【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成21年2月5日(2009.2.5)

【公表番号】特表2008-524236(P2008-524236A)
【公表日】平成20年7月10日(2008.7.10)
【年通号数】公開・登録公報2008-027
【出願番号】特願2007-546887(P2007-546887)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/24　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/22　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/423　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/05　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/277　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/085　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/343　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/47　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/352　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 5/30　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/055　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 263/56　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　25/16
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　25/24
Ａ６１Ｐ　25/18
Ａ６１Ｐ　 9/00
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　25/22
Ａ６１Ｋ　31/423
Ａ６１Ｋ　31/05
Ａ６１Ｋ　31/277
Ａ６１Ｋ　31/085
Ａ６１Ｋ　31/343
Ａ６１Ｋ　31/47
Ａ６１Ｋ　31/352
Ａ６１Ｐ　 5/30
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｋ　31/055
Ｃ０７Ｄ 263/56

【手続補正書】

【提出日】平成20年12月5日(2008.12.5)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
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含む、パーキンソン病の治療に有用な医薬組成物。
【請求項２】
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含む、パーキンソン病の症状の改善に有用な医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【請求項４】
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含む認知疾患又は障害の症状の改善に有用な医薬組成物であって、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、前記医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。
【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に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

前記疾患又は障害がうつ病である、請求項４に記載の医薬組成物。

【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に記載の医薬組成物。

【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に記載の医薬組成物。

【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に記載の医薬組成物。

【請求項２１】

前記疾患又は障害が不安である、請求項４に記載の医薬組成物。

【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に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

前記疾患又は障害が卒中である、請求項４に記載の医薬組成物。

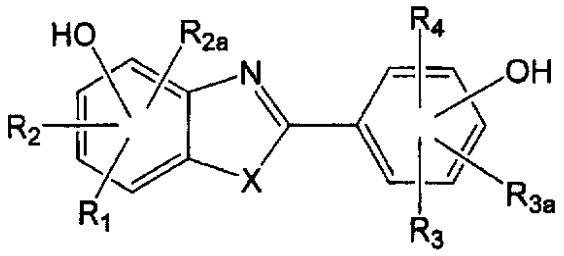
【請求項２４】

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に記載の医薬組成物。

【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；

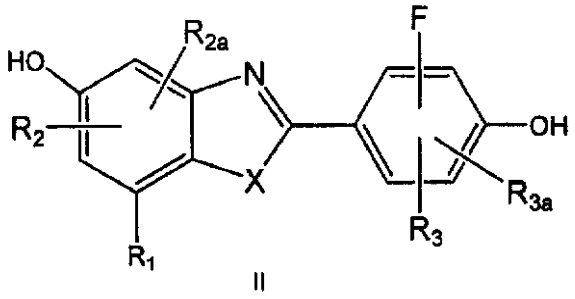
R_7は、水素、１～６個の炭素原子のアルキル、６～１０個の炭素原子のアリール、－COR_5、－CO_2R_5又は－SO_2R_5である］

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医薬組成物。

【請求項２６】

ＥＲβ選択的リガンドが、式ＩＩ：

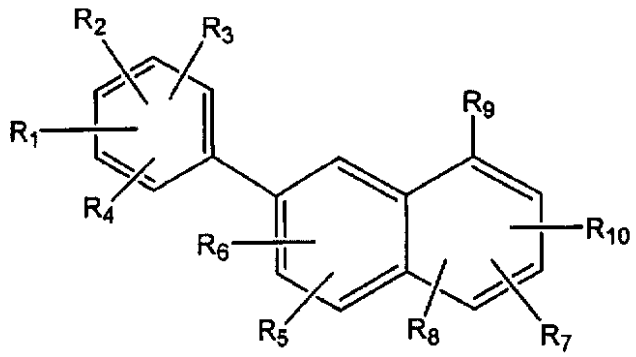
【化２】



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に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
ＸがＯである、請求項２５又は請求項２６に記載の医薬組成物。
【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医薬組成物。
【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医薬組成物。
【請求項３０】
ＥＲβ選択的リガンドが、式ＩＩＩ：

