



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P.C.T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

04-50963

54. **TÍTULO** "BENZOXAZOLES Y ANALOGOS SUSTITUIDOS COMO AGENTES
ESTROGENICOS"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/4148

71. **SOLICITANTE** WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA.

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LOZEDA
T.P. 12784 CÓDIGO 231

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 1 JUN 2004

S.S.

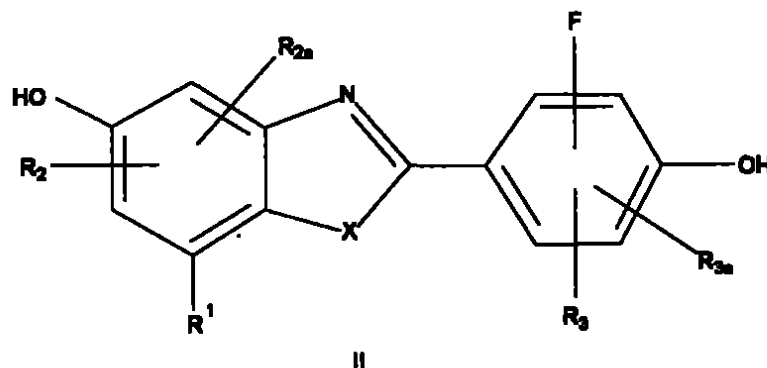
**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

① SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
② S LICITANTE (71)	Nombre: WYETH Dirección: Five Giralda Farms, Madison NJ 07940, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.681</u> TP <u>10.784</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: MALAMAS, Michael, Sotirios; MCDEVITT, Robert, Emmett; GUNAWAN, Iwan; MANAS, Eric, Steven; COLLINI, Michael, David; HARRIS, Heather, Anne; KEITH, James, Carl, Jr.; ALBERT, Leo, Massillamoney y LYTTLE, Cecil, Richard. Dirección: 2443 Oleander Circle, Jamison, PA 18929; 232 Haworth Place, Somerset, NJ 08873; 29 Rue Chagall, Somerset, NJ 08873; 19 Viburnum Court, Lafayette Hill, PA 19444; 251 Davis Avenue, Clifton Heights, PA 19460; 210 Pine Drive, Phoenixville, PA 19460; 28 Vine Street, Andover, MA 01810; 17 Freeport Drive, Burlington, MA 01803 y 120 Edgehill Road, Bala Cynwyd, PA 19004, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US02/38513 Fecha: 03/12/02 Publicación Internacional No. WO 03/050095 A1 Fecha: 19/06/03			
⑥ Título (54) "BENZOXAZOLES Y ANÁLOGOS SUBSTITUIDOS COMO AGENTES ESTROGÉNICOS"			
⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 263/57 <u>A61K 31/4184</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 05/12/2001	(31) Número de Solicitud 60/336,663
⑨ Comprobante de Pago No. 04 - 41.764 Fecha: 26/05/04			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante y documento de fusión.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción, Opinión Escrita con su traducción, Solicitud de Examen Preliminar Internacional, Capítulo Reivindicatorio como fue Originalmente Presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.881-Bta T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04050963 00000000 Folios: 218
Fecha (AND): 2004-06-01 16:54:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FINE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 41,764
FECHA : MAYO 26 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20067994	26/05/2004	9,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

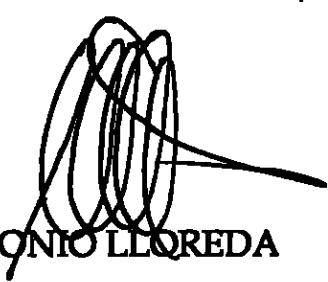
SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-07-03-411
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, por WYETH.

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español, dado y firmado este día 7 de junio de 2002.

(firma: ilegible)

William H. Calnan; Subsecretario

Certificado Notarial (corporación), documento también escrito en inglés y en español, firma ilegible por Michelle L. Kalbfell.

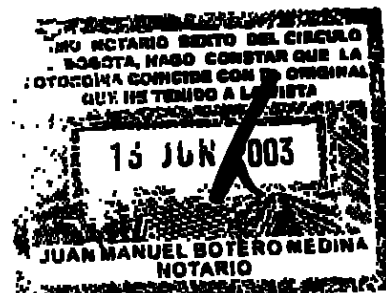
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



5

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. Este documento público ha sido firmado por:
MICHELLE L. KALBFELL

3. actuando como:
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/estampilla de
MICHELLE L. KALBFELL, NOTARIO

CERTIFICADO

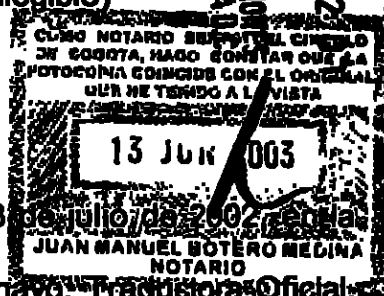
5. en TRENTON, NEW JERSEY
6. el día 10 de junio de 2002
7. por: John E McCormac, CPA; TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A152470
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Hay un sello dorado.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 30 de julio de 2002, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Anita Escobar de Tamayo
4 18917
CITA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDEPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 JUL - 4 P 12:00
JEFE DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

