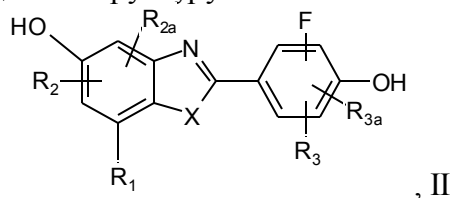


1. Сполука формули (II), що має структуру



де

R₁ означає алкеніл з 2-7 атомів вуглецю, де група алкеніл необов'язково заміщена гідроксилом, -CN, галогеном, трифторалкілом з 1-6 атомів вуглецю, трифторалкокси з 1-6 атомів вуглецю, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ або -N(R₅)COR₆;

R₂ і R_{2a}; кожний незалежно, означають водень, гідроксил, галоген, алкіл з 1-6 атомів вуглецю, алкокси з 1-4 атомів вуглецю, алкеніл з 2-7 атомів вуглецю, алкініл з 2-7 атомів вуглецю, трифторалкіл з 1-6 атомів вуглецю або трифторалкокси з 1-6 атомів вуглецю, де групи алкіл, алкеніл або алкініл необов'язково заміщені гідроксилом, -CN, галогеном, трифторалкілом з 1-6 атомів вуглецю, трифторалкокси з 1-6 атомів вуглецю, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ або N(R₅)COR₆;

R₃ і R_{3a}, кожний незалежно, означають водень, алкіл з 1-6 атомів вуглецю, алкеніл з 2-7 атомів вуглецю, алкініл з 2-7 атомів вуглецю, галоген, алкокси з 1-4 атомів вуглецю, трифторалкіл з 1-6 атомів вуглецю або трифторалкокси з 1-6 атомів вуглецю, де групи алкіл, алкеніл або алкініл необов'язково заміщені гідроксилом, -CN, галогеном, трифторалкілом з 1-6 атомів вуглецю, трифторалкокси з 1-6 атомів вуглецю, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ або -N(R₅)COR₆;

R₅, R₆, кожний незалежно, означають водень, алкіл з 1-6 атомів вуглецю або арил з 6-10 атомів вуглецю;

X означає O, S або NR₇;

R₇ означає водень, алкіл з 1-6 атомів вуглецю, арил з 6-10 атомів вуглецю, -COR₅, -CO₂R₅ або -SO₂R₅;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де X означає O.

3. Сполука за п. 1 або 2, де R₁ означає алкеніл з 2-3 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений гідроксилом, -CN, галогеном, трифторалкілом з 1-6 атомів вуглецю, трифторалкокси з 1-6 атомів вуглецю, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ або -N(R₅)COR₆.

4. Сполука за п. 1, якою є 2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-7-вініл-1,3-бензоксазол-5-ол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 1, якою є 2-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-7-вініл-1,3-бензоксазол-5-ол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 1, якою є 2-(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)-7-вініл-1,3-бензоксазол-5-ол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 1, якою є 4-бром-2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-7-вініл-1,3-бензоксазол-5-ол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 1, якою є 4,6-дибром-2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-7-вініл-1,3-бензоксазол-5-ол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 1, якою є 7-(1-бромвініл)-2-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 1, якою є 7-(1-бромвініл)-2-(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 1, якою є 7-аліл-2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 1, якою є 2-(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)-7-вініл-1,3-бензоксазол-5-ол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за п. 1, якою є 2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-7-(1-фторвініл)-1,3-бензоксазол-5-ол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука, якою є:

a) 2-(5-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)бензол-1,4-діол,
 b) 3-(5-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)бензол-1,2-діол,
 c) 2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 d) 2-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 e) 2-(2-хлор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 f) 2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-6-ол,
 g) 2-(3-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-6-ол,
 h) 2-(6-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)бензол-1,4-діол,
 i) 3-(6-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)бензол-1,2-діол,
 j) 4-(6-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)бензол-1,2-діол,
 k) 2-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-6-ол,
 l) 4-(5-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)бензол-1,3-діол,
 m) 4-(6-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)бензол-1,3-діол,
 n) 6-хлор-2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 o) 6-бром-2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 p) 6-хлор-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 q) 5-хлор-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-6-ол,
 r) 7-бром-2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 s) 7-бром-2-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 t) 7-бром-2-(2,3-дифтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 u) 2-(4-гідроксифеніл)-7-вініл-1,3-бензоксазол-5-ол,
 v) 7-(1,2-диброметил)-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 w) 7-(1-бромвініл)-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 x) 7-етиніл-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 y) 2-(4-гідроксифеніл)-7-пропіл-1,3-бензоксазол-5-ол,
 z) 7-бутил-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 aa) 7-циклопентил-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 bb) етил 5-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-7-карбоксилат,
 cc) 2-(4-гідроксифеніл)-7-феніл-1,3-бензоксазол-5-ол,
 dd) 2-(4-гідроксифеніл)-7-метокси-1,3-бензоксазол-5-ол,
 ee) 7-етил-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 ff) 7-етил-2-(2-етил-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 gg) 5-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-7-карбальдегід,
 hh) 7-(гідроксиметил)-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 ii) 7-(бромметил)-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 jj) [5-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-7-іл]ацетонітрил,
 kk) 7-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол],
 ll) 2-(4-гідроксифеніл)-7-ізопропеніл-1,3-бензоксазол-5-ол,
 mm) 2-(4-гідроксифеніл)-7-ізопропіл-1,3-бензоксазол-5-ол,
 nn) 7-бром-2-(4-гідрокси-3-(трифторметил)феніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 oo) 7-(2-фурил)-2-(4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 pp) 2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-7-(2-фурил)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 qq) 2-(4-гідроксифеніл)-7-тієн-2-іл-1,3-бензоксазол-5-ол,
 rr) 2-(4-гідроксифеніл)-7-(1,3-тіазол-2-іл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 ss) 2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-5-гідрокси-1,3-бензоксазол-7-карбонітрил,
 tt) 4-бром-2-(4-гідроксифеніл)-7-метокси-1,3-бензоксазол-5-ол,
 uu) 4,6-дибром-2-(4-гідроксифеніл)-7-метокси-1,3-бензоксазол-5-ол,
 vv) 7-бром-2-(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)-1,3-бензоксазол-5-ол,
 або ii) фармацевтично прийнятна сіль.

