

SP031434
1) JBQ2024

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02105674.9

A61K 31/44

A61K 31/40 A61K 31/4439

A61K 31/4725 A61K 31/505

A61K 31/53 A61K 31/54

A61K 31/55 A61P 15/12

A61P 25/24

[43] 公开日 2002 年 12 月 4 日

[11] 公开号 CN 1382440A

[22] 申请日 2002.4.17 [21] 申请号 02105674.9

[30] 优先权

[32] 2001.4.25 [33] US [31] 60/286,433

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 韦斯利·W·戴 安德鲁·G·李

戴维·D·汤普森

查尔斯·D·皮特里

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

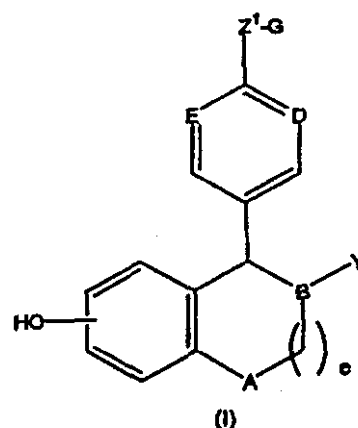
代理人 巫肖南 封新琴

权利要求书 14 页 说明书 44 页 附图 0 页

[54] 发明名称 用于治疗抑郁症或预防认知功能退化的方法和药盒

[57] 摘要

本发明提供通过给需要的病人施用治疗有效量的式 I 的雌激素激动剂/拮抗剂以治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或预防认知功能退化的方法和药盒。

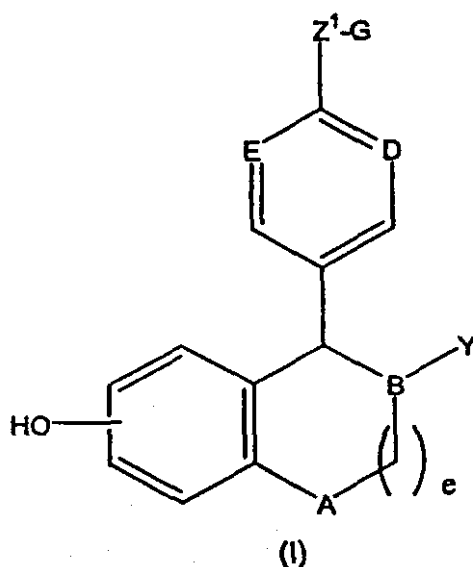


ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 治疗抑郁症或邻近更年期抑郁症的方法，该方法包括给需要的病人施用治疗有效量的式 I 的雌激素激动剂/拮抗剂

5



其中：

A选自CH₂和NR；

B, D和E独立地选自CH和N；

10 Y是

(a)苯基，任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代；

(b)萘基，任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代；

(c)C₃-C₈环烷基，任选被1~2个独立地选自R⁴的取代基取代；

(d)C₃-C₈环烯基，任选被1~2个独立地选自R⁴的取代基取代；

15 (e)含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子的五元杂环，任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代；

(f)含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子的六元杂环，任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代；或

(g)由与苯环稠合的五或六元杂环组成的双环体系，所述的杂环含有多

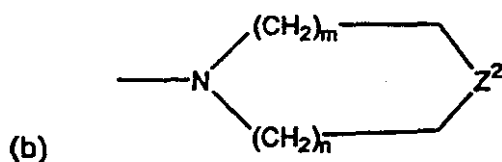
达两个选自 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 和 $-S(O)_n-$ 的杂原子，任选被 1~3 个独立地选自 R^4 的取代基取代；

Z^1 是

- 5 (a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
 (b) $-O(CH_2)_p CR^5 R^6-$;
 (c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
 (d) $-OCHR^2 CHR^3-$; 或
 (e) $-SCHR^2 CHR^3-$;

G 是

- 10 (a) $-NR^7 R^8$;

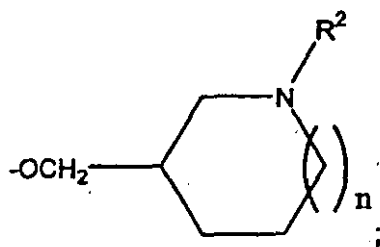


其中 n 是 0, 1 或 2; m 是 1, 2 或 3; Z^2 是 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-CH_2-$; 任选在相邻的碳原子上稠合一个或两个苯环，任选在碳上独立地被 1~3 个取代基取代，以及任选在氮上独立地具有化学上合适的选自 R^4 的取代基；或

- 15 (c) 含有 5~12 个碳原子的双环胺，或者桥接或者稠合，并且任选被 1~3 个独立地选自 R^4 的取代基取代；或

Z^1 与 G 的结合可以是

W 是



- (a) $-CH_2-$;

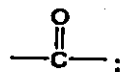
(b)-CH = CH-;

(c)-O-;

(d)-NR²-;

(e)-S(O)_n-;

5 (f)

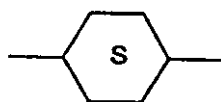


(g)-CR²(OH)-;

(h)-CONR²-;

(i)-NR²CO-;

(j)



10 (k)-C≡C-;

R是氢或C₁-C₆烷基;

R²和R³独立地是

(a)氢; 或

(b)C₁-C₄烷基;

15 R⁴是

(a)氢;

(b)卤素;

(c)C₁-C₆烷基;

(d)C₁-C₄烷氧基;

20 (e)C₁-C₄酰氧基;

(f)C₁-C₄烷基硫基;

(g)C₁-C₄烷亚磺酰基;

(h)C₁-C₄烷磺酰基;

(i)羟基(C₁-C₄)烷基;

25 (j)芳基(C₁-C₄)烷基;

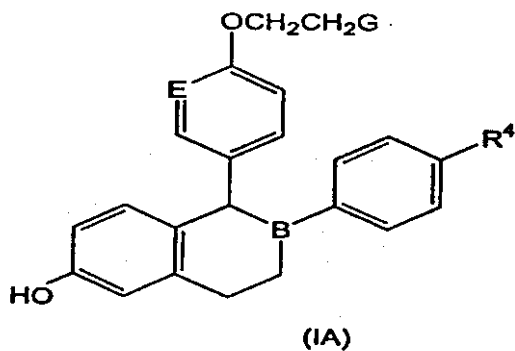
(k)-CO₂H;

- (l)-CN;
- (m)-CONHOR;
- (n)-SO₂NHR;
- (o)-NH₂;
- 5 (p)C₁-C₄烷基氨基;
- (q)C₁-C₄二烷基氨基;
- (r)-NHSO₂R;
- (s)-NO₂;
- (t)-芳基; 或
- 10 (u)-OH;
- R⁵和R⁶独立地是C₁-C₈烷基或一起形成C₃-C₁₀碳环;
- R⁷和R⁸独立地是
- (a)苯基;
- (b)C₃-C₁₀碳环, 饱和或不饱和;
- 15 (c)含有多达两个选自-O-、-N-和-S-的杂原子的C₃-C₁₀杂环;
- (d)H;
- (e)C₁-C₆烷基; 或
- (f)与R⁵或R⁶形成3~8元含氮的环;
- R⁷和R⁸或者是直链或者是环的形式, 可以任选被多达三个独立地选自
- 20 C₁-C₆烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的取代基取代;
- 通过R⁷和R⁸形成的环可以任选地稠合到苯环上;
- e是0, 1或2;
- m是1, 2或3;
- n是0, 1或2;
- 25 p是0, 1, 2或3;
- q是0, 1, 2或3;
- 或其光学或几何异构体; 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

2. 权利要求1的方法, 其中该雌激素激动剂/拮抗剂是式(IA)所示的化合物

30 物

5



15

其中G是

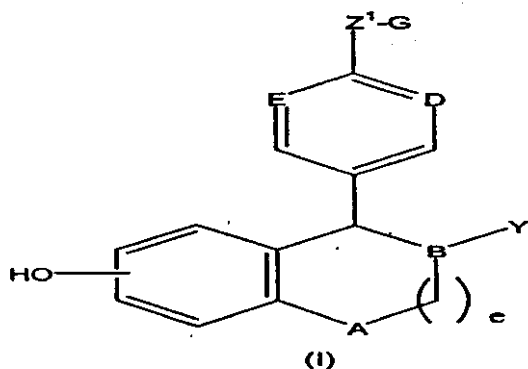


R^4 是H、OH、F或Cl; B和E独立地选自CH和N; 或者其光学或几何异构体, 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

3. 权利要求1的方法, 其中该雌激素激动剂/拮抗剂是(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇或其光学或几何异构体, 其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

4. 权利要求3的方法, 其中该雌激素激动剂/拮抗剂是D-酒石酸盐的形式。

5. 治疗精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症或者社会恐惧症的方法, 该方法包括给需要的病人施用治疗有效量的式I的雌激素激动剂/拮抗剂



其中:

A选自 CH_2 和 NR ;

B, D 和E独立地选自 CH 和 N ;

Y是

(a)苯基, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

5 (b)萘基, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(c) C_3 - C_8 环烷基, 任选被1~2个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(d) C_3 - C_8 环烯基, 任选被1~2个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(e)含有多达两个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2$ -和 $-\text{S}(\text{O})_n$ -的杂原子的五元杂环, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

10 (f)含有多达两个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2$ -和 $-\text{S}(\text{O})_n$ -的杂原子的六元杂环, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代; 或

(g)由与苯环稠合的五或六元杂环组成的双环体系, 所述的杂环含有多达两个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2$ -和 $-\text{S}(\text{O})_n$ -的杂原子, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

15 Z^1 是

(a) $-(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$;

(b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CR}^5\text{R}^6-$;

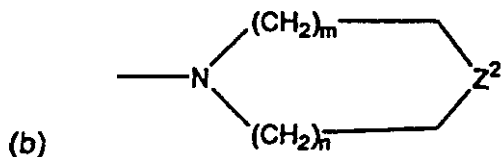
(c) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$;

(d) $-\text{OCHR}^2\text{CHR}^3-$; 或

20 (e) $-\text{SCHR}^2\text{CHR}^3-$;

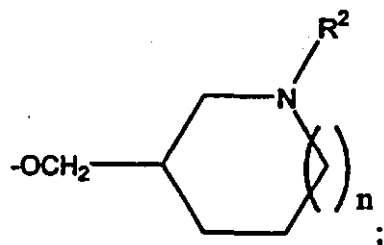
G是

(a) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;



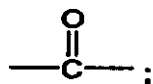
其中 n 是0, 1或2; m 是1, 2或3; Z^2 是 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{CH}_2-$; 任选在相邻的碳原子上稠合一个或两个苯环, 任选在碳上独立地被1~3个取代基取代, 以及任选在氮上独立地具有化学上合适的选自 R^4 的取代基; 或

(c)含有5~12个碳原子的双环胺，或者桥接或者稠合，并且任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代；或
 Z^1 与G的结合可以是

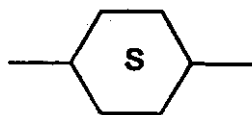


W是

- 5 (a)-CH₂-;
 (b)-CH=CH-;
 (c)-O-;
 (d)-NR²-;
 (e)-S(O)_n-;
 10 (f)



- (g)-CR²(OH)-;
 (h)-CONR²-;
 (i)-NR²CO-;
 (j)



- 15 (k)-C≡C-;
 R是氢或C₁-C₆烷基;
 R²和R³独立地是
 (a)氢; 或
 (b)C₁-C₄烷基;

R^4 是

(a)氢;

(b)卤素;

(c) C_1-C_6 烷基;

5 (d) C_1-C_4 烷氧基;

(e) C_1-C_4 酰氧基;

(f) C_1-C_4 烷硫基;

(g) C_1-C_4 烷亚磺酰基;

(h) C_1-C_4 烷磺酰基;

10 (i)羟基(C_1-C_4)烷基;

(j)芳基(C_1-C_4)烷基;

(k)- CO_2H ;

(l)- CN ;

(m)- $CONHOR$;

15 (n)- SO_2NHR ;

(o)- NH_2 ;

(p) C_1-C_4 烷基氨基;

(q) C_1-C_4 二烷基氨基;

(r)- $NHSO_2R$;

20 (s)- NO_2 ;

(t)-芳基; 或

(u)- OH ;

R^5 和 R^6 独立地是 C_1-C_8 烷基或一起形成 C_3-C_{10} 碳环;

R^7 和 R^8 独立地是

25 (a)苯基;

(b) C_3-C_{10} 碳环, 饱和或不饱和;

(c)含有多达两个选自-O-、-N-和-S-的杂原子的 C_3-C_{10} 杂环;

(d)H;

(e) C_1-C_6 烷基; 或

30 (f)与 R^5 或 R^6 形成3~8元含氮的环;