5

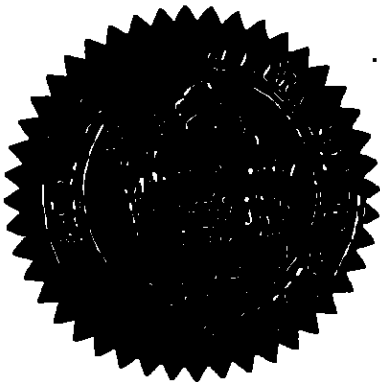
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

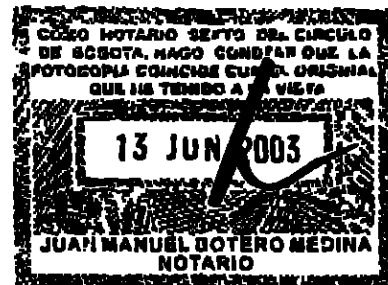
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF JUNE 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A152470
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 7 de Junio de 2002, compareció
William H. Calnan , a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Secretario Asistente

de Wyeth
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware , Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Madison , Condado de Morris
Estado de New Jersey , Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce
legalmente su objeto conforme a las leyes del Estado
de Delaware , Estados Unidos de América; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella;
y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison
Estado de New Jersey, con fecha Abril 25, 2002
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 7th day of June , 2002 ,
personally came William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of Wyeth

the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Delaware , United States
of America, domiciled at the City of Madison , State of New Jersey,
County of Morris , United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of Delaware , United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal attached hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Madison , State of New Jersey, under date of
April 25, 2002 , and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Michelle L. Kalbfell
MICHELLE L. KALBFELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108803
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb 28 2005

Los abajo firmados,

Wyeth
Organizada y Existente de Conformidad
con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

con domicilio en

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

William H. Calnan; Secretario Asistente

The undersigned,

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

of

Organized and existing under
the laws of Delaware, United
States of America.

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good, unto the said agents and/or the said representatives and/or the said appointed may do for our benefit, in view of the fact that the original document has been presented to the Office of Industrial Property.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 7th day of June 2002



William H. Calnan; Assistant Secretary
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

9

Expediente No			No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA <i>+</i>	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: *no contiene arte final*

Folio 9: Arte Final

Folio 10: Extracto de Publicación

Folio 11: Tarjeta Autor

Folio 12: Tarjeta Temática

10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US 02/38513
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D263/57 C07D277/66 C07D235/18 A61K31/4184 A61K31/423 A61K31/428 A61P5/30 C07D413/04 C07D417/04 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) Dato WPI, EPO-Interno, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	STEVENS M F G ET AL: "Estudios estructurales sobre compuestos bioactivos.23. Síntesis de 2-fenilbenzotiazoles polihidroxilatados y una comparación de sus citotoxicidades y propiedades farmacologicas con genisteina y quercetina" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 37 No. 11, 27 de Mayo de 1994 (1994-05-27) páginas 1689-1695, XP002236361 documento completo, particularmente tablas 2 y 3	14
A	documento completo, particularmente página 1692, columna mano izquierda, último paragrafo	1-13, 15-47
P,X	W0 02 051821 A (ASTRAZENECA AB) 4 de Julio de 2002 (2002-07-04) documento completo -- -/-	1-47
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 28 de Marzo de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 09/04/2003
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Allard, M

13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US 02/38513
C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	W0 02 46168 A (ASTRAZENECA AB) 13 de Junio de 2002 (2002-06-13) documento completo	1-47
A	--- ANGERER, E VON ET AL: "2-(Hidroxifenil) indoles: una nueva clase de compuestos que inhiben el tumor mamario" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 26, No. 1, Enero de 1983 (1983-01), páginas 113-116, XP002236362 documento completo	1, 15-47
A	--- ANGERER E VON ET AL: "2-fenilindoles. Relación entre estructura, afinidad por el receptor de estrógeno, y actividad como inhibidor del tumor mamario es ratas" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 27, No. 11, Noviembre de 1984 (1984-11), páginas 1439-1447, XP002236363 ---	1, 15-47

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US 02/38513**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del punto 1 de la primera hoja)**

De conformidad con el Artículo 17.2)a), algunas reivindicaciones no fueron objeto de una búsqueda por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Si bien las reivindicaciones 15-29 y 31-46 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido realizada y basada en los efectos alegados de la composición/compuesto.
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 31-46 (todo o en parte)
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver hoja de INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Información Adicional Continuación de PCT/ISA/210

Continuación Casilla 1.2

Reivindicaciones: 31-46 (todas o en parte).