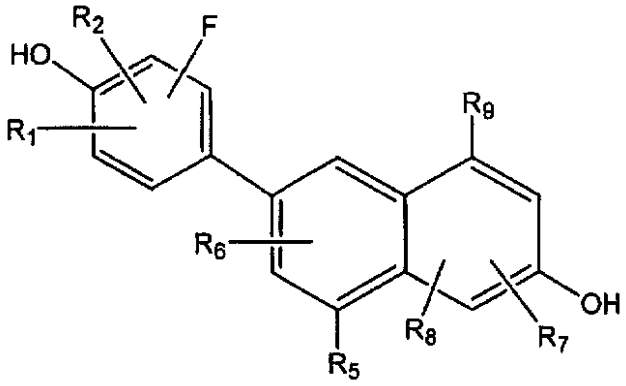
【化３】



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医薬組成物。
【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；

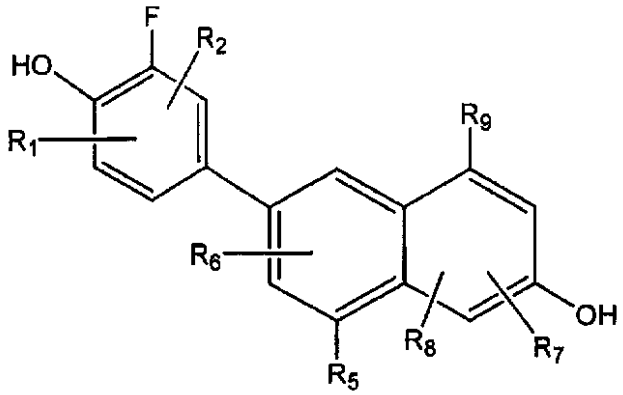
式中、R_5又はR_9の少なくとも１個は水素ではない］

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に記載の医薬組成物。

【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に記載の医薬組成物。

【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に記載の医薬組成物。

【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医薬組成物。

【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医薬組成物。

【請求項３６】

ＥＲβ選択的リガンドが、以下：

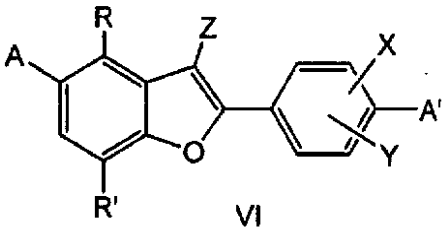
ａ）７－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｂ）７－（３－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｃ）６－（４－ヒドロキシフェニル）－１－ナフトール；
ｄ）６－フェニル－２－ナフトール；
ｅ）６－（３－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｆ）６－（３－クロロフェニル）－２－ナフトール；
ｇ）２－フルオロ－４－（２－ナフチル）フェノール；
ｈ）６－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
ｉ）６－（３－クロロ－４－ヒドロキシフェノール）－２－ナフトール；
ｊ）１－クロロ－６－フェニル－２－ナフトール；
ｋ）１－ブロモ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－２－ナフトール；
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医薬組成物。

【請求項３７】

ＥＲβ選択的リガンドが、式ＶＩ：

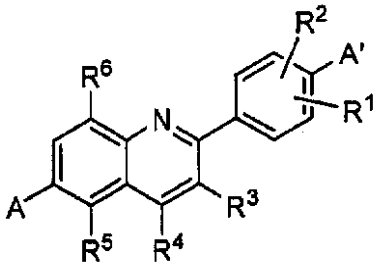
【化６】



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－ＯＣ$H_2CH_2NR_1R_2$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医薬組成物。
【請求項３８】
ＥＲβ選択的リガンドが、式ＶＩＩ：