R^7 和 R^8 或者是直链或者是环的形式, 可以任选被多达三个独立地选自

C₁-C₆烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的取代基取代；

通过R⁷和R⁸形成的环可以任选地稠合到苯环上；

e是0, 1或2；

m是1, 2或3；

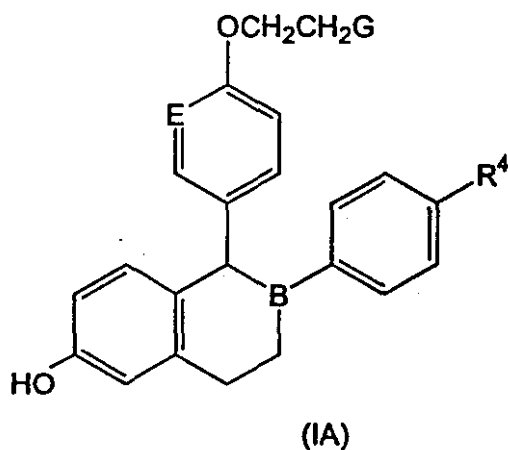
5 n是0, 1或2；

p是0, 1, 2或3；

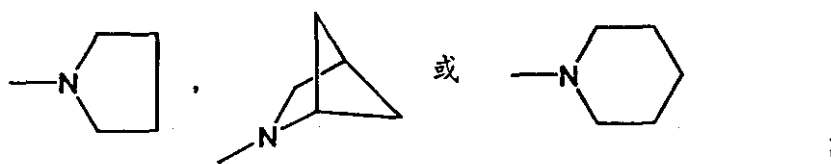
q是0, 1, 2或3；

或其光学或几何异构体；或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

10 6. 权利要求5的方法，其中该雌激素激动剂/拮抗剂是式(IA)的化合物



其中G是



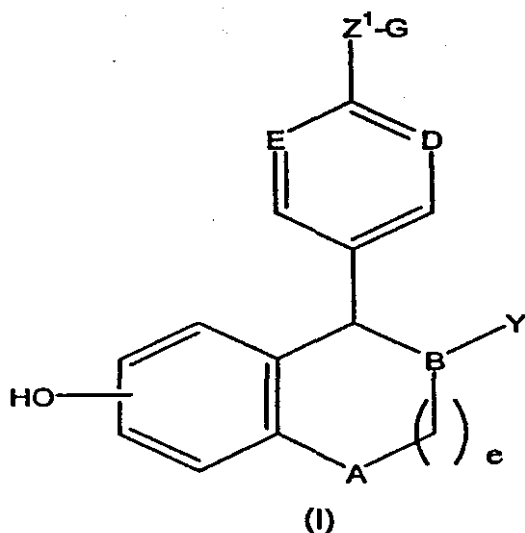
R⁴是H、OH、F或Cl；B和E独立地选自CH和N；或者其光学或几何异构体，或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

15 7. 权利要求5的方法，其中该雌激素激动剂/拮抗剂是(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇或者其光学或者几何异构体；其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

8. 权利要求7的方法，其中该雌激素激动剂/拮抗剂是D-酒石酸盐的形

式。

9. 预防认知功能退化的方法，该方法包括给需要的病人施用治疗有效量的式I的雌激素激动剂/拮抗剂



其中：

- 5 A选自CH₂和NR;
- B, D和E独立地选自CH和N;
- Y是
- (a)苯基, 任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代;
- (b)萘基, 任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代;
- 10 (c)C₃-C₈环烷基, 任选被1~2个独立地选自R⁴的取代基取代;
- (d)C₃-C₈环烯基, 任选被1~2个独立地选自R⁴的取代基取代;
- (e)含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子的五元杂环, 任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代;
- (f)含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子的六元杂环, 任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代; 或
- 15 (g)由与苯环稠合的五或六元杂环组成的双环体系, 所述的杂环含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子, 任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代;
- Z¹是
- 20 (a)-(CH₂)_pW(CH₂)_q-;

(b)-O(CH₂)_p CR⁵R⁶-;

(c)-O(CH₂)_pW(CH₂)_q-;

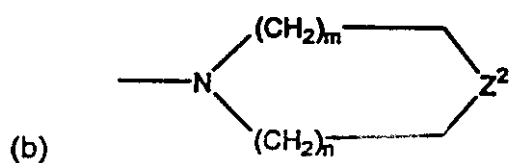
(d)-OCHR²CHR³-; 或

(e)-SCHR²CHR³-;

5

G是

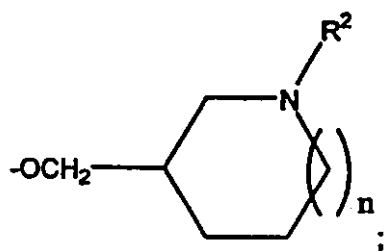
(a)-NR⁷R⁸;



其中n是0, 1或2; m是1, 2或3; Z²是-NH-、-O-、-S-或-CH₂-; 任选在相邻的碳原子上稠合一个或两个苯环, 任选在碳上独立地被1~3个取代基取代, 以及任选在氮上独立地具有化学上合适的选自R⁴的取代基; 或

10 (c)含有5~12个碳原子的双环胺, 或者桥接或者稠合, 并且任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代; 或

Z¹与G的结合可以是



W是

(a)-CH₂-;

(b)-CH=CH-;

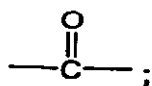
(c)-O-;

(d)-NR²-;

(e)-S(O)_n-;

(f)

15

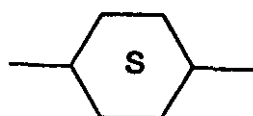


(g)-CR²(OH)-;

(h)-CONR²-;

(i)-NR²CO-;

(j)



5 (k)-C≡C-;

R是氢或C₁-C₆烷基;

R²和R³独立地是

(a)氢; 或

(b)C₁-C₄烷基;

10 R⁴是

(a)氢;

(b)卤素;

(c)C₁-C₆烷基;

(d)C₁-C₄烷氧基;

15 (e)C₁-C₄酰氧基;

(f)C₁-C₄烷硫基;

(g)C₁-C₄烷亚磺酰基;

(h)C₁-C₄烷磺酰基;

(i)羟基(C₁-C₄)烷基;

20 (j)芳基(C₁-C₄)烷基;

(k)-CO₂H;

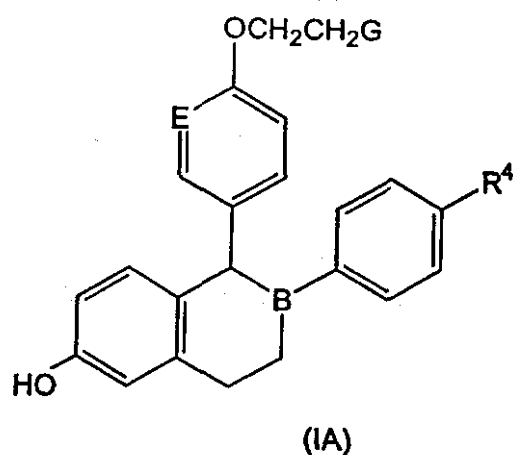
(l)-CN;

(m)-CONHOR;

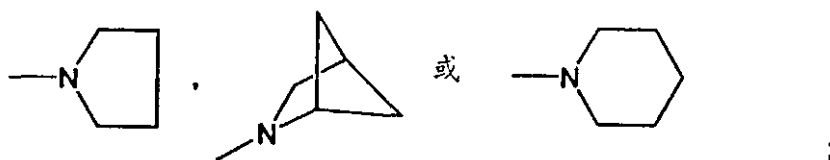
(n)-SO₂NHR;

- (o)-NH₂;
- (p)C₁-C₄烷基;
- (q)C₁-C₄二烷基氨基;
- (r)-NHSO₂R;
- 5 (s)-NO₂;
- (t)-芳基; 或
- (u)-OH;
- R⁵和R⁶独立地是C₁-C₈烷基或一起形成C₃-C₁₀碳环;
- R⁷和R⁸独立地是
- 10 (a)苯基;
- (b)C₃-C₁₀碳环, 饱和或不饱和;
- (c)含有多达两个选自-O-、-N-和-S-的杂原子的C₃-C₁₀杂环;
- (d)H;
- (e)C₁-C₆烷基; 或
- 15 (f)与R⁵或R⁶形成3~8元含氮的环;
- R⁷和R⁸或者是直链或者是环的形式, 可以任选被多达三个独立地选自C₁-C₆烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的取代基取代;
- 通过R⁷和R⁸形成的环可以任选地稠合到苯环上;
- e是0, 1或2;
- 20 m是1, 2或3;
- n是0, 1或2;
- p是0, 1, 2或3;
- q是0, 1, 2或3;
- 或其光学或几何异构体; 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季
- 25 铵盐或前药。

10. 权利要求9的方法, 其中该雌激素激动剂/拮抗剂是式(IA)所示的化合物



其中G是



R^4 是H、OH、F或Cl; B和E独立地选自CH和N; 或者其光学或几何异构体, 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

11. 权利要求9的方法, 其中该雌激素激动剂/拮抗剂是(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇或其光学或几何异构体; 其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

12. 权利要求11的方法, 其中该雌激素激动剂/拮抗剂是D-酒石酸盐的形式。

用于治疗抑郁症或预防认知功能退化的方法和药盒

5

发明领域

本发明涉及使用雌激素激动剂/拮抗剂治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症，或者预防认知功能的退化。

10

发明背景

雌激素与情感障碍有关。抑郁症是一种情感障碍，其中病人感觉一定范围和/或持续时间的悲哀，其可与临床上正常的悲哀区别开来。抑郁的病人可能会有无法抵抗的无用的感觉，可能感觉昏睡并且可能自杀。不同于因死亡或坏消息等因素引起的正常抑郁症，患有临床抑郁症的病人不能随着时间的过去调节起因，而且可能长时间保持抑郁状态。其他类型的情感障碍可能发生在病人生活的特定时期。例如，邻近更年期的抑郁症可能发生在接近绝经期的女人中。

其他与雌激素有关的病症是精神错乱。精神错乱的例子是精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症和社会恐惧症。

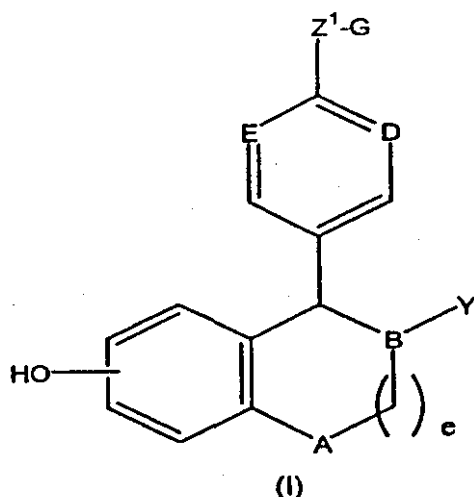
20 雌激素也与认知功能例如学习、长短期记忆、言语和视觉记忆、回忆和视觉再现的能力有关。此外，雌激素与记忆丧失例如阿耳茨海默氏病和老年性痴呆有关。

治疗情感障碍、精神错乱或预防认知功能的退化已经成为最近医学研究的目标。本发明提供通过给需要的病人施用治疗有效量的雌激素激动剂/拮抗剂来治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或预防认知功能退化的方法和药盒。

25

发明概述

本发明提供治疗抑郁症或邻近更年期的抑郁症的方法，该方法包括给
30 需要的病人施用治疗有效量的式I所示的雌激素激动剂/拮抗剂



其中:

A选自 CH_2 和NR;

B, D和E独立地选自CH和N;

5 Y是

(a)苯基, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(b)萘基, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(c) C_3 - C_8 环烷基, 任选被1~2个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(d) C_3 - C_8 环烯基, 任选被1~2个独立地选自 R^4 的取代基取代;

10 (e)含有多达两个选自-O-、 -NR^2 -和 -S(O)_n -的杂原子的五元杂环, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(f)含有多达两个选自-O-、 -NR^2 -和 -S(O)_n -的杂原子的六元杂环, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代; 或

15 (g)由与苯环稠合的五或六元杂环组成的双环体系, 所述的杂环含有多达两个选自-O-、 -NR^2 -和 -S(O)_n -的杂原子, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

Z^1 是

(a) $\text{-(CH}_2)_p\text{W(CH}_2)_q\text{-}$;

(b) $\text{-O(CH}_2)_p\text{CR}^5\text{R}^6\text{-}$;

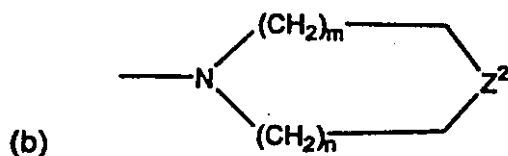
20 (c) $\text{-O(CH}_2)_p\text{W(CH}_2)_q\text{-}$;

(d) $\text{-OCHR}^2\text{CHR}^3\text{-}$; 或

(e)-SCHR²CHR³-;