Las presentes reivindicaciones 31-46 hacen referencia a los métodos que usan compuestos definidos por referencia a la propiedad deseada, concretamente su selectividad enlazante RE-beta.

Las reivindicaciones cubren métodos que usan todos los compuestos que tienen esta propiedad, teniendo en cuenta que la solicitud proporciona apoyo dentro del significado del Artículo 6 TCP y/o divulgación dentro del significado del Artículo 5 TCP para sólo un número muy limitado de dichos compuestos. En este caso, dichas reivindicaciones carecen de soporte y la solicitud también carece de divulgación, de tal manera que una búsqueda significativa sobre todo el alcance reivindicado es imposible.

Independiente del anterior razonamiento, las reivindicaciones también carecen de claridad (Artículo 6 TCP). Se hizo un intento para definir el producto que debe usarse como referencia al resultado que deba lograrse. Nuevamente, esta falta de claridad en el presente caso es tal que lograr una investigación significativa sobre todo el alcance reivindicado es imposible.

En consecuencia, se ha realizado la búsqueda para aquellas partes de las reivindicaciones 31-46 que parecen ser claras, apoyadas y divulgadas, especialmente aquellas partes que relacionan los métodos que usan compuestos tal como los definidos en las reivindicaciones 1-13.

Se llama la atención del solicitante sobre el hecho que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, que relacionan las invenciones con respecto del cual no se ha establecido que ningún reporte de búsqueda internacional necesite ser objeto de un examen preliminar internacional (Norma 86.1 (e) TCP). Se advierte al solicitante que la política de la OEP, cuando actúa como Autoridad de Examen Preliminar Internacional, es que normalmente no se lleve a cabo un examen preliminar sobre un asunto que no se haya buscado. Este es el caso sin importar si las reivindicaciones son o no modificadas posterior al recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Order of Application No
PCT/US 02/38513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D263/57 A61K31/428	C07D277/66 A61P5/30
C07D235/18 C07D413/04	A61K31/4184 C07D417/04	A61K31/423
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEVENS M F G ET AL: "Structural studies on bioactive compounds. 23. Synthesis of polyhydroxylated 2-phenylbenzothiazoles and a comparison of their cytotoxicities and pharmacological properties with genistein and quercetin" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 11, 27 May 1994 (1994-05-27), pages 1689-1695, XP002236361 the whole document, particularly tables 2 and 3	14
A	the whole document, particularly page 1692, left-hand column, last paragraph	1-13, 15-47
P,X	WO 02 051821 A (ASTRAZENECA AB) 4 July 2002 (2002-07-04) the whole document	1-47
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is used to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
"Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 March 2003		Date of mailing of the international search report 09/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 upo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Allard, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

16.

International Application No.
PCT/US 02/38513

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 46168 A (ASTRAZENECA AB) 13 June 2002 (2002-06-13) the whole document	1-47
A	ANGERER, E VON ET AL: "2-(Hydroxyphenyl)indoles: a new class of mammary tumor inhibiting compounds" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 26, no. 1, January 1983 (1983-01), pages 113-116, XP002236362 the whole document	1,15-47
A	ANGERER E VON ET AL: "2-Phenylindoles... Relationship between structure, estrogen receptor affinity, and mammary tumor inhibiting activity in the rat" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 27, no. 11, November 1984 (1984-11), pages 1439-1447, XP002236363 the whole document	1,15-47

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

2

19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/38513

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 15-29 and 31-46 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 31-46 (all in part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 31-46 (all in part)

Present claims 31-46 relate to methods using compounds defined by reference to a desirable property, namely their ER-beta binding selectivity.

The claims cover methods using all compounds having this property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, said claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product to be used by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of claims 31-46 which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the methods using compounds as defined in claims 1-13.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/38513

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02051821	A	04-07-2002	WO 02051821 A1	04-07-2002
WO 0246168	A	13-06-2002	AU 2123902 A	18-06-2002
			WO 0246168 A1	13-06-2002

Form PCT/IB/210 (patent family annex) (July 1992)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

19 de Junio de 2003 (19.06.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/050095/A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 263/57, 277/66, 235/18, A61K 31/4184, 31/423, 31/428, A61P 5/30 // (C07D 413/04, 417/04)

(74) Agente: MILOWSKY, Arnold S.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 et al. (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/38513

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Diciembre de 2002 (03.12.2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad: 60/336,663 5 de Diciembre 2001 (05.12.2001) US

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventor: MALAMAS, Michael, Sotirios; 2443 Olcander Circle, Jamison, PA 18929 (US). MCDEVITT, Robert, Emmett; 232 Haworth Place, Somerset, NJ 08873 (US). GUNAWAN, Iwan; 29 Rue Chagall, Somerset, NJ 08873 (US). MANAS, Eric, Steven; 19 Viburnum Court/Lafayette Hill, PA 19444 (US). COLLINI, Michael, David; 251 Davis Avenue, Clifton Heights, PA 19460 (US). HARRIS, Heather, Anne; 210 Pinc Drive, Phoenixville, PA 19460 (US). KEITH, James, Carl, Jr.; 28 Vine Street, Andover, MA 01810 (US). ALBERT, Leo, Massillamoney; 17 Freeport Drive, Burlington, MA 01803 (US). LYTTLE, Cecil, Richard; 120 Edgehill Road, Bala Cynwyd, PA 19004 (US).