15. Спосіб лікування або інгібування простатиту або інтерстиціального циститу у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

16. Спосіб лікування або інгібування запальної хвороби кишечника, хвороби Крона, виразкового проктиту або коліту у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

17. Спосіб лікування або інгібування гіпертрофії простати, лейоміоми матки, раку молочної залози, внутрішньоматкового раку, синдрому полікістозного яєчника, внутрішньоматкових поліпів, доброякісної хвороби молочної залози, аденоміозу, раку яєчників, меланоми, раку простати, раку товстої кишки, гліоми або астіобластоми у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

18. Спосіб зниження рівнів вмісту холестерину, тригліцеридів, Lp(a) або LDL; інгібування або лікування гіперхолестеринемії, гіперліпідемії, серцево-судинної хвороби, атеросклерозу, гіпертензії, хвороби периферичних судин, рестенозу або вазоспазму, або інгібування ушкодження стінок судин від клітинних випадків, що ведуть до імуноопосередкованого судинного ураження, у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

19. Спосіб поліпшення пізнавальної здатності або нейрозахисту, або лікування або інгібування старечого слабоумства, хвороби Альцгеймера, зниження пізнавальної здатності, удару, тривоги або нейродегенеративних розладів у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

20. Спосіб лікування або інгібування хворобливих станів, що індукуються вільними радикалами, у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

21. Спосіб лікування або інгібування вагінальної або вульварної атрофії, атрофічного вагініту, вагінальної сухості, пруриту, диспареунії, дизурії, частого сечовипускання, нетримання сечі, інфекції сечових шляхів у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

22. Спосіб лікування або інгібування вазомоторних симптомів у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

23. Спосіб інгібування зачаття у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

24. Спосіб лікування або інгібування артриту у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

25. Спосіб за п. 24, де артритом є ревматоїдний артрит, остеоартрит або спондилоартропатії.

26. Спосіб лікування або інгібування опухання або ерозії суглобів, або лікування або інгібування ураження суглоба після артроскопічних або хірургічних процедур у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

27. Спосіб лікування або інгібування псоріазу або дерматиту у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

28. Спосіб лікування або інгібування ішемії, реперфузійного ураження, астми, плевриту, розсіяного склерозу, системного червоного вовчака, увеїту, сепсису, геморагічного шоку або діабету типу II у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

29. Спосіб лікування або інгібування ендометріозу у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

30. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-13 і фармацевтичний носій.

31. Спосіб лікування або інгібування запальної хвороби кишечника у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість селективного відносно ER- β ліганду, де спорідненість зв'язування селективного відносно ER- β ліганду з ER- β щонайменше приблизно у 20 разів більша, ніж його спорідненість зв'язування з ER- α , і селективний відносно ER- β ліганд являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1-14.

32. Спосіб за п. 31, де запальною хворобою кишечника є хвороба Крона, виразковий коліт, недетермінантний коліт, інфекційний коліт або виразковий проктит.

33. Спосіб за п. 32, де спорідненість зв'язування селективного відносно ER- β ліганду з ER- β щонайменше приблизно у 50 разів більша, ніж його спорідненість зв'язування з ER- α .

34. Спосіб за п. 33, де селективний відносно ER- β ліганд викликає збільшення маси вологої матки, яке менше ніж близько 10 % від того, яке спостерігається для максимально ефективної дози 17 β -естрадіолу у стандартній фармакологічній тест-процедурі, що вимірює утеротрофічну активність, і селективний відносно ER- β ліганд викликає збільшення mRNA казеїнкінази II, яке менше ніж близько 10 % від того, яке спостерігається для максимально ефективної дози 17 β -естрадіолу у стандартній фармакологічній тест-процедурі, що вимірює мамотрофічну активність.