G是

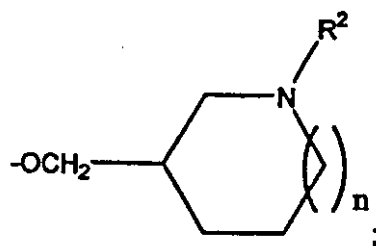
(a)-NR⁷R⁸;



其中n是0, 1或2; m是1, 2或3; Z^2 是-NH-、-O-、-S-或-CH₂-; 任选在相邻的碳原子上稠合一个或两个苯环, 任选在碳上独立地被1~3个取代基取代, 以及任选在氮上独立地具有化学上合适的选自R⁴的取代基; 或

(c)含有5~12个碳原子的双环胺, 或者桥接或者稠合, 并且任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代; 或

Z^1 与G的结合可以是



10 W是

(a)-CH₂-;

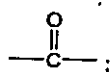
(b)-CH = CH-;

(c)-O-;

(d)-NR²-;

15 (e)-S(O)_n-;

(f)

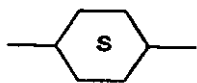


(g)-CR²(OH)-;

(h)-CONR²-;

(i)-NR²CO-;

(j)



(k)-C≡C-;

R是氢或C₁-C₆烷基;

R²和R³独立地是

(a)氢; 或

(b)C₁-C₄烷基;

R⁴是

(a)氢;

(b)卤素;

(c)C₁-C₆烷基;

(d)C₁-C₄烷氧基;

(e)C₁-C₄酰氧基;

(f)C₁-C₄烷硫基;

(g)C₁-C₄烷亚磺酰基;

(h)C₁-C₄烷磺酰基;

(i)羟基(C₁-C₄)烷基;

(j)芳基(C₁-C₄)烷基;

(k)-CO₂H;

(l)-CN;

(m)-CONHOR;

(n)-SO₂NHR;

(o)-NH₂;

(p)C₁-C₄烷基氨基;

(q)C₁-C₄二烷基氨基;

(r)-NHSO₂R;

(s)-NO₂;

(t)-芳基; 或

(u)-OH;

R^5 和 R^6 独立地是 C_1 - C_8 烷基或一起形成 C_3 - C_{10} 碳环;

R^7 和 R^8 独立地是

(a)苯基;

5 (b) C_3 - C_{10} 碳环, 饱和或不饱和;

(c)含有多达两个选自-O-、-N-和-S-的杂原子的 C_3 - C_{10} 杂环;

(d)H;

(e) C_1 - C_6 烷基; 或

(f)与 R^5 或 R^6 形成3~8元含氮的环;

10 R^7 和 R^8 或者是直链或者是环的形式, 可以任选被多达三个独立地选自 C_1 - C_6 烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的取代基取代;

通过 R^7 和 R^8 形成的环可以任选地稠合到苯环上;

e是0, 1或2;

m是1, 2或3;

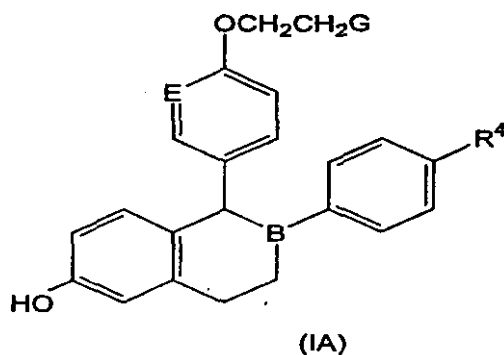
15 n是0, 1或2;

p是0, 1, 2或3;

q是0, 1, 2或3;

或其光学或几何异构体; 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

20 在该方法的优选实施方案中, 该雌激素激动剂/拮抗剂是式(IA)所示的化合物



其中G是



R^4 是H、OH、F或Cl; B和E独立地选自CH和N; 或者其光学或几何异构体, 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

在该方法的另一个优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇或者其光学或者几何异构体, 其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或者前药。

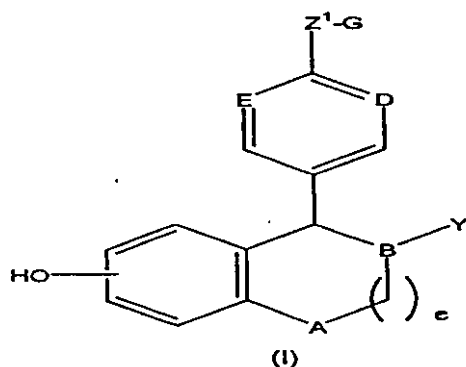
在该方法的另一个优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是D-酒石酸盐形式。

在该方法的另一个优选的实施方案中, 将可用于治疗抑郁症或者邻近更年期抑郁症的另外的化合物给病人施用。

10 在该方法的使用另外化合物的另一个优选的实施方案中, 该另外的化合物是选择性的血清素再摄取抑制剂。

15 在其中的另外化合物为选择性的血清素再摄取抑制剂的该方法的另一个优选的实施方案中, 选择性的血清素再摄取抑制剂是舍曲林(Zoloft[®])、帕罗西丁(Paxil[®])、费洛克汀(Proza[®])或者西酞普兰(Celexa[®])或其药学上可接受的盐或前药, 或者选择性血清素再摄取抑制剂的前药的盐。

本发明还提供了治疗精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症或者社会恐惧症的方法, 该方法包括给需要的病人施用治疗有效量的式I所示的雌激素激动剂/拮抗剂



其中:

A选自 CH_2 和 NR ;

B, D和E独立地选自 CH 和 N ;

Y是

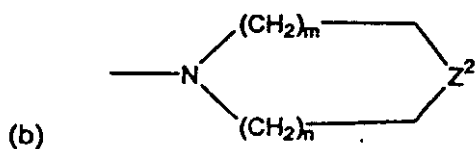
- 5 (a)苯基, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;
(b)萘基, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;
(c) C_3 - C_8 环烷基, 任选被1~2个独立地选自 R^4 的取代基取代;
(d) C_3 - C_8 环烯基, 任选被1~2个独立地选自 R^4 的取代基取代;
(e)含有多达两个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2$ -和 $-\text{S}(\text{O})_n$ -的杂原子的五元杂环, 任选被
10 1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;
(f)含有多达两个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2$ -和 $-\text{S}(\text{O})_n$ -的杂原子的六元杂环, 任选被
1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代; 或
(g)由与苯环稠合的五或六元杂环组成的双环体系, 所述的杂环含有多
达两个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2$ -和 $-\text{S}(\text{O})_n$ -的杂原子, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取
15 代基取代;

Z^1 是

- (a) $-(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$;
(b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CR}^5\text{R}^6-$;
(c) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$;
20 (d) $-\text{OCHR}^2\text{CHR}^3-$; 或
(e) $-\text{SCHR}^2\text{CHR}^3-$;

G是

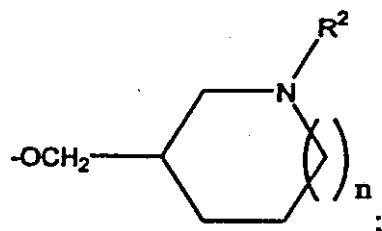
- (a) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;



- 其中n是0, 1或2; m是1, 2或3; Z^2 是 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{CH}_2-$; 任选在
25 相邻的碳原子上稠合一个或两个苯环, 任选在碳上独立地被1~3个取代基取
代, 以及任选在氮上独立地具有化学上合适的选自 R^4 的取代基; 或

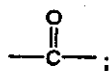
(c)含有5~12个碳原子的双环胺，或者桥接或者稠合，并且任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代；或

Z^1 与G的结合可以是

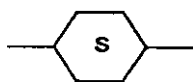


W是

- 5 (a)-CH₂-;
 (b)-CH=CH-;
 (c)-O-;
 (d)-NR²-;
 (e)-S(O)_n-;
 10 (f)



- (g)-CR²(OH)-;
 (h)-CONR²-;
 (i)-NR²CO-;
 (j)



- 15 (k)-C C-;
 R是氢或C₁-C₆烷基;
 R²和R³独立地是
 (a)氢; 或
 (b)C₁-C₄烷基;

- 20 R⁴是

- (a) 氢;
- (b) 卤素;
- (c) C_1-C_6 烷基;
- (d) C_1-C_4 烷氧基;
- 5 (e) C_1-C_4 酰氧基;
- (f) C_1-C_4 烷硫基;
- (g) C_1-C_4 烷亚磺酰基;
- (h) C_1-C_4 烷磺酰基;
- (i) 羟基(C_1-C_4) 烷基;
- 10 (j) 芳基(C_1-C_4) 烷基;
- (k) $-CO_2H$;
- (l) $-CN$;
- (m) $-CONHOR$;
- (n) $-SO_2NHR$;
- 15 (o) $-NH_2$;
- (p) C_1-C_4 烷基氨基;
- (q) C_1-C_4 二烷基氨基;
- (r) $-NHSO_2R$;
- (s) $-NO_2$;
- 20 (t) 芳基; 或
- (u) $-OH$;
- R^5 和 R^6 独立地是 C_1-C_8 烷基或一起形成 C_3-C_{10} 碳环;
- R^7 和 R^8 独立地是
- (a) 苯基;
- 25 (b) C_3-C_{10} 碳环, 饱和或不饱和;
- (c) 含有多达两个选自 $-O-$ 、 $-N-$ 和 $-S-$ 的杂原子的 C_3-C_{10} 杂环;
- (d) H ;
- (e) C_1-C_6 烷基; 或
- (f) 与 R^5 或 R^6 形成3~8元含氮的环;
- 30 R^7 和 R^8 或者是直链或者是环的形式, 可以任选被多达三个独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的取代基取代;

通过 R^7 和 R^8 形成的环可以任选地稠合到苯环上;

e 是0, 1或2;

m 是1, 2或3;

n 是0, 1或2;

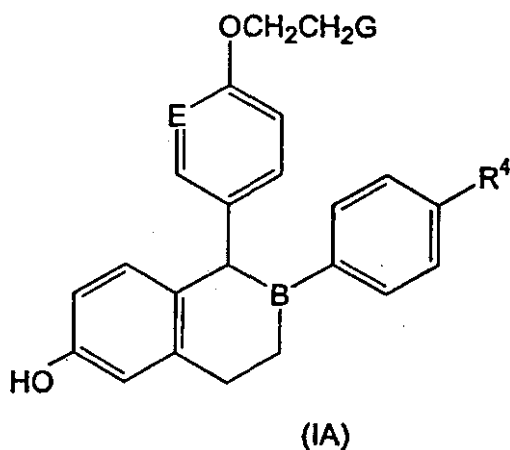
5 p 是0, 1, 2或3;

q 是0, 1, 2或3;

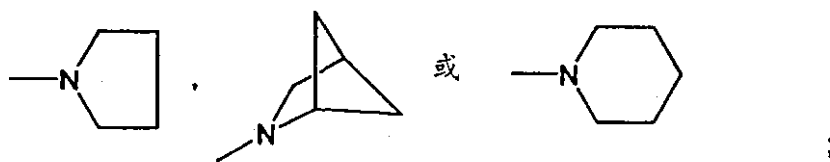
或其光学或几何异构体; 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

在该方法的优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是式(IA)所示的化

10 合物



其中G是



R^4 是H、OH、F或Cl; B和E独立地选自CH和N; 或者其光学或几何异构体, 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

15 在该方法的另一个优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇或者其光学或者几何异构体, 其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或者前药。

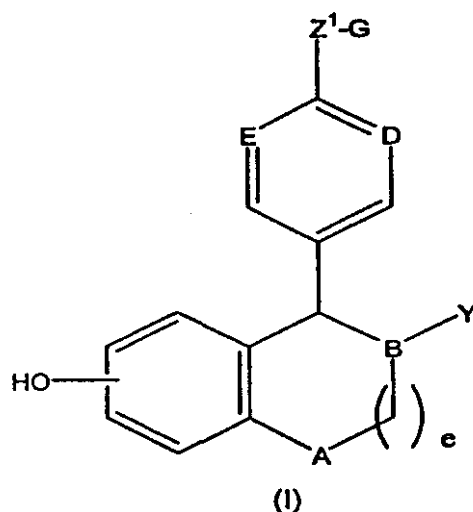
在该方法的另一个优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是D-酒石酸

盐形式。

在该方法的另一个优选的实施方案中，将可用于治疗精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症或者社会恐惧症的其它化合物给药于病人。