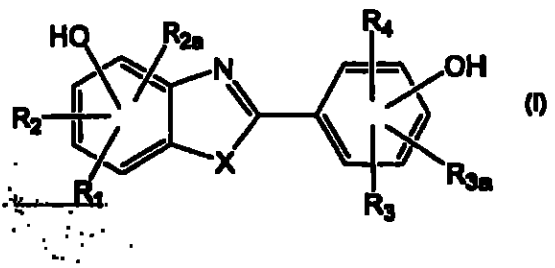
Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "BENZOXAZOLES Y ANALOGOS SUSTITUIDOS COMO AGENTES ESTROGENICOS"



(57) Resumen: Esta invención proporciona moduladores del receptor de estrógenos de fórmula (I), que tienen la estructura de fórmula (I) en donde R₁, R₂, R_{2a}, R₃, R_{3a} y R₄, y X son como se definió en la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 June 2003 (19.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/050095 A1

(51) International Patent Classification: C07D 263/57, 277/66, 235/18, A61K 31/4184, 31/423, 31/428, A61P 5/30 // (C07D 413/04, 417/04)

(74) Agents: MILOWSKY, Arnold, S.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 et al. (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/38513

(22) International Filing Date: 3 December 2002 (03.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/336,663 5 December 2001 (05.12.2001) US

(71) Applicant: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventors: MALAMAS, Michael, Setirios; 2443 Oleander Circle, Jamison, PA 18929 (US). MCDEVITT, Robert, Emmett; 232 Haworth Place, Somerset, NJ 08873 (US). GUNAWAN, Iwan; 29 Rue Chagall, Somerset, NJ 08873 (US). MANAS, Eric, Steven; 19 Viburnum Court, Lafayette Hill, PA 19444 (US). COLLINI, Michael, David; 251 Davis Avenue, Clifton Heights, PA 19460 (US). HARRIS, Heather, Anne; 210 Pine Drive, Phoenixville, PA 19460 (US). KEITH, James, Carl, Jr.; 28 Vine Street, Andover, MA 01810 (US). ALBERT, Leo, Mamillemoney; 17 Freeport Drive, Burlington, MA 01803 (US). LYTTLE, Cecil, Richard; 120 Edgehill Road, Bala Cynwyd, PA 19004 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

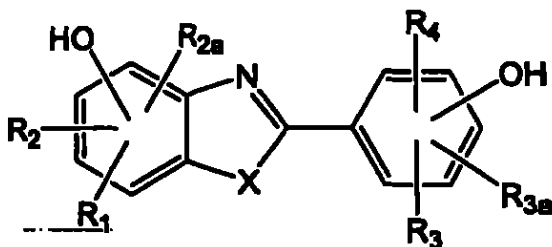
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/050095 A1

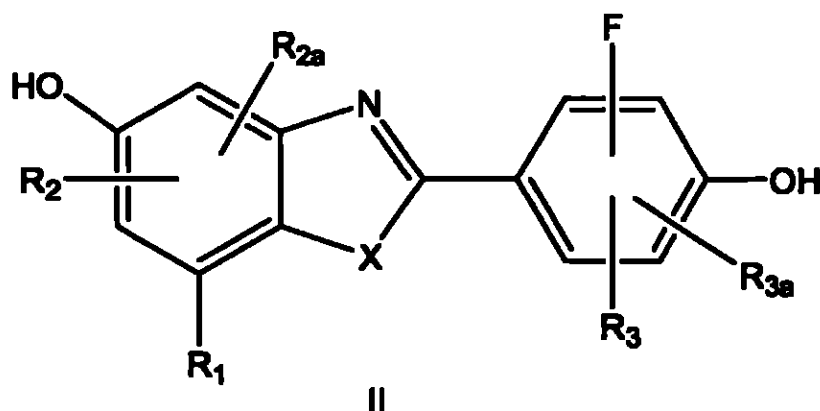
(54) Title: SUBSTITUTED BENZOXAZOLES AND ANALOGUES AS ESTROGENIC AGENTS

(57) Abstract: This invention provides estrogen receptor modulators of formula (I), having the structure of formula (I) wherein R₁, R₂, R_{2a}, R₃, R_{3a}, and R₄, and X as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula II, que tiene la estructura



en donde

R_1 es alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono; en donde el radical alquenilo es substituido de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR_5 , - CO_2R_5 , - NO_2 , $CONR_5R_6$, NR_5R_6 o $N(R_5)COR_6$;

