と形成、及び記憶の想起と

強化に関与するタンパク質合成依存性過程等の過程に関与することが示された。高齢動物はＣＲＥＢ活性化と記憶の著明な低下を示す；高齢ラットにおけるこの認知低下は、ヒトで見られる軽度認知障害の有用なモデルである。そこで、ＥＲβアゴニスト、７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オールをこの形態の再認記憶に関して試験した。２０匹の高齢ラットに、新規物体認識（ＮＯＲ）法（実施例８と同じプロトコール）の試験の３０分前に１ｍｇ／ｋｇの７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オール又は賦形剤を投与した。より高齢のラット（１５ヶ月）は、若い３ヶ月齢の対照ラットと比較して有意に低いＣＲＥＢ及び記憶レベルを有していた（ＮＯＲ法で試験したとき）。結果：７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オールの単回注射は、若い３ヶ月齢のラットと比較してこれらの高齢ラットにおいてＣＲＥＢレベルを回復し、記憶を上昇させた。

【００７９】

当業者は、本発明の態様又は実施形態に様々な変更及び／又は修正を施し得ること及びそのような変更及び／又は修正が本発明の精神から逸脱することなく実施し得ることを認識する。それ故、添付の特許請求の範囲は、そのような全ての等価変法を本発明の精神及び範囲内に属するものとしてカバーすることが意図されている。参照文献、書物、特許及び特許出願を含む、本出願において言及する各々の参考文献は、その全体が参照して本明細書に組み込まれる。

【００８０】

本発明は、その全体が参照して本明細書に組み込まれる、２００４年１２月１７日出願の米国特許仮出願第６０／６３７，１４４号に基づく優先権を主張する。

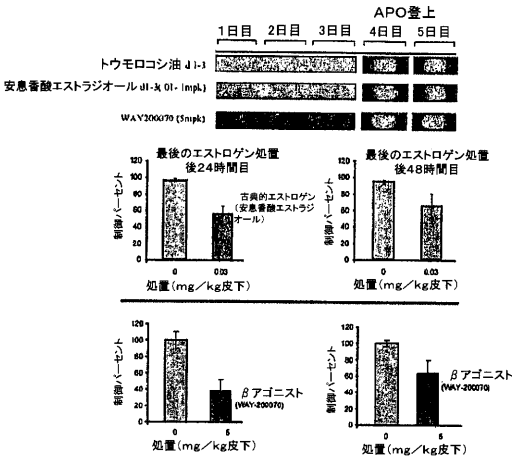
【図面の簡単な説明】

【００８１】

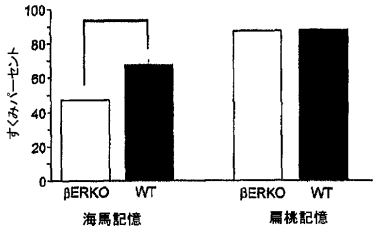
【図１】３日間のエストロゲン処置が、最後のエストロゲン処置の２４及び４８時間後に（真ん中のパネル）アポモルヒネ誘発の登上（ＡＩＣ）を軽減する（上のパネル）ことを示す；しかし、ＥＲβ選択的リガンド、７－ブロモ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－ベンズオキサゾール－５－オールによる３日間の処置はより著しいＡＩＣの遮断を導く（下のパネル）。

【図２】βＥＲＫＯマウスが、同様の扁桃記憶障害を伴わずに明らかな海馬依存性障害を呈することを示す。

【図１】


APO登上
1日目
2日目
3日目
4日目
5日目
トウモロコシ油
安息香酸エストラジオール
WAY200070
最後のエストロゲン処置
後24時間目
最後のエストロゲン処置
後48時間目
古典的エストロゲン
(安息香酸エストラジオール)
βアゴニスト
(WAY-200070)
処置(mg／kg皮下)
すくみパーセント

【図２】


すくみパーセント
βERKO
WT
海馬記憶
扁桃記憶

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 25/22	*(2006.01)*	A61P	25/22	
A61K 31/423	*(2006.01)*	A61K	31/423	
A61K 31/05	*(2006.01)*	A61K	31/05	
A61K 31/277	*(2006.01)*	A61K	31/277	
A61K 31/085	*(2006.01)*	A61K	31/085	
A61K 31/343	*(2006.01)*	A61K	31/343	
A61K 31/47	*(2006.01)*	A61K	31/47	
A61K 31/352	*(2006.01)*	A61K	31/352	
A61P 5/30	*(2006.01)*	A61P	5/30	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
A61K 31/055	*(2006.01)*	A61K	31/055	
C07D 263/56	*(2006.01)*	C07D	263/56	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 デイ，マーク
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 １８９４０，ニュータウン，スパロウ ウォーク ３４
(72)発明者 ハリス，ヘザー，エー.
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 １９４６０，フィーニクスビル，パイン ドライブ ２１０

Ｆターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 CA06 CC01 CD02 CD06
4C084 AA17 NA14 ZA022 ZA052 ZA122 ZA162 ZA182 ZA362 ZC422
4C086 AA01 AA02 BA05 BA08 BC28 BC70 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA05 ZA12 ZA16 ZA18 ZA36 ZC42
4C206 AA01 AA02 CA17 CA18 CA19 CA27 HA14 KA04 MA01 MA04
MA13 MA14 NA14 ZA02 ZA05 ZA12 ZA16 ZA18 ZA36