本发明还提供预防认知功能退化的方法，该方法包括给需要的病人施

5 用治疗有效量的式I所示的雌激素激动剂/拮抗剂



其中：

A选自CH₂和NR；

B，D和E独立地选自CH和N；

Y是

10 (a)苯基，任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代；

(b)萘基，任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代；

(c)C₃-C₈环烷基，任选被1~2个独立地选自R⁴的取代基取代；

(d)C₃-C₈环烯基，任选被1~2个独立地选自R⁴的取代基取代；

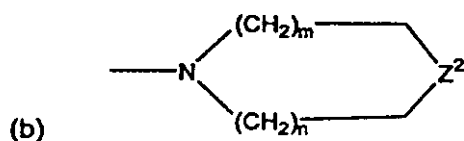
15 (e)含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子的五元杂环，任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代；

(f)含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子的六元杂环，任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代；或

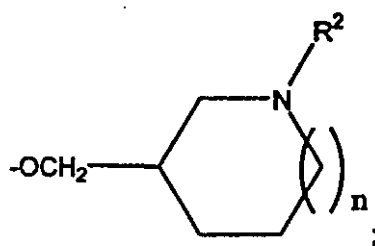
20 (g)由与苯环稠合的五或六元杂环组成的双环体系，所述的杂环含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子，任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代；

Z¹是

- (a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
 (b) $-O(CH_2)_p CR^5R^6-$;
 (c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
 (d) $-OCHR^2CHR^3-$; 或
 (e) $-SCHR^2CHR^3-$;
 G是
 (a) $-NR^7R^8$;



- 其中n是0, 1或2; m是1, 2或3; Z^2 是-NH-、-O-、-S-或- CH_2 -; 任选在相邻的碳原子上稠合一个或两个苯环, 任选在碳上独立地被1~3个取代基取代, 以及任选在氮上独立地具有化学上合适的选自 R^4 的取代基; 或
 (c) 含有5~12个碳原子的双环胺, 或者桥接或者稠合, 并且任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代; 或
 Z^1 与G的结合可以是

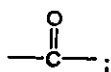


W是

- 15 (a) $-CH_2-$;
 (b) $-CH=CH-$;
 (c) $-O-$;
 (d) $-NR^2-$;
 (e) $-S(O)_n-$;

20

(f)



(g)-CR²(OH)-;

(h)-CONR²-;

(i)-NR²CO-;

(j)



(k)-C C-;

R是氢或C₁-C₆烷基;

R²和R³独立地是

(a)氢; 或

(b)C₁-C₄烷基;

R⁴是

(a)氢;

(b)卤素;

(c)C₁-C₆烷基;

(d)C₁-C₄烷氧基;

(e)C₁-C₄酰氧基;

(f)C₁-C₄烷基硫基;

(g)C₁-C₄烷亚磺酰基;

(h)C₁-C₄烷磺酰基;

(i)羟基(C₁-C₄)烷基;

(j)芳基(C₁-C₄)烷基;

(k)-CO₂H;

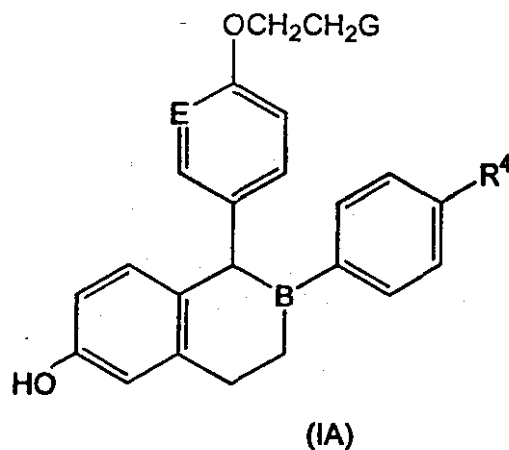
(l)-CN;

(m)-CONHOR;

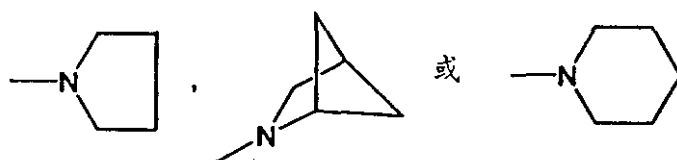
(n)-SO₂NHR;

(o)-NH₂;

- (p)C₁-C₄烷基氨基;
 (q)C₁-C₄二烷基氨基;
 (r)-NHSO₂R;
 (s)-NO₂;
 5 (t)-芳基; 或
 (u)-OH;
 R⁵和R⁶独立地是C₁-C₈烷基或一起形成C₃-C₁₀碳环;
 R⁷和R⁸独立地是
 (a)苯基;
 10 (b)C₃-C₁₀碳环, 饱和或不饱和;
 (c)含有多达两个选自-O-、-N-和-S-的杂原子的C₃-C₁₀杂环;
 (d)H;
 (e)C₁-C₆烷基; 或
 (f)与R⁵或R⁶形成3~8元含氮的环;
 15 R⁷和R⁸或者是直链或者是环的形式, 可以任选被多达三个独立地选自
 C₁-C₆烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的取代基取代;
 通过R⁷和R⁸形成的环可以任选地稠合到苯环上;
 e是0, 1或2;
 m是1, 2或3;
 20 n是0, 1或2;
 p是0, 1, 2或3;
 q是0, 1, 2或3;
 或其光学或几何异构体; 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季
 铵盐或前药。
 25 在该方法的优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是式(IA)所示的化
 合物



其中G是



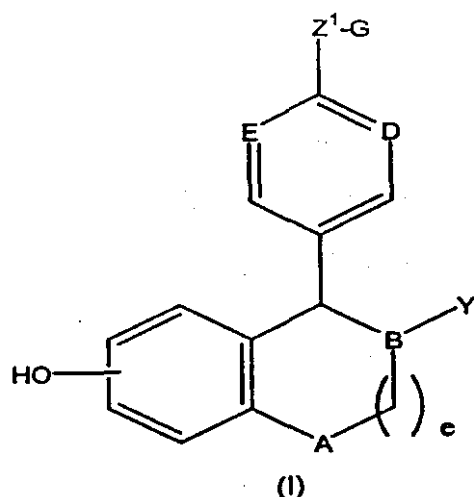
R^4 是H、OH、F或Cl; B和E独立地选自CH和N; 或者其光学或几何异构体, 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

5 在该方法的另一个优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇, 或者其光学或几何异构体; 其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

在该方法的另一个优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是D-酒石酸盐形式。

10 在该方法的另一个优选的实施方案中, 将可用于预防认知功能退化的其它化合物给药于病人。

本发明还提供用于治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或预防认知功能的药盒, 该药盒包括:
(A)包括式I所示的雌激素激动剂/拮抗剂的药物组合物



其中:

A选自 CH_2 和NR;

B, D和E独立地选自CH和N;

Y是

5 (a)苯基, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(b)萘基, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(c) C_3 - C_8 环烷基, 任选被1~2个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(d) C_3 - C_8 环烯基, 任选被1~2个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(e)含有多达两个选自-O-、 -NR^2 -和 -S(O)_n -的杂原子的五元杂环, 任选被

10 1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代;

(f)含有多达两个选自-O-、 -NR^2 -和 -S(O)_n -的杂原子的六元杂环, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取代基取代; 或

(g)由与苯环稠合的五或六元杂环组成的双环体系, 所述的杂环含有多达两个选自-O-、 -NR^2 -和 -S(O)_n -的杂原子, 任选被1~3个独立地选自 R^4 的取

15 代基取代;

Z^1 是

(a) $\text{-(CH}_2)_p\text{W(CH}_2)_q\text{-}$;

(b) $\text{-O(CH}_2)_p\text{CR}^5\text{R}^6\text{-}$;

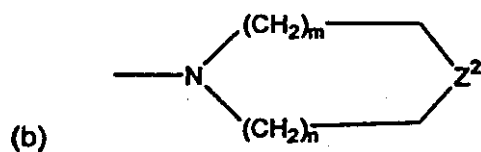
(c) $\text{-O(CH}_2)_p\text{W(CH}_2)_q\text{-}$;

20 (d) $\text{-OCHR}^2\text{CHR}^3\text{-}$; 或

(e) $\text{-SCHR}^2\text{CHR}^3\text{-}$;

G是

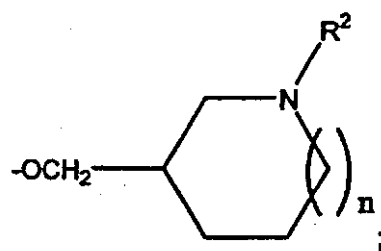
(a)-NR⁷R⁸;



其中n是0, 1或2; m是1, 2或3; Z²是-NH-、-O-、-S-或-CH₂-; 任选在相邻的碳原子上稠合一个或两个苯环, 任选在碳上独立地被1~3个取代基取代, 以及任选在氮上独立地具有化学上合适的选自R⁴的取代基; 或

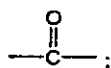
5 (c)含有5~12个碳原子的双环胺, 或者桥接或者稠合, 并且任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代; 或

Z¹与G的结合可以是



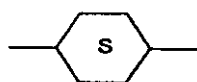
W是

- 10 (a)-CH₂-;
(b)-CH=CH-;
(c)-O-;
(d)-NR²-;
(e)-S(O)_n-;
(f)



- 15 (g)-CR²(OH)-;
(h)-CONR²-;
(i)-NR²CO-;

(j)



(k)-C C-;

R是氢或C₁-C₆烷基;

R²和R³独立地是

5 (a)氢; 或

(b)C₁-C₄烷基;

R⁴是

(a)氢;

(b)卤素;

10 (c)C₁-C₆烷基;

(d)C₁-C₄烷氧基;

(e)C₁-C₄酰氧基;

(f)C₁-C₄烷基硫基;

(g)C₁-C₄烷基亚磺酰基;

15 (h)C₁-C₄烷基磺酰基;

(i)羟基(C₁-C₄)烷基;

(j)芳基(C₁-C₄)烷基;

(k)-CO₂H;

(l)-CN;

20 (m)-CONHOR;

(n)-SO₂NHR;

(o)-NH₂;

(p)C₁-C₄烷基氨基;

(q)C₁-C₄二烷基氨基;

25 (r)-NHSO₂R;

(s)-NO₂;

(t)-芳基; 或

(u)-OH;

R^5 和 R^6 独立地是 C_1 - C_8 烷基或一起形成 C_3 - C_{10} 碳环;

R^7 和 R^8 独立地是

(a)苯基;

(b) C_3 - C_{10} 碳环, 饱和或不饱和;

5 (c)含有多达两个选自-O-、-N-和-S-的杂原子的 C_3 - C_{10} 杂环;

(d)H;

(e) C_1 - C_6 烷基; 或

(f)与 R^5 或 R^6 形成3~8元含氮的环

R^7 和 R^8 或者是直链或者是环的形式, 可以任选被多达三个独立地选自

10 C_1 - C_6 烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的取代基取代;

通过 R^7 和 R^8 形成的环可以任选地稠合到苯环上;

e是0, 1或2;

m是1, 2或3;

n是0, 1或2;

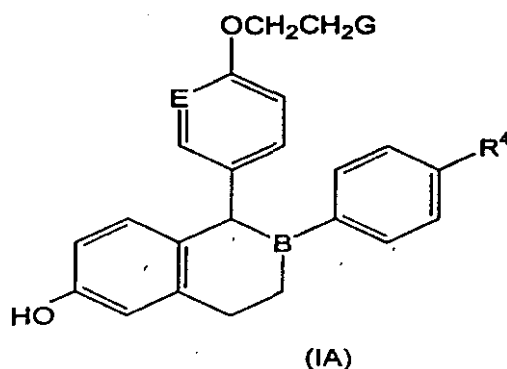
15 p是0, 1, 2或3;

q是0, 1, 2或3;

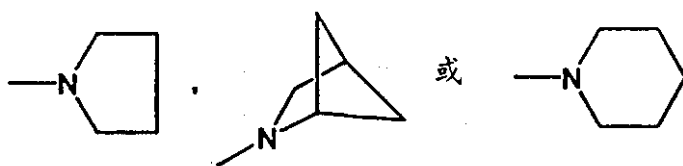
或其光学或几何异构体; 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药; 以及

(B)描述使用药物组合物治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、
20 焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或预防认知功能退化的方法的说明书。

在该药盒的优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是式(IA)的化合物



其中G是



R^4 是H、OH、F或Cl; B和E独立地选自CH和N; 或者其光学或几何异构体, 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或前药。

5 在该药盒的另一个优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇, 或者其光学或几何异构体, 其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或者前药。

在该药盒的另一个优选实施方案中, 雌激素激动剂/拮抗剂是D-酒石酸盐形式。

10 在另一个优选的实施方案中, 该药盒包括可用于治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或预防认知功能退化的其它化合物。

本发明还提供药物组合物, 该药物组合物包括式I化合物和一个或多个选自舍曲林、donepezil、他克林或ziprasidone的化合物, 或其药学上可接受的盐或前药, 或其前药的盐。

15 在该药物组合物的一个优选实施方案中, 式I的化合物为(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇, 或其光学或者几何异构体; 其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐或者前药。