R_2 y R_{2a} son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono; en donde los radicales alquilo, alquenilo, o alquinilo son substituidos de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR_5 , - CO_2R_5 , - NO_2 , $CONR_5R_6$, NR_5R_6 o $N(R_5)COR_6$;

R_3 , y R_{3a} son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono, alquinilo de

2 - 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono; en donde los radicales alquilo, alquenilo, o alquinilo son substituidos de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅, - NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R₅, R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o arilo de 6 - 10 átomos de carbono;

X es O, S, o NR₇;

R₇ es hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, arilo de 6 - 10 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅ o - SO₂R₅;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es O.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R₁ es alquenilo de 2 - 3 átomos de carbono, el cual es substituido de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅, - NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2 - (2 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 4 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 4,6 - dibromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 7 - (1 - bromovinil) - 2 - (2 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 7 - (1 - bromovinil) - 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 7 - alil - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2 - (3, 5 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - (1 - fluorovinil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto el cual es,

- a) 2 - (5 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1,4 - diol;
- b) 3 - (5 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 2 - diol;
- c) 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- d) 2 - (3 - cloro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- e) 2 - (2 - cloro - 4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol;
- f) 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol;
- g) 2 - (3 - *ter* - butil - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol;
- h) 2 - (6 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 4 - diol;
- i) 3 - (6 - hidroxil - 1,3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 2 - diol;
- j) 4 - (6 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1,2 - diol;
- k) 2 - (3 - cloro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol;
- l) 4 - (5 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 3 - diol;
- m) 4 - (6 - hidroxil - 1,3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 3 - diol;
- n) 6 - cloro - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- o) 6 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;

- p) 6 - cloro - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- q) 5 - cloro - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol;
- r) 7 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- s) 7 - bromo - 2 - (2 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- t) 7 - bromo - 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- u) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol;
- v) 7 - (1, 2 - dibromoetil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- w) 7 - (1 - bromovinil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol;
- x) 7 - etinil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- y) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - propil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- z) 7 - butil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- aa) 7 - ciclopentil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- bb) 5 - hidroxi - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carboxilato de etilo;
- cc) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - fenil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- dd) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- ee) 7 - etil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol;
- ff) 7 - etil - 2 - (2 - etil - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- gg) 5 - hidroxi - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbaldehído;
- hh) 7 - (hidroximetil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- ii) 7 - (bromometil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;

- jj) [5 - hidroxí - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - il] acetonitrilo;
- kk) 7 - (1 - hidroxí - 1 - metiletil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol];
- ll) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - isopropenil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- mm) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - isopropil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol];
- nn) 7 - bromo - 2 - (4 - hidroxí - 3 - (trifluorometil) fenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- oo) 7 - (2 - furil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- pp) 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - (2 - furil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- qq) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - tien - 2 - il - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- rr) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - (1, 3 - tiazol - 2 - il) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- ss) 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 5 - hidroxí - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbonitrilo;
- tt) 4 - bromo - 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- uu) 4,6 - bibromo - 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol
- vv) 7 - bromo - 2 - (3, 5 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;

o un sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Un método para el tratamiento o la inhibición de la prostatitis o de la cistitis intersticial en un mamífero con necesidad del mismo, el cual

comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

16. Un método para el tratamiento o la inhibición de la enfermedad inflamatoria del intestino, de la enfermedad de Crohn, de la proctitis ulcerativa, o de la colitis en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

17. Un método para el tratamiento o la inhibición de la hipertrofia prostática, los leiomiomas uterinos, el cáncer de seno, el cáncer endometrial, el síndrome poliquístico de los ovarios, los pólipos endometriales, el cáncer de seno benigno, la adenomiosis, el cáncer de ovario, el melanoma, el cáncer de próstata, el cáncer de colon, el glioma o la astioblastoma en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

18. Un método para la reducción de los niveles de colesterol, triglicéridos, Lp (a), o LDL; la inhibición o el tratamiento de la hipercolesteremia; la hiperlipidemia; la enfermedad cardiovascular; la aterosclerosis; la hipertensión; la enfermedad vascular periférica; la restenosis, o el vasospasmo; o la inhibición del daño de la pared vascular por los eventos celulares que conducen hacia el daño vascular mediado por el sistema inmune, en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

19. Un método para proporcionar aumento en el conocimiento o neuroprotección; o para el tratamiento o la inhibición de demencias seniles, la enfermedad de Alzheimer, la disminución cognoscitiva, la apoplejía, la ansiedad, o los trastornos neurodegenerativos, en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

20. Un método para el tratamiento o la inhibición de los estados de enfermedad inducidos por los radicales libres en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

21. Un método para el tratamiento o la inhibición de la atrofia vaginal o vulvar; la vaginitis atrófica; la sequedad vaginal; el prurito; la dispareunia; la disuria; la urinación frecuente; la incontinencia urinaria; las infecciones del tracto urinario, en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

22. Un método para el tratamiento o la inhibición de los síntomas vasomotores en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

23. Un método para inhibir la concepción en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

24. Un método para el tratamiento o la inhibición de la artritis en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la artritis es la artritis reumatoide, la osteoartritis, o las espondiloartropatías.