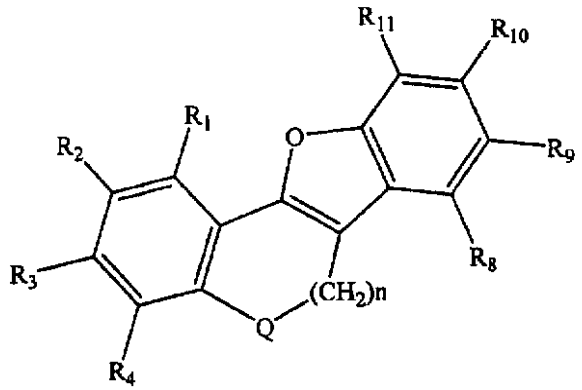
【化７】



VII

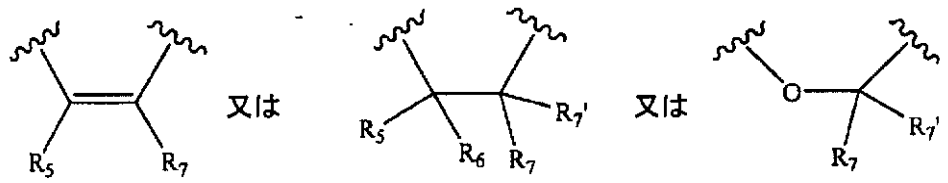
［式中、
Ａ及びＡ'は、各々独立して、ＯＨ又はＯＰであり；
Ｐは、アルキル、アルケニル、ベンジル、アシル、アロイル、アルコキシカルボニル、スルホニル又はホスホリルであり；
Ｒ[1]及びＲ[2]は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[2]－Ｃ[7]アルケニル又はＣ[1]－Ｃ[6]アルコキシであり；
Ｒ[3]は、Ｈ、ハロゲン又はＣ[1]－Ｃ[6]アルキルであり；
Ｒ[4]は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[2]－Ｃ[7]アルケニル、Ｃ[2]－Ｃ[7]アルキニル、Ｃ[3]－Ｃ[7]シクロアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、－ＣＮ、－ＣＨＯ、アシル又はヘテロアリールであり；
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＝CHN

O_2及び－COR_{20}から成る群より独立して選択され；

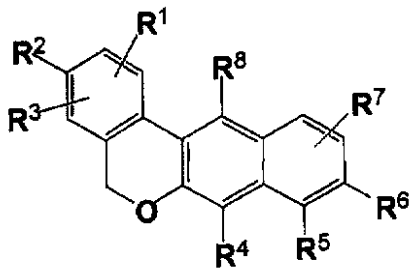
ｆ）R_{10}が－OR_{20}であるとき、R_9及びR_{11}は、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、－CF_3、－CF_2CF_3、－CH_2CF_3、－SR_{20}、－CN、－CH_2CN、－CH_2CH_2CN、－CH＝CHCN、－NO_2、－CH_2NO_2、－$CH_2CH_2NO_2$、－CH＝$CHNO_2$及び－COR_{20}から成る群より独立して選択され；及び

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；

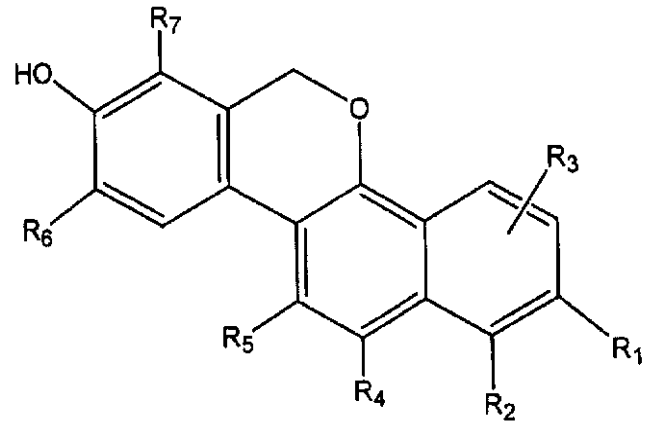
R_4は、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、－CN、C_2－C_8アルケニル、－CHO、アリール、フリル、チエニル、ピリミジニル又はピリジニルであり；

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医薬組成物。

【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。