发明详述

20 本发明提供通过给需要的病人施用治疗有效量的雌激素激动剂/拮抗剂来治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或预防认知功能退化的方法和药盒。

术语“治疗”包括防治性(例如预防的)和缓解性的治疗, 或者提供防治性和缓解性治疗的作用。

25 术语“病人”是指动物, 特别是哺乳动物。优选的病人是人。特别优选的病人是绝经后的女人。

术语“绝经后的女人”不仅包括已经过了绝经期的老年女人, 而且包

括已经切除子宫或由于其它的一些原因抑制雌激素生成的女人，例如那些进行长期使用皮质类固醇、患有库兴氏综合征或性腺发育不全的女人。

术语“雌激素激动剂/拮抗剂”是影响某些(但不是所有的)所谓雌激素作用的受体(某些情况下，其拮抗或阻滞雌激素)的化合物。它也称为“选择性的雌激素受体调节剂(SERM)”。雌激素激动剂/拮抗剂也可以称为抗雌激素药，尽管它们对于某些雌激素受体具有一定的雌激素活性。因此，雌激素激动剂/拮抗剂不是通常所说的“纯粹抗雌激素药”。还可以作为激动剂的抗雌激素药称为I型抗雌激素药。I型抗雌激素药激活雌激素受体长时间紧紧地结合在核中，补充受损的受体(Clark等人，类固醇(Steroids)1973; 22:707; Capony等人，Mol Cell Endocrinol, 1975; 3:233)。

认知功能的一方面涉及学习和记忆。学习能力涉及病人获得、保留或概括具体的技术或信息的能力。病人的学习能力可能受到注意力、记忆力、知觉或推理方面缺乏的影响。

学习的一方面是记忆。两种基本类型的记忆被定义为：长期记忆和短期记忆。记忆的其他方面包括回忆和认识。与记忆有关的病症包括长期记忆、短期记忆以及言语和视觉记忆的问题。

除了记忆之外，认知功能还包括推理例如抽象推理；知觉；及空间定向。

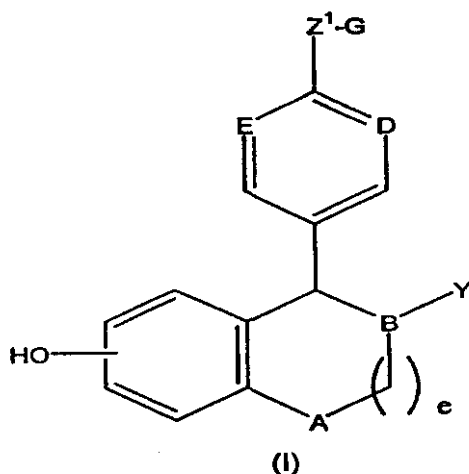
短语“预防认知功能的退化”包括预防一个或多个下列认知领域的退化：定向、注意力与集中、精神运动的速度与功能、语言与命名、言语的记忆(即时的与延迟的回忆)、分类流利、抽象推理和实践(运动综合和执行控制复杂的学习运动)。预防认知功能的退化可以包括尚未显示认知功能退化的病人、优选已经显示认知功能退化的病人的预防。

焦虑可以分为几种，包括一般化的焦虑病症、与医疗条件有关的焦虑、严重的压力病症、外伤后的压力病症、社会焦虑病症和特殊的焦虑病症等。各种类型的焦虑对于本领域技术人员来说是熟知的，并且可以根据本发明进行治疗。各种类型的焦虑症被详细描述在心理错乱的诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)中，第四版，美国精神病学协会，华盛顿D.C.，1994，其也被称为DSM IV。

本发明的雌激素激动剂/拮抗剂可以全身或局部地施用。对于全身使用，本发明的雌激素激动剂/拮抗剂根据常规方法配制成用于肠胃外(例如静脉

内的、皮下的、肌肉的、腹膜内的、鼻内的或经皮肤的)或肠内(例如口服的或经直肠的)供药的制剂。静脉内给药可以是系列注射或长时间的连续输液。通过注射给药或通过其他分散的间隔途径给药可以每周至每天一至三次或更多的时间间隔来进行。

- 5 优选的本发明的雌激素激动剂/拮抗剂包括美国专利5,552,412中描述的化合物。这些化合物用本文中下面的式(I)所代表的分子式来描述:



其中:

A选自CH₂和NR;

B, D和E独立地选自CH和N;

10 Y是

(a)苯基, 任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代;

(b)萘基, 任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代;

(c)C₃-C₈环烷基, 任选被1~2个独立地选自R⁴的取代基取代;

(d)C₃-C₈环烯基, 任选被1~2个独立地选自R⁴的取代基取代;

15 (e)含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子的五元杂环, 任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代;

(f)含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子的六元杂环, 任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代; 或

20 (g)由与苯环稠合的五或六元杂环组成的双环体系, 所述的杂环含有多达两个选自-O-、-NR²-和-S(O)_n-的杂原子, 任选被1~3个独立地选自R⁴的取代基取代;

Z^1 是

(a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_p CR^5 R^6-$;

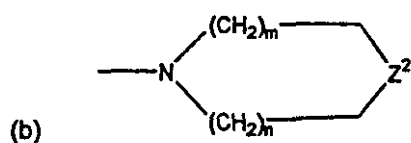
(c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_4-$;

5 (d) $-OCHR^2 CHR^3-$; 或

(e) $-SCHR^2 CHR^3-$;

G 是

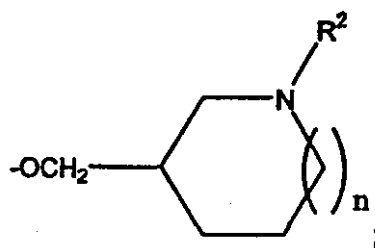
(a) $-NR^7 R^8$;



10 其中 n 是 0, 1 或 2; m 是 1, 2 或 3; Z^2 是 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-CH_2-$; 任选在相邻的碳原子上稠合一个或两个苯环, 任选在碳上独立地被 1~3 个取代基取代, 以及任选在氮上独立地具有化学上合适的选自 R^4 的取代基; 或

(c) 含有 5~12 个碳原子的双环胺, 或者桥接或者稠合, 并且任选被 1~3 个独立地选自 R^4 的取代基取代; 或

Z^1 与 G 的结合可以是



15 W 是

(a) $-CH_2-$;

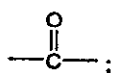
(b) $-CH=CH-$;

(c) $-O-$;

(d) $-NR^2-$;

20 (e) $-S(O)_n-$;

(f)



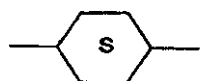
(g)-CR²(OH)-;

(h)-CONR²-;

(i)-NR²CO-;

5

(j)



(k)-C C-;

R是氢或C₁-C₆烷基;

R²和R³独立地是

10

(a)氢; 或

(b)C₁-C₄烷基;

R⁴是

(a)氢;

(b)卤素;

15

(c)C₁-C₆烷基;

(d)C₁-C₄烷氧基;

(e)C₁-C₄酰氧基;

(f)C₁-C₄烷基硫基;

(g)C₁-C₄烷亚磺酰基;

20

(h)C₁-C₄烷磺酰基;

(i)羟基(C₁-C₄)烷基;

(j)芳基(C₁-C₄)烷基;

(k)-CO₂H;

(l)-CN;

25

(m)-CONHOR;

(n)-SO₂NHR;

(o)-NH₂;

(p)C₁-C₄烷基氨基;

(q)C₁-C₄二烷基氨基;

(r)-NH₂SO₂R;

5 (s)-NO₂;

(t)-芳基; 或

(u)-OH;

R⁵和R⁶独立地是C₁-C₈烷基或一起形成C₃-C₁₀碳环;

R⁷和R⁸独立地是

10 (a)苯基;

(b)C₃-C₁₀碳环, 饱和或不饱和;

(c)含有多达两个选自-O-、-N-和-S-的杂原子的C₃-C₁₀杂环;

(d)H;

(e)C₁-C₆烷基; 或

15 (f)与R⁵或R⁶形成3~8元含氮的环;

R⁷和R⁸或者是直链或者是环的形式, 可以任选被多达三个独立地选自C₁-C₆烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的取代基取代;

通过R⁷和R⁸形成的环可以任选地稠合到苯环上;

e是0, 1或2;

20 m是1, 2或3;

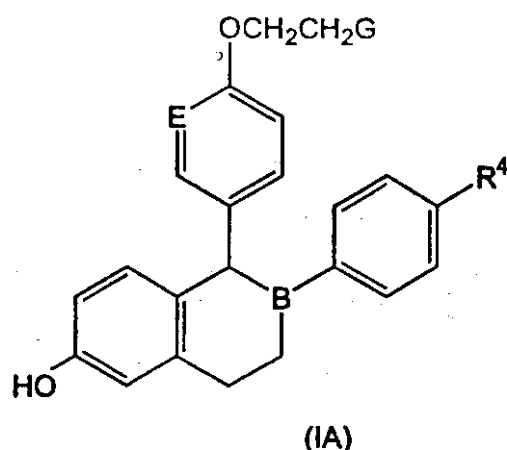
n是0, 1或2;

p是0, 1, 2或3;

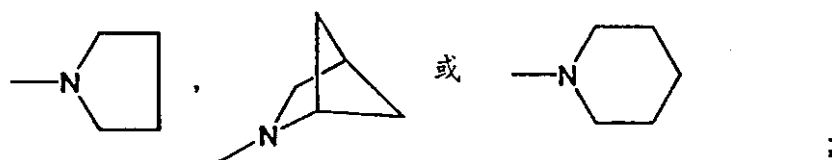
q是0, 1, 2或3;

25 及其光学和几何异构体, 以及其无毒的药学上可接受的酸加成盐、N-氧化物、酯、季铵盐和前药。

在美国专利5,552,412中还公开了另一种优选的化合物, 其可用本文下面的式(IA)所示的化学式来描述:



其中G是



R^4 是H、OH、F或Cl；B和E独立地选自CH和N；和其光学和几何异构体，以及其无毒的药学上可接受的酸加成盐、N-氧化物、酯、季铵盐及其前药。

5 用于本发明方法和药盒中的特别优选的化合物是：

顺-6-(4-氟-苯基)-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇；

(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇；

顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇；

10 顺-1-[6'-吡咯烷乙氧基-3'-吡啶基]-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢萘；

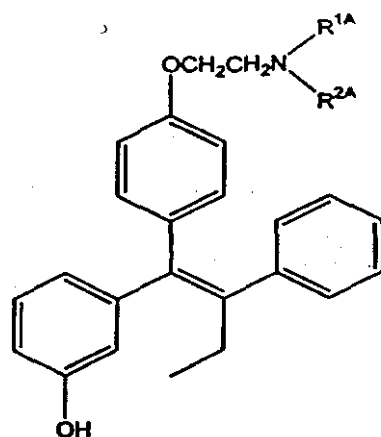
1-(4'-吡咯烷乙氧基苯基)-2-(4"-氟苯基)-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉；

顺-6-(4-羟基苯基)-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇；

1-(4'-吡咯烷乙氧基苯基)-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉；及其药学上可接受的盐。特别优选的(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇的盐是D-酒石酸盐。

15

其他优选的雌激素激动剂/拮抗剂公开在美国专利5,047,431中。这些化合物由本文下面的下式(II)所代表的化学式来描述：



(II)

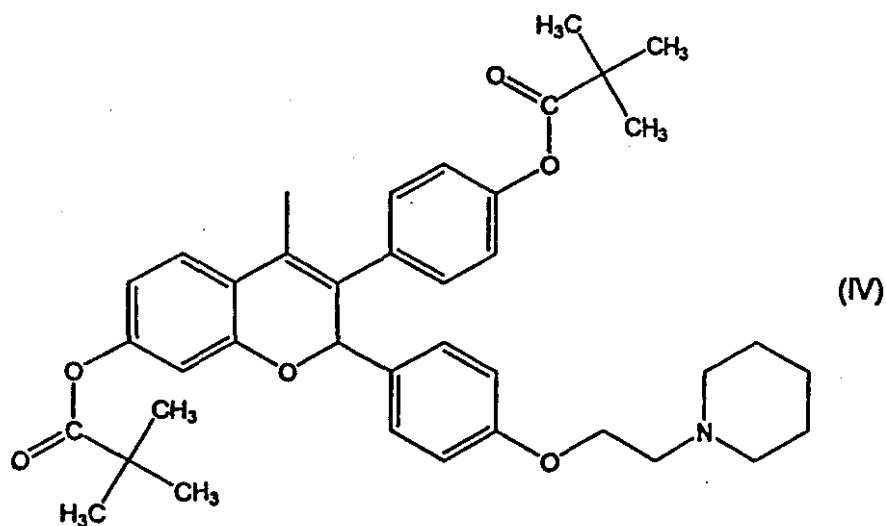
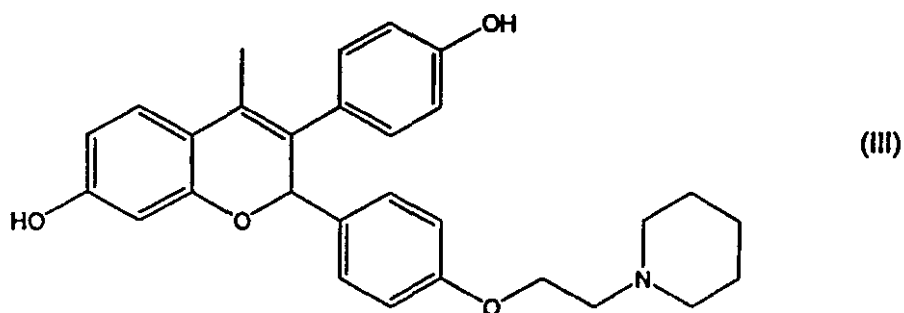
其中：