26. Un método para el tratamiento o la inhibición de la hinchazón o erosión de las articulaciones; o para el tratamiento o la inhibición del daño de las articulaciones secundario a los procedimientos artroscópicos o quirúrgicos, en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

27. Un método para el tratamiento o la inhibición de la psoriasis o la dermatitis en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

28. Un método para el tratamiento o la inhibición de la isquemia, la lesión por reperfusión, el asma, la pleuresía, la esclerosis múltiple, el lupus

eritematoso sistémico, la uveítis, la sepsia, el ataque hemorrágico, o la diabetes tipo II, en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

29. Un método para el tratamiento o la inhibición de la endometriosis en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

30. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador farmacéutico.

31. Un método para el tratamiento o la inhibición de la enfermedad inflamatoria del intestino en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un ligando selectivo de ER - β , en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER - β al ER - β es al menos alrededor de 20 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la colitis indeterminada, la colitis infecciosa, o la proctitis ulcerativa.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER - β al ER - β es al menos alrededor de 50 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el ligando selectivo de ER β ocasiona un incremento en el peso húmedo uterino, el cual es menos de alrededor del 10% de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17 β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad uterotrófica, y el ligando selectivo de ER β ocasiona un incremento en el mRNA de la caseína cinasa II, el cual es menos de alrededor del 10 % de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17 β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad mamotrófica.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el ligando selectivo de ER β no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el peso húmedo uterino comparado con un control que está desprovisto de actividad uterotrófica, y no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el mRNA de la caseína cinasa II comparada con un control que está desprovisto de actividad mamotrófica.

36. Un método para el tratamiento o la inhibición de la artritis en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un ligando selectivo de ER β no - uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER β al ER β es al menos alrededor de 20 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la artritis es la artritis reumatoide, la osteoartritis, o las espondiloartropatías.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de $ER\beta$ al $ER\beta$ es al menos alrededor de 50 veces más grande que su afinidad de unión al $ER\alpha$.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el ligando selectivo de $ER\beta$ ocasiona un incremento en el peso húmedo uterino, el cual es menos de alrededor del 10% de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad uterotrófica, y el ligando selectivo de $ER\beta$ ocasiona un incremento en el mRNA de la caseína cinasa II, el cual es menos de alrededor del 10 % de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad mamotrófica.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el ligando selectivo de $ER\beta$ no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el peso húmedo uterino comparado con un control que está desprovisto de actividad uterotrófica, y no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el mRNA de la caseína cinasa II comparada con un control que está desprovisto de actividad mamotrófica.

41. Un método para el tratamiento o la inhibición de la hinchazón o erosión de las articulaciones; o para el tratamiento o la inhibición del daño de las

articulaciones secundario a los procedimientos atroscópicos o quirúrgicos, en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un ligando selectivo de ER β no uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER - β al ER - β es al menos alrededor de 20 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER β al ER β es al menos alrededor de 50 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

43. Un método para el tratamiento o la inhibición de la endometriosis en un mamífero con necesidad del mismo, el cual comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un ligando selectivo de ER - β , en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER - β al ER - β es al menos alrededor de 20 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER - β al ER - β es al menos alrededor de 50 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

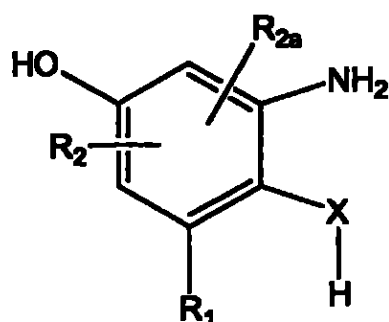
45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde el ligando selectivo de ER β ocasiona un incremento en el peso húmedo uterino, el cual es menos de alrededor del 10% de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17 β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad uterotrófica, y el ligando selectivo de

ER β ocasiona un incremento en el mARN de la caseína cinasa II, el cual es menos de alrededor del 10 % de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17 β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad mamotrófica.

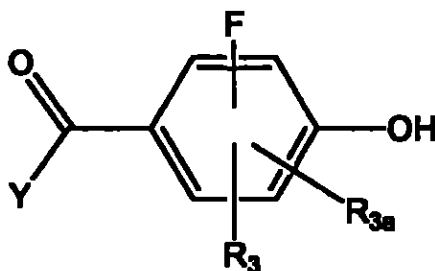
46. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el ligando selectivo de ER - β no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el peso húmedo uterino comparado con un control que está desprovisto de actividad uterotrófica, y no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el mARN de la caseína cinasa II comparada con un control que está desprovisto de actividad mamotrófica.