35. Спосіб за п. 34, де селективний відносно ER- β ліганд не збільшує значно ($p > 0,05$) масу вологої матки у порівнянні з контролем, тобто позбавлений утеротрофічної активності, і не збільшує значно ($p > 0,05$) mRNA казеїнкінази II у порівнянні з контролем, тобто позбавлений мамотрофічної активності.

36. Спосіб лікування або інгібування артриту у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість неутеротрофічного немамотрофічного селективного відносно ER- β ліганду, де спорідненість зв'язування селективного відносно ER- β ліганду з ER- β щонайменше приблизно у 20 разів більша, ніж його спорідненість зв'язування з ER- α , і селективний відносно ER- β ліганд являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1-14.

37. Спосіб за п. 36, де артритом є ревматоїдний артрит, остеоартрит або спондилоартропатії.

38. Спосіб за п. 37, де спорідненість зв'язування селективного відносно ER- β ліганду з ER- β щонайменше приблизно у 50 разів більша, ніж його спорідненість зв'язування з ER- α .

39. Спосіб за п. 38, де селективний відносно ER- β ліганд викликає збільшення маси вологої матки, яке менше ніж близько 10 % від того, що спостерігається для максимально ефективної дози 17 β -естрадіолу у стандартній фармакологічній тест-процедурі, що вимірює утеротрофічну активність, і селективний відносно ER- β ліганд викликає збільшення mRNA казеїнкінази II, яке менше ніж близько 10 % від того, що спостерігається для максимально ефективної дози 17 β -естрадіолу у стандартній фармакологічній тест-процедурі, що вимірює мамотрофічну активність.

40. Спосіб за п. 39, де селективний відносно ER- β ліганд не збільшує значно ($p > 0,05$) масу вологої матки у порівнянні з контролем, тобто позбавлений утеротрофічної активності, і не збільшує значно ($p > 0,05$) mRNA казеїнкінази II у порівнянні з контролем, тобто позбавлений мамотрофічної активності.

41. Спосіб лікування або інгібування опухання або ерозії суглобів, або лікування або інгібування ураження суглоба після артроскопічних або хірургічних процедур у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість неутеротрофічного немамотрофічного селективного відносно ER- β ліганду, де спорідненість зв'язування селективного відносно ER- β ліганду з ER- β щонайменше приблизно у 20 разів більша, ніж його спорідненість зв'язування з ER- α , і селективний відносно ER- β ліганд являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1-14.

42. Спосіб за п. 41, де спорідненість зв'язування селективного відносно ER- β ліганду з ER- β щонайменше приблизно у 50 разів більша, ніж його спорідненість зв'язування з ER- α .

43. Спосіб лікування або інгібування ендометріозу у ссавця, який потребує цього, що характеризується тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість селективного відносно ER- β ліганду, де спорідненість зв'язування селективного відносно ER- β ліганду з ER- β щонайменше приблизно у 20 разів більша, ніж його спорідненість зв'язування з ER- α , і селективний відносно ER- β ліганд являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1-14.

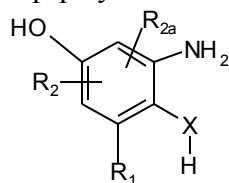
44. Спосіб за п. 43, де спорідненість зв'язування селективного відносно ER- β ліганду з ER- β щонайменше приблизно у 50 разів більша, ніж його спорідненість зв'язування з ER- α .

45. Спосіб за п. 44, де селективний відносно ER- β ліганд викликає збільшення маси вологої матки, яке менше ніж близько 10 % від того, що спостерігається для максимально ефективної дози 17 β -естрадіолу у стандартній фармакологічній тест-процедурі, що вимірює утеротрофічну активність, і селективний відносно ER- β ліганд викликає збільшення mRNA казеїнкінази II, яке менше ніж близько 10 % від того, що спостерігається для максимально ефективної дози 17 β -естрадіолу у стандартній фармакологічній тест-процедурі, що вимірює мамотрофічну активність.

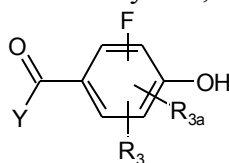
46. Спосіб за п. 45, де селективний відносно ER- β ліганд не збільшує значно ($p > 0,05$) масу вологої матки у порівнянні з контролем, тобто позбавлений утеротрофічної активності, і не збільшує значно ($p > 0,05$) mRNA казеїнкінази II у порівнянні з контролем, тобто позбавлений мамотрофічної активності.

47. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-13, що містить одне з наступного:

а) проводять взаємодію сполуки формули



де R_1 , R_2 , R_{2a} і X є такими, як визначено у п. 1, зі сполукою формули



де R_3 і R_{3a} є такими, як визначено у п. 1, і Y означає галоген, -ОН або алкокси з 1-6 атомів вуглецю;

або

б) проводять перетворення сполуки формули II, яка визначена у п. 1, на її фармацевтично прийнятну сіль;

або

с) проводять розділення ізомерної суміші сполук формули II, щоб ізолювати енантіомер сполуки формули II або її фармацевтично прийнятної солі.