R^{1A} 和 R^{2A} 可以相同或不同，可以是H、甲基、乙基或者苄基；及其光学和几何异构体；其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐和前药。优选的式II化合物是droloxifene。

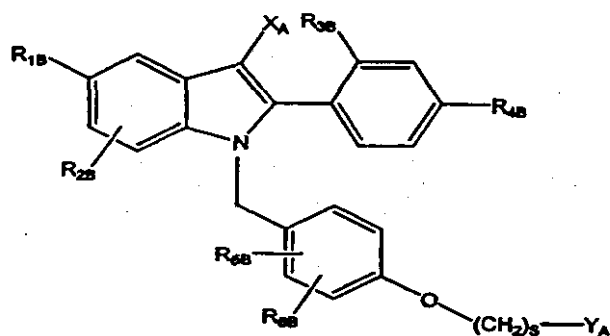
- 5 可用于本文所述的方法和药盒中的另外的雌激素激动剂/拮抗剂是他莫昔芬：(2-[4-(1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺，(Z)-2-羟基-1,2,3-丙三羧酸盐(1:1))及其他公开在美国专利4,536,516中的化合物；4-羟基他莫昔芬(即其中2-苯基部分在4位上具有羟基的他莫昔芬)及其他公开在美国专利4,623,660中的化合物；raloxifene：([6-羟基-2-(4-羟基苯基)苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮，盐酸盐)及其他公开在美国专利
- 10 4,418,068；5,393,763；5,457,117；5,478,847和5,641,790中的化合物；托瑞米芬：(2-[4-(4-氯-1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺，(Z)-2-羟基-1,2,3-丙三羧酸酯(1:1))及其他公开在美国专利4,696,949和4,996,225中的化合物；苯并二氢吡喃：1-[2-[[4-(甲氧基-2,2-二甲基-3-苯基-苯并二氢吡喃-4-基)苯氧基]-乙基]-吡咯烷及其他公开在美国专利3,822,287中的化合物；
- 15 idoxifene：1-[[4-[[1-(4-碘苯基)-2-苯基-1-丁烯基]苯氧基]乙基]吡咯烷及其他公开在美国专利4,839,155中的化合物；6-(4-羟基-苯基)-5-[4-(2-哌啶哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-萘-2-醇及其他公开在美国专利5,484,795中的化合物；及{4-[2-(2-氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-乙氧基]-苯基}-[6-羟基-2-(4-羟基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮及其他公开在出版的国际专利申请WO 95/10513中的
- 20 化合物。其他优选的化合物包括GW 5638和GW 7604。GW 5638和GW 7604

的合成描述在Willson等人, J. Med. Chem., 1994; 37:1550-1552中。

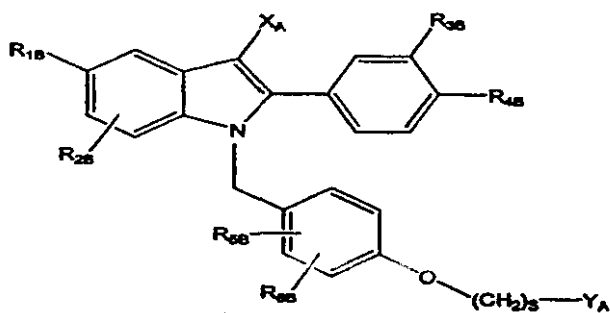
更优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括EM-652(以本文的式(III)所示的化学式来表示)和EM-800(以本文的式(IV)所示的化学式来表示)。EM-652和EM-800的合成及其不同的对映异构体的活性见Gauthier等人, J. Med. Chem. 1997; 40:2117-2122。



更优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括TSE-424及其他公开在美国专利 5,998,402、5,985,910、5,780,497、5,880,137和欧洲专利申请EP 0802183 A1 中的化合物, 包括用本文的式V和VI所示的化学式描述的化合物:



(V)



(VI)

其中:

R_{1B} 选自H、OH或 C_1-C_{12} 酯(直链或支链)或其 C_1-C_{12} (直链或支链或环状的)烷基醚,或卤素;或 C_1-C_4 卤代的醚包括三氟甲基醚和三氟甲基醚。

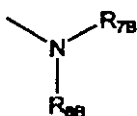
5 R_{2B} 、 R_{3B} 、 R_{4B} 、 R_{5B} 和 R_{6B} 独立地选自H、OH或 C_1-C_{12} 酯(直链或支链)或其 C_1-C_{12} 烷基醚(直链或支链或环状的)、卤素、或 C_1-C_4 卤代的醚包括三氟甲基醚和三氟甲基醚、氰基、 C_1-C_6 烷基(直链或支链)或三氟甲基;

X_A 选自H、 C_1-C_6 烷基、氰基、硝基、三氟甲基和卤素;

s是2或3;

10 Y_A 选自:

a)部分:



其中 R_{7B} 和 R_{8B} 独立地选自H, C_1-C_6 烷基,或任选被CN、 C_1-C_6 烷基(直链

或支链)、 C_1 - C_6 烷氧基(直链或支链)、卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 取代的苯基;

b)含有多达两个选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})-$ 、 $-N=$ 和 $-S(O)_u-$ 的杂原子的五元饱和的、不饱和的或部分不饱和的杂环,其中 u 是0~2的整数,任选被1~3个独立地选自氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1 - C_4 烷氧基、三卤代甲氧基、 C_1 - C_4 酰氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR_{1B}$ 、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_4 烷基氨基、二(C_1 - C_4)烷基氨基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$ 和任选被1~3个(C_1 - C_4)烷基取代的苯基的取代基取代;

c)含有多达两个选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})-$ 、 $-N=$ 和 $-S(O)_u-$ 的杂原子的六元饱和的、不饱和的或部分不饱和的杂环,其中 u 是0~2的整数,任选被1~3个独立地选自氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1 - C_4 烷氧基、三卤代甲氧基、 C_1 - C_4 酰氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR_{1B}$ 、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_4 烷基氨基、二(C_1 - C_4)烷基氨基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$ 和任选被1~3个(C_1 - C_4)烷基取代的苯基的取代基取代;

d)含有多达两个选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})-$ 、 $-N=$ 和 $-S(O)_u-$ 的杂原子的七元饱和的、不饱和的或部分不饱和的杂环,其中 u 是0~2的整数,任选被1~3个独立地选自氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1 - C_4 烷氧基、三卤代甲氧基、 C_1 - C_4 酰氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR_{1B}$ 、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_4 烷基氨基、二(C_1 - C_4)烷基氨基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$ 和任选被1~3个(C_1 - C_4)烷基取代的苯基的取代基取代;或

e)含有6-12个碳原子的桥接或稠合的且含有多达两个选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})-$ 和 $-S(O)_u-$ 的杂原子的二环杂环,其中 u 是0~2的整数,任选被1~3个独立地选自氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1 - C_4 烷氧基、三卤代甲氧基、 C_1 - C_4 酰氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR_{1B}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N=$ 、 C_1 - C_4 烷基氨基、二(C_1 - C_4)烷基氨基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$ 和任选被1~3个(C_1 - C_4)烷基取代的苯基的取代基取代;及其光学和几何异构体;以及其无毒的药学上可接受的酸加成盐、N-氧化物、酯、季铵盐和前药。

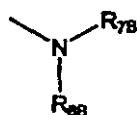
优选的化合物是具有上述通式结构V或VI的那些化合物,其中:

R_{1B} 选自H、OH或 C_1-C_{12} 酯或其烷基醚，及卤素；

R_{2B} 、 R_{3B} 、 R_{4B} 、 R_{5B} 和 R_{6B} 独立地选自H、OH或 C_1-C_{12} 酯或其烷基醚、卤素、氰基、 C_1-C_6 烷基或三卤代甲基，优选三氟甲基，条件是当 R_{1B} 是H时， R_{2B} 不是OH；

5 X_A 选自H、 C_1-C_6 烷基、氰基、硝基、三氟甲基和卤素；

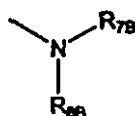
Y_A 是部分：



R_{7B} 和 R_{8B} 独立地选自H、 C_1-C_6 烷基，或通过 $-(CH_2)_w-$ （其中w是2~6的整数）结合成环，该环任选被多达三个选自氢、羟基、卤素、 C_1-C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1-C_4 烷氧基、三卤代甲氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷亚磺酰基、 C_1-C_4 烷磺酰基、羟基(C_1-C_4)烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NH_2$ 、 C_1-C_4 烷氨基、 C_1-C_4 二烷氨基、 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)和 $-NO_2$ 的取代基取代；及其光学和几何异构体；以及其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐和前药。

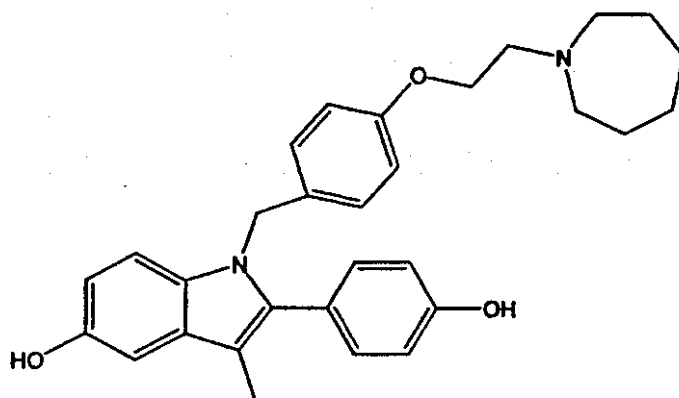
15 上述由 R_{7B} 和 R_{8B} 连接所形成的环可以包括，但是不限于氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、六亚甲基胺或七亚甲基胺环。

上述结构式V和VI的优选化合物是那些化合物，其中的 R_{1B} 是OH； $R_{2B} \sim R_{6B}$ 定义如上； X_A 选自Cl、 NO_2 、CN、 CF_3 或 CH_3 ； Y_A 是下列部分：



20 且 R_{7B} 和 R_{8B} 与 $-(CH_2)_t-$ （其中t是4~6的整数）一起链接成环，该环任选被多达三个选自氢、羟基、卤素、 C_1-C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1-C_4 烷氧基、三卤代甲氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷亚磺酰基、 C_1-C_4 烷磺酰基、羟基(C_1-C_4)烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NH_2$ 、 C_1-C_4 烷氨基、二(C_1-C_4)烷氨基、 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $-NO_2$ 的取代基取代；及其光学和几何异构体；以及其药学上可接受的盐、N-氧化物、酯、季铵盐和前药。

另一个优选的化合物是TSE-424, 如本文下面的式(Va)所示的化学式所述:



(Va)

措辞“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的阳离子的盐。措词“药学上可接受的阳离子的盐”包括但不限于例如碱金属(如钠和钾)盐, 碱土金属(如钙和镁)盐, 铝盐, 铵盐, 及与有机胺如苯乍生(N,N'-二苄基乙二胺)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲葡萄糖胺)、苄乙胺(N-苄基苄乙胺)、二乙胺、哌嗪、氨基丁三醇(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)和普鲁卡因的盐。措词“药学上可接受的酸加成盐”是指包括但不局限于这样的盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、乙酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐(mesylate)和对-甲苯磺酸盐(tosylate)。

本发明的雌激素激动剂/拮抗剂的药学上可接受的酸加成盐可以由化合物本身形成, 或由其任何酯形成, 并且包括药物化学中常用的药学上可接受的盐。例如, 可以与无机或有机酸如盐酸, 酒石酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 磺酸包括萘磺酸、甲磺酸和甲苯磺酸, 硫酸, 硝酸, 磷酸, 酒石酸, 焦硫酸, 偏磷酸, 琥珀酸, 甲酸, 邻苯二甲酸和乳酸等成盐, 最优选与盐酸、柠檬酸、苯甲酸、马来酸、乙酸或丙酸成盐。