47. Un proceso para la preparación de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una de las siguientes:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde R₁, R₂, R_{2a} y X son como se definieron en la reivindicación 1 con un compuesto de la fórmula



en donde R3 y R3a son como se definieron en la reivindicación 1 y Y es halógeno, - OH o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

o

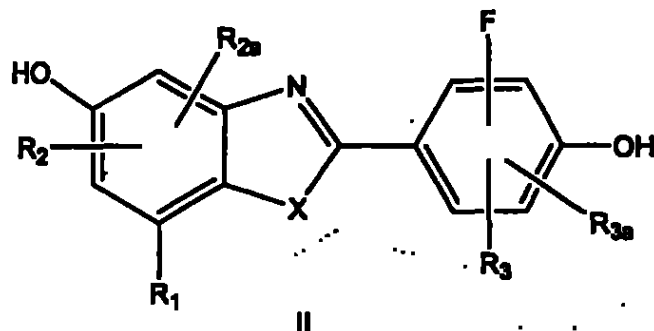
b) convertir un compuesto de la fórmula II como se definió en la reivindicación 1 a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o

c) resolver una mezcla isomérica de los compuestos de la fórmula II para aislar un enantiómero de un compuesto de la fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

CLAIMS

1. A compound of formula II, having the structure



- 5 wherein

R₁ is alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkenyl moiety is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₆, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;

- 10 R₂ and R_{2a} are each, independently, hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₆, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;
- 15

- R₃ and R_{3a} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₆, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;
- 20

R₅, R₆ are each, independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms or aryl of 6-10 carbon atoms;

X is O, S, or NR₇;

- 25 R₇ is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₆ or -SO₂R₆;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein X is O.
3. The compound according to claim 1 or 2, wherein R₁ is alkenyl of 2-3 carbon
5 atoms, which is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6
carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₆, -NO₂, CONR₃R₄,
NR₃R₄ or N(R₅)COR₆.
4. The compound according to claim 1, which is 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-
10 vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. The compound according to claim 1, which is 2-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-
vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 6. The compound according to claim 1, which is 2-(2,3-difluoro-4-
hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt
thereof.
7. The compound according to claim 1, which is 4-bromo-2-(3-fluoro-4-
20 hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt
thereof.
8. The compound according to claim 1, which is 4,6-dibromo-2-(3-fluoro-4-
hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt
25 thereof.
9. The compound according to claim 1, which is 7-(1-bromovinyl)-2-(2-fluoro-4-
hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 10. The compound according to claim 1, which is 7-(1-bromovinyl)-2-(2,3-difluoro-
4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
11. The compound according to claim 1, which is 7-allyl-2-(3-fluoro-4-
hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The compound according to claim 1, which is 2-(3,5-difluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 13. The compound according to claim 1, which is 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-(1-fluorovinyl)-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
14. A compound which is,
- 10 a) 2-(5-hydroxy-1,3-benzoxazol-2-yl) benzene-1,4-diol;
b) 3-(5-hydroxy-1,3-benzoxazol-2-yl)benzene-1,2-diol;
c) 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
d) 2-(3-chloro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
e) 2-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
f) 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-6-ol;
15 g) 2-(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-6-ol;
h) 2-(6-hydroxy-1,3-benzoxazol-2-yl)benzene-1,4-diol;
i) 3-(6-hydroxy-1,3-benzoxazol-2-yl)benzene-1,2-diol;
j) 4-(6-hydroxy-1,3-benzoxazol-2-yl)benzene-1,2-diol;
k) 2-(3-chloro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-6-ol;
20 l) 4-(5-hydroxy-1,3-benzoxazol-2-yl)benzene-1,3-diol;
m) 4-(6-hydroxy-1,3-benzoxazol-2-yl)benzene-1,3-diol;
n) 6-chloro-2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
o) 6-bromo-2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
p) 6-chloro-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
25 q) 5-chloro-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-6-ol;
r) 7-bromo-2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
s) 7-bromo-2-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
t) 7-bromo-2-(2,3-difluoro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
u) 2-(4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol;
30 v) 7-(1,2-dibromoethyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
w) 7-(1-bromovinyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
x) 7-ethynyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
y) 2-(4-hydroxyphenyl)-7-propyl-1,3-benzoxazol-5-ol;
z) 7-butyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;