碱性化合物的盐可以由化合物与适当的酸反应形成。该盐通常在中等温度下以高收率形成, 常常通过从作为合成最后一步的适当的酸性洗涤中分离化合物来制备。将成盐的酸溶解于适当的有机溶剂或含水的有机溶剂例如链烷醇、酮或酯中。另一方面, 如果希望本发明的化合物为游离碱的

形式，其可以从碱性的最后洗涤步骤中分离出来。用于制备盐酸盐的优选的技术是将游离碱溶解在适当的溶剂中，在向其中鼓入氯化氢气体之前充分地用分子筛干燥该溶液。优选的(-)-顺-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇的盐是D-(-)酒石酸盐(参见美国专利 5,948,809)。还将认识到的是，可以施用无定形的雌激素激动剂/拮抗剂。

本领域普通技术人员将认识到，本发明的某些雌激素激动剂/拮抗剂将含有一个或多个原子，其可以是特定的立体化学、互变异构或几何构型，产生立体异构体、互变体和构形异构体。所有这些互变体和异构体及其混合物均包括在本发明中。还包括本发明化合物的水合物和溶剂化物。

10 本发明还包括同位素标记的雌激素激动剂/拮抗剂，其在结构上与上面公开的那些相同，但是实际上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于在天然中常见的原子质量或质量数的原子所替代。可以混到本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有
15 上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明化合物、其前药以及所述化合物和所述前药的药学上可接受的盐均在本发明的范围之内。某些同位素标记的本发明的化合物，例如其中混入放射性的同位素 ^3H 和 ^{14}C 等的化合物，可用于药物和/或基底组织分布试验。特别优选氚即 ^3H 和碳-14即 ^{14}C 同位素，因为它们容易制备和检测。此外，用重同位素例如重氢即 ^2H 替换，
20 可以提供某些治疗益处，产生较大的代谢稳定性，例如增加体内半衰期或降低所需的剂量，因而，在一些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明的化合物及其前药一般可以通过实施已知的或标准的方法用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

本领域普通技术人员应当认识到，具有易接近的羟基的生理活性化合物
25 物可以以药学上可接受的酯的形式施用。本发明的化合物可以以在羟基上成酯的方式有效地施用。通过适当地选择酯基，可以调节化合物作用的速度或持续时间。

当本发明化合物含有酯时，某些酯基是优选的。包括式I、IA、II、III、IV、V、Va或VI化合物的雌激素激动剂/拮抗剂在不同的位置上可以包含本
30 文上述定义的酯基，其中这些基团表示为 $-\text{COOR}^9$ ， R^9 是 C_1 - C_{14} 烷基、 C_1 - C_3 氟代烷基、 C_1 - C_3 氯代烷基、 C_5 - C_7 环烷基、苯基或独立地被 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4

烷氧基、羟基、硝基、氯、氟或三(氯或氟)甲基单或双取代的苯基。

这里使用的术语“有效量”是指能够治疗所述疾病的化合物的量。当然，本发明的化合物的具体给药剂量取决于病例的具体情况，包括例如所施用的化合物、给药途径以及要治疗疾病的严重程度。

- 5 本发明化合物给患者施用的剂量变化相当广，应当服从主治医师的意见。应该注意到，当以盐例如月桂酸盐形式施用，可能需要调节化合物的剂量，因为其成盐部分具有可观的分子量。

- 10 下列剂量用于平均体重为大约65千克~大约70千克的患者。基于患者的病历，熟练的医师将能够容易决定体重超出65千克~70千克范围的患者所需要的剂量。这里以及在所附权利要求中所述的所有剂量均为游离碱形式的雌激素激动剂/拮抗剂的日剂量。对于游离碱的其他形式例如盐或水合物的剂量的计算，可以通过所涉及物质的简单分子量比很容易地完成。

- 15 雌激素激动剂/拮抗剂的有效施用量的一般范围为大约0.001毫克/天~大约200毫克/天。优选的施用量范围为大约0.010毫克/天~大约100毫克/天。当然，实际上常常在每天的不同时刻分批施用日剂量的化合物。然而，在任何给定的情况下，所施用的化合物的量取决于这样的因素，如特定雌激素激动剂/拮抗剂的效力、化合物的溶解度、所使用的制剂以及给药途径。

- 20 配制的方法在本领域是熟知的，并且公开在例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alphonso R. Genaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition(1995)中。用于本发明的药物组合物可以是无菌的、非致热的液体溶液或悬浮液，包衣胶囊剂，栓剂，冻干的粉剂，经皮肤的片或本领域的其他已知形式。

- 25 胶囊剂是通过将化合物与适当的稀释剂混合，然后在胶囊剂中装入适量的混合物来制备的。通常的稀释剂包括惰性粉状物质，例如许多不同种类的淀粉，粉状的纤维素，特别是结晶和微晶纤维素，糖如果糖、甘露糖醇和蔗糖，成粒的面粉以及类似的可食用的粉末。

- 30 片剂通过直接压缩、通过湿润造粒或通过干法造粒来制备。其制剂通常混有稀释剂、粘合剂、滑润剂和崩解剂以及本发明的化合物。典型的稀释剂包括例如各种类型的淀粉、乳糖、甘露糖醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐例如氯化钠和粉状的糖。也可以施用粉状的纤维素衍生物。典型的片剂粘合剂是这样的物质，例如淀粉、明胶和糖如乳糖、果糖和葡萄

糖等。天然的和合成的树胶也是合宜的，包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素和聚乙烯基吡咯烷等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可以用作粘合剂。

在片剂配制中，为了防止片剂和冲头粘在模子中，滑润剂也许是必需的。滑润剂选自这样的光滑固体，如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸以及氢化植物油。

片剂崩解剂是当片剂变湿时促进片剂分解释放化合物的物质。它们包括淀粉、粘土、纤维素、褐藻酸和树胶，更具体地包括玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木质纤维素、粉状的天然的海绵状物、阳离子交换树脂、藻酸、瓜尔胶、桔浆和羧甲基纤维素，例如还可以使用十二烷基硫酸钠。

片剂常常用作为增味剂和密封剂的糖包衣，或用成膜保护剂来包衣以改变片剂的溶解特性。本发明的化合物还可以通过在配制中使用大量愉快味道的物质例如甘露糖醇配制成咀嚼片，这在本领域中现在已经被很好地确立了。

当希望以栓剂施用化合物时，可以使用典型的栓剂主剂。可可油是传统的栓剂主剂，其可以通过添加蜡以稍微地增加其熔点进行改性。特别是包括不同分子量聚乙二醇的可与水混溶的栓剂主剂已被广泛使用。

通过适当的配制可以延迟或延长化合物的作用。例如，可以制备可缓慢溶解的化合物的药丸，并且掺入到片剂或胶囊剂中。该技术还可以包括制备几种不同溶解速度的药丸并用药丸的混合物充填胶囊剂。片剂或胶囊可以涂有在一段可预测的时间内抗溶解的膜。局部制剂可以如此设计，以使化合物的经皮吸收延迟和/或延长。甚至肠胃外的制剂也可以制成长效的，通过将化合物溶解或悬浮在含油的或乳化的载体中，使其缓慢地分散在血清中。

术语“前药”是指在体内转化成本发明化合物的化合物。该转化可以通过不同的机理例如经过在血中水解而发生。有关前药用途的讨论见T. Higuchi和W. Stella提供的“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Vol. 14 of Symposium Series, 及Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

例如，如果本发明的化合物含有羧酸官能团，前药可以包括下列基团替换酸基中的氢原子而形成的酯，所述基团的实例包括(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)

烷酰氧基甲基、具有4~9个碳原子的1-(烷酰氧基)乙基、具有5~10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、具有3~6个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有4~7个碳原子的1-(烷氧基羰基氧基)乙基、含有5~8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3~9个碳原子的N-(烷氧羰基)氨基、具有4~10个碳原子的1-(N-(烷氧羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸内酯基、 γ -丁内酯-4-基、N,N-二(C₁-C₂)烷氨基(C₂-C₃)烷基(例如二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基和哌啶子基-、吡咯烷基-或吗啉(C₂-C₃)基。

类似地，如果本发明的化合物包括醇官能团，则前药可以由下列基团替换醇基中的氢原子而形成，这些基团是(C₁-C₆)烷酰氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基氨基、琥珀酰基、(C₁-C₆)烷酰基、 α -氨基(C₁-C₄)烷酰基、芳酰基和 α -氨酰基或 α -氨酰基- α -氨酰基(其中每个 α -氨酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸)、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或葡基(由除去半缩醛式的碳水化合物的羟基而产生的基团)。

如果本发明的化合物包括胺官能团，则前药可以用下列基团替换胺基中的氢原子而形成，这些基团为R^x-羰基，R^xO-羰基，NR^xR^{x1}-羰基(其中R^x和R^{x1}各自独立地是(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)环烷基、苄基，或者R^x-羰基是天然的 α -氨酰基或天然的 α -氨酰基-天然的 α -氨酰基)，-C(OH)C(O)OY^x(其中Y^x是H、(C₁-C₆)烷基或苄基)，-C(OY^{x0})Y^{x1}(其中Y^{x0}是(C₁-C₄)烷基以及Y^{x1}是(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₄)烷基，或者N-一或N,N-二(C₁-C₆)烷氨基烷基)，-C(Y^{x2})Y^{x3}(其中Y^{x2}是H或甲基，而Y^{x3}为N-一或二N,N-二(C₁-C₆)烷氨基、吗啉基、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基)。

有利的是，本发明还提供用于治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或预防认知功能退化的药盒。该药盒包括：a)包括本文所述的雌激素激动剂/拮抗剂的药物组合物；以及 b)描述使用药物组合物治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或预防认知功能退化的方法的说明书。

本申请中使用的“药盒”包括含有药物组合物的容器，还可以包括分开的容器例如分开的瓶子或分开的箔包。容器可以是本领域已知的任何常

用形状或形式的容器，其由药学上可接受的物质制成，例如纸或薄纸板盒、玻璃或塑料瓶或罐、可再密封的袋子(如盛装“再装填”的药片以放入不同的容器中)，或具有单一剂量并根据治疗时间表从包装中压出的泡罩包装。

- 所使用的容器可以依所包括的正确剂型来确定，例如常用薄纸板盒一般不用来盛装液体悬浮液。可行的是一个以上的容器可以一起用于单个包装中以销售单个剂型。例如，可以将片剂装在瓶子中，接着再将瓶子装在盒子中。

- 这样的药盒的例子是所谓的泡罩包装。泡罩包装在包装工业中是熟知的，正被广泛地用于药物单位剂型(片剂、胶囊等)的包装。泡罩包装一般由一片相对硬质的材料组成，该材料用优选是透明的塑料箔覆盖。在包装过程中，在塑料箔中形成凹穴。该凹穴具有单个的被包装的片剂或胶囊剂的尺寸和形状，或者可以具有容纳多个被包装的片剂和/或胶囊的尺寸和形状。然后，将片剂或胶囊相应地放置在凹穴中，在箔的面上对着塑料箔密封这片相对强直的材料，箔与其中形成凹穴的方向相对。结果，依照要求片剂或胶囊剂被单个密封或一起密封在塑料箔和片之间的凹穴中。优选的片的强度是如此以至通过用手加压在凹穴上可以从泡罩包装中取出片剂或胶囊，由此在片中凹穴的放置形成一开口。然后通过所述的开口取出片剂或胶囊。

- 可能希望提供一种书写的记忆辅助工具，其中该书写的记忆辅助工具为包含医师、药剂师或患者消息和/或说明的一类记忆辅助工具，例如为紧邻片剂或胶囊的数字，其中该数字对应于所应摄取片剂或胶囊剂的服药天数，或者含有相同类型信息的卡片。这种记忆辅助工具的另一个例子是打印在卡片上的日历，例如“第一周，星期一、星期二...”等，第二周，星期一、星期二...”等。记忆辅助工具的其他变化将很容易看出。“日剂量”可以是在给定日中服用的单个片剂或胶囊或者多个片剂或胶囊。

- 该药盒的另一个特定的实施方案是设计成一次一个地分配每天剂量的分配器。优选该分配器装有记忆辅助工具，以便更容易遵守服法。这种记忆辅助工具的一个例子是机械计数器，其指示已经分配的每天剂量的数目。这种记忆辅助工具的另一个例子是连接了液晶显示装置或听觉信号提醒器的电池供电的微芯片存储器，例如读出最后日剂量服用的日期和/或提醒什么时候服用下一个剂量。

除了这里所述的雌激素激动剂/拮抗剂之外，本发明的药盒和方法还可以包括一个或多个可用于治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或者预防认知功能退化的其他药学生物活性化合物。优选该任何其他的化合物是雌激素激动剂/拮抗剂，或者可用于治疗抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或预防认知功能退化的其它化合物。

用于治疗抑郁症并且并且可以与本发明方法和药盒中的雌激素激动剂/拮抗剂一同使用的化合物包括选择性的血清素再摄取抑制剂(SSRIs)，例如西酞普兰(Celexa[®])、帕罗西丁(Paxil[®])、费洛可汀(Prozac[®])和舍曲林盐酸盐(Zoloft[®])；三环化合物，例如amitriptyline(Elvanil[®])、奋乃静(Etrafon[®])、利眠宁和阿米替林(Limbitrol[®])、去郁敏(Norpramin[®])、多塞平(Sinequan[®])、曲米帕明(Surmontil[®])和普罗替林(Vivactil[®])；单胺氧化酶抑制剂例如苯乙肼(Nardil[®])和反苯环丙胺(Parnate[®])；及其他可用于治疗抑郁症的化合物，例如venlafaxine(Effexor[®])、mirtazapine(Remeron[®])、nefazodone(Serzone[®])和丁氨苯丙酮(Wellbutrin[®])。

用于治疗焦虑并且可以与本发明的方法和药盒的雌激素激动剂/拮抗剂组合使用的化合物包括苯并二氮革，例如氯羟去甲安定(Afivan[®])、利眠宁(Librium[®])、利眠宁和阿米替林(Limbitrol[®])、氯氮䓬(Tranxene[®])、安定(Valium[®])和阿普唑仑(Xanax[®])。其他可组合使用的抗焦虑剂包括羟嗪(Atarax[®])、丁螺环酮(BuSpar[®])、venlafaxin(Effexor[®])、甲基苯巴比妥(Mebaral[®])、眠尔通[®]、paroxetine(Paxil[®])、多塞平(Sinequan[®])、奋乃静和阿米替林(Triavil[®])和羟嗪(Vistaril[®])。还打算与本发明的雌激素激动剂/拮抗剂组合使用的是pagoclone、N-[[3-氟-4-(2-丙氨基乙氧基)]苯基]-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酰胺，或者其他γ-氨基丁酸(GABA)配体，特别是GABAa激动剂。

用于治疗恐慌发作并且可与本发明的方法和药盒中的雌激素激动剂/拮抗剂组合使用的化合物包括氯硝西泮(Klonopin[®])、帕罗西丁(Paxil[®])、阿普唑仑(Xanax[®])和舍曲林盐酸盐(Zoloft[®])。

还可以与本发明的雌激素激动剂/拮抗剂组合使用的化合物包括可用于治疗阿耳茨海默氏病的化合物，例如donepezil盐酸盐(Aricept[®])和他克林盐酸盐(Cognex[®])。

还可以与本发明的雌激素激动剂/拮抗剂组合使用的化合物包括可用于治疗精神分裂症的化合物，例如 ziprasidone(Geodon[®]) 或者 olanzapine (Zyprexa[®])。

上述的商品可以是活性化合物的特定的盐或者前药。例如，Zolof[®]是活性化合物舍曲林的盐酸盐。这意味着本发明包括活性化合物的盐和前药。因此，当使用商品名(例如舍曲林)或者商标(例如Zolof[®])时，是指活性化合物或者其药学上可接受的盐或前药。

在本发明方法和药盒的结合方面，雌激素激动剂/拮抗剂和任何其他的化合物可以以相同的剂型或者独立的剂型给药。剂型可以相同(例如均为片剂)或者不同。同样，化合物可以同时或者在不同的时间给药。所有变化均包括在本发明的方法和药盒中。

下面提供的实验是用来说明本发明的具体实施方案的，而不是以任何方式来限制说明书和权利要求书。

本文所引用的所有文件包括专利和专利申请均引入本文作为参考。

实验

对于患有或者具有抑郁症、邻近更年期抑郁症、精神分裂症、焦虑、恐慌发作、过食症、社会恐惧症或者认知功能退化危险的病人的诊断和评价在本领域中是众所周知的。下面引用和概述的是一些常用的诊断、评定和测定这些疾病发展的规程。

认知功能

为了测定认知功能，可以利用标准化的神经心理学评价方法，用已确立的非临床人群的正常值，在初始以及12和24个月时实施客观测试。可使用的认知评定方法包括修改的小型精神状态考试(3MS)、逻辑记忆和跟踪测试(Trail making Test, TMT)。

抑郁症和邻近更年期抑郁症

抑郁症可以用流行病学研究中心抑郁症指标(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)的简易格式(CESD-10)进行评定。

测定

初始	流行病学研究中心抑郁症指标, 简易格式(CESD-10)修改的小型精神状态考试(3MS) 来自 Wechsler 的记忆指标-修订(WMS-R)的逻辑记忆I和II 跟踪测试部分A & B
12个月	流行病学研究中心抑郁症指标, 简易格式(CESD-10)修改的小型精神状态考试(3MS) 逻辑记忆I和II。 跟踪测试部分A & B
24个月	流行病学研究中心抑郁症指标, 简易格式(CESD-10)修改的小型精神状态考试(3MS) 逻辑记忆I和II 跟踪测试部分A & B

CESD-10

这是用于年长成人抑郁心情症状的10-项目筛选调查表。它源自于抑郁症指标的流行病学研究中心(CES-D)的未删节的(20-项目)版本。与CESD类似, CESD-10证明在相对健康的年长成人中具有良好的可靠性和有效性, 并且当与未删节的20-项目版本相比时具有良好的预测准确度($\kappa=0.97$)。CESD-10中的得分范围可以为0-30。在一个大的筛选样品($N=1542$)中, 平均得分是4.7(95% CI: 4.5-5.0)。10或者更大的截止得分, 使得假阳性减到最少并且含有仅仅一个假阴性(Andresen等人, 1994)。

小型精神状态考试(MMSE)

这是11-项目(30分)简短的认知状态的筛选指标。得分低于24分通常被公认反映显著的认知缺陷(Folstein等人, 1975)。尽管这种考试对认知行为方面较小的改变不敏感, 但它提供有用的总的认知功能的基准并且可以确定在认知行为方面显著的变化, 这种改变可能预示患者已经发生了新的医学或者神经精神病学疾病。MMSE得分 ≥ 26 分是使特异性最大化的保守性的包涵准则(即包涵那些在初始时没有认知缺陷的患者)。

修改的小型精神状态考试(3MS)

这是MMSE的修订版,包括四个额外的项目(出生日和出生地、语言流畅性、相似性、及话语的延迟回忆),以抽查较宽范围的认知能力,并将得分范围从30延伸至100,以在患者中提供更细微的差别,以及标准得测验和

5 打分方法(Teng and Chui, 1987)。作出这些修改的目的是为了提高MMSE的可靠性和有效性;近期出版物支持3MS在精神测定方面优于MMSE(Teng et al, 1990; Lamarre & Patten, 1991; Grace et al, 1996; Bravo & Hebert, 1997a; McDowell et al, 1997)。在非痴呆的年龄范围为65-69岁的老年人群(N = 2098)中,平均分数和标准偏差(sd)是90.9(7.6)(Bravo & Hebert, 1997b)。

10 来自预期的流行病学研究的经验数据表明了临床上可认为是显著的非痴呆人口中3MS分数变化的量级。在心血管健康研究中,认为3MS分数在3年内下降5分或者更大代表临床上的显著变化(Kuller et al, 1998)。在加拿大的健康和衰老的研究中,认为在5年中下降10分(大约样本3MS分数的1个标准偏差)是有临床意义的,并且与痴呆和制度化的差别率相关(Maxwell et al,

15 1999)。

逻辑记忆I和II(Wechsler记忆指标-修订)

LM I和LM II是言语记忆的标准测验,其检验回忆两个口头陈述的故事中概念的能力(Wechsler, 1987)。LM I是即时回忆的评定。LM II测量延迟回

20 忆方面的行为。基于WMS-R的标准化样品,LM I和LM II按年龄组的平均分数(标准偏差)基准是: 年龄55~64: LM I=22.5(6.3), LM II=18.1(6.0); 年龄65-69: LM I=22.0(7.4), LM II=16.8(8.1); 年龄70~74: LM I=20.9(7.3), LM II=14.7(9.2)(Wechsler, 1987)。在社区居住的平均年龄为79岁(N= 234)的认知未受损伤的口中,LM I的平均分数(标准偏差)是21.3(6.1),LM II的平均分

25 数(标准偏差)是15.3(7.6)。对于那些具有轻微认知缺陷(MCI; N=76)的人来说,LM I的平均分数是12.7(5.2),LM II的平均分数是4.2(5.2)(Petersen et al, 1999)。

跟踪测试部分A & B

30 该测试是精神运动的速度与机能以及注意力、集中力、排序和心理适应性的一种评定。得分由完成所需要的时间来测定(最大= 30秒)。在年龄范

围为60~69岁(N=61)的非痴呆人口中，跟踪A的平均值(标准偏差)是35.8秒(11.9)，跟踪B的平均值(标准偏差)是81.2秒(38.5)(Spreen & Strauss, 1998)。

参考文献

- Andresen, et al. (1994). Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES-D. American Journal of Preventive
5 Medicine, 10:77-84.
- Bravo, G. & Hebert, R. (1997a). Reliability of the Modified Mini Mental State Examination in the context of a two-phase community prevalence study. Neuroepidemiology, 16:141-148.
- 10 Bravo, G. & Hebert, R. (1997b). Age-and education-specific reference values for the Mini-mental and Modified Mini-mental State Examinations derived from a nondemented elderly population. International Journal of Geriatric Psychiatry, 12: 1008-1018.
- 15 Folstein, M., et al. (1975). "Mini-Mental State:" a practical method for grading the cognitive state of patients for the Clinician. Journal of Psychiatric Research, 12: 189-198.
- 20 Grace, J., Nadler, J., White, D., et al. (1996). Folstein vs. Modified Mini-Mental State Examination in geriatric stroke: stability, validity, and screening utility. Archives of Neurology, 52:477-484.
- Kuller, L., Shemanski, L., Manolio, T., et al. (1998). Relationship between
25 ApoE, MRI findings, and cognitive function in the Cardiovascular Health Study. Stroke, 29: 388-398.
- Lamarre, C. and Patten, S. (1991). Evaluation of the Modified Mini Mental State Examination in a general psychiatric population. Canadian Journal of
30 Psychiatry, 36: 507-511.

Maxwell, C., Hogan, D. and Ebly, E. (1999). Calcium-channel blockers and cognitive function in elderly people: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Canadian Medical Association Journal*, 161: 501-506.

5 McDowell, I., Kdstansson, B., Hill, G., and Hebert, R. (1997). Community screening for dementia: The Mini Mental State Exam (MMSE) and the Modified Mini Mental State Exam (3MS) compared. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50: 377-383.

10 Mitrushina, M. & Satz, P. (1991). Reliability and validity of the MMSE in neurologically intact elderly. *Journal of Clinical Psychology*, 47: 537-543.

Petersen, R., et al. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56: 303-308.

15 Spreen, R. & Strauss, E. (1998). A compendium of neuropsychological tests (2nd Ed.), pp. 533-547. New York: Oxford University Press.

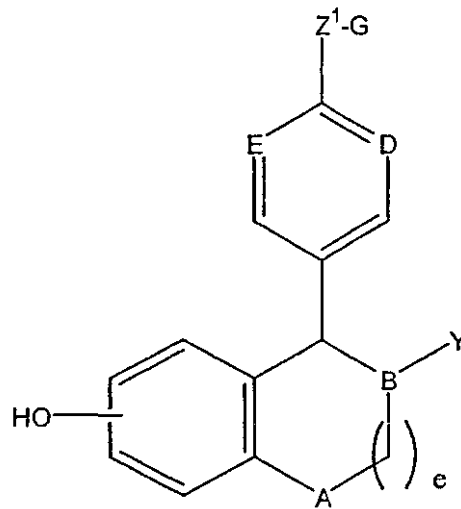
Teng, E. & Chui, H. (1987). The modified mini-mental state (3MS)
20 examination. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48: 314-318.

Teng, E., Chui, H., and Gong, H. (1990). Comparisons between the Mini Mental Status Exam (MMSE) and its modified version-the 3MS test. In K. Hasegawa and A. Homma (Eds.): *Psychogeriatrics: Biomedical and Social*
25 *Advances. Selected Proceedings of the Fourth International Psychogeriatric Association, September 5-8, 1989, Tokyo, Excerpta Medica, Amsterdam, 1990: pp. 189-192.*

Wechsler, D.(1987).Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX:
30 The Psychological Corporation.

Abstract

The present invention provides methods and kits for treating depression, perimenopausal depression, schizophrenia, anxiety, panic attacks, binge eating, social phobia, or preventing deterioration of cognitive function by administering to a patient in need thereof a therapeutically effect amount of an estrogen agonist / antagonist of formula I



Title: Methods and kits for treating depression or preventing deterioration of cognitive function