- aa) 7-cyclopentyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
- bb) ethyl 5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazole-7-carboxylate;
- cc) 2-(4-hydroxyphenyl)-7-phenyl-1,3-benzoxazol-5-ol ;
- dd) 2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxy-1,3-benzoxazol-5-ol ;
- 5 ee) 7-ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol ;
- ff) 7-ethyl-2-(2-ethyl-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
- gg) 5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazole-7-carbaldehyde;
- hh) 7-(hydroxymethyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
- ii) 7-(bromomethyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
- 10 jj) [5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-7-yl] acetonitrile;
- kk) 7-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
- ll) 2-(4-hydroxyphenyl)-7-isopropenyl-1,3-benzoxazol-5-ol ;
- mm) 2-(4-hydroxyphenyl)-7-isopropyl-1,3-benzoxazol-5-ol];
- nn) 7-bromo-2-(4-hydroxy-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
- 15 oo) 7-(2-furyl)-2-(4-hydroxyphenyl) -1,3-benzoxazol-5-ol ;
- pp) 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)- 7-(2-furyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
- qq) 2-(4-hydroxyphenyl)- 7-thien-2-yl-1,3-benzoxazol-5-ol;
- rr) 2-(4-hydroxyphenyl)-7-(1,3-thiazol-2-yl)-1,3-benzoxazol-5-ol;
- ss) 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-5-hydroxy-1,3-benzoxazole-7-carbonitrile;
- 20 tt) 4-bromo-2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxy-1,3-benzoxazol-5-ol ;
- uu) 4,6-dibromo-2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxy-1,3-benzoxazol-5-ol ;
- vv) 7-bromo-2-(3,5-difluoro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

→ 25 15. A method of treating or inhibiting prostatitis or interstitial cystitis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.

→ 30 16. A method of treating or inhibiting inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative proctitis, or colitis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.

→ 17. A method of treating or inhibiting prostatic hypertrophy, uterine leiomyomas, breast cancer, endometrial cancer, polycystic ovary syndrome, endometrial polyps, benign breast disease, adenomyosis, ovarian cancer, melanoma, prostate cancer, colon cancer, glioma or astroblastoma in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.

→ 18. A method of lowering cholesterol, triglycerides, Lp(a), or LDL levels; inhibiting or treating hypercholesterolemia; hyperlipidemia; cardiovascular disease; atherosclerosis; hypertension; peripheral vascular disease; restenosis, or vasospasm; or inhibiting vascular wall damage from cellular events leading toward immune mediated vascular damage in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.

15

→ 19. A method of providing cognition enhancement or neuroprotection; or treating or inhibiting senile dementias, Alzheimer's disease, cognitive decline, stroke, anxiety, or neurodegenerative disorders in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.

20

→ 20. A method of treating or inhibiting free radical induced disease states in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.

25

→ 21. A method of treating or inhibiting vaginal or vulvar atrophy, atrophic vaginitis; vaginal dryness; pruritus; dyspareunia; dysuria; frequent urination; urinary incontinence; urinary tract infections in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.

30

→ 22. A method of treating or inhibiting vasomotor symptoms in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.

- 23. A method of inhibiting conception in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.
- 5
- 24. A method of treating or inhibiting arthritis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.
- 10 25. The method according to claim 24, wherein the arthritis is rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or spondyloarthropathies.
- 15 26. A method of treating or inhibiting joint swelling or erosion; or treating or inhibiting joint damage secondary to arthroscopic or surgical procedures in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.
- 20 27. A method of treating or inhibiting psoriasis or dermatitis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.
- 25 28. A method of treating or inhibiting ischemia, reperfusion injury, asthma, pleurisy, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, uveitis, sepsis, hemorrhagic shock, or type II diabetes in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.
- 30 29. A method of treating or inhibiting endometriosis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13.
30. A pharmaceutical composition which comprises a compound as claimed in any one of claims 1 to 13 and a pharmaceutical carrier.

- 31. A method of treating or inhibiting inflammatory bowel disease in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of an ER- β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 20 times greater than its binding affinity to ER- α .

5

- 32. The method according to claim 31, wherein the inflammatory bowel disease is Crohn's disease, ulcerative colitis, indeterminate colitis, infectious colitis, or ulcerative proctitis.

- 33. The method according to claim 32, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 50 times greater than its binding affinity to ER- α .

- 34. The method according to claim 33, wherein the ER β selective ligand causes an increase in wet uterine weight which is less than about 10% of that observed for a maximally efficacious dose of 17 β -estradiol in a standard pharmacological test procedure measuring uterotrophic activity, and the ER β selective ligand causes an increase in casein kinase II mRNA which is less than about 10% of that observed for a maximally efficacious dose of 17 β -estradiol in a standard pharmacological test procedure measuring mammotrophic activity.

- 35. The method according to claim 34, wherein the ER- β selective ligand does not significantly ($p > 0.05$) increase wet uterine weight compared with a control that is devoid of uterotrophic activity, and does not significantly ($p > 0.05$) increase casein kinase II mRNA compared with a control that is devoid of mammotrophic activity.

- 36. A method of treating or inhibiting arthritis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a non-uterotropic, non-mammothrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 20 times greater than its binding affinity to ER- α .

37. The method according to claim 36, wherein the arthritis is rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or spondyloarthropathies.

38. The method according to claim 37, wherein the binding affinity of the ER β selective ligand to ER β is at least about 50 times greater than its binding affinity to ER α .

5

39. The method according to claim 38, wherein the ER β selective ligand causes an increase in wet uterine weight which is less than about 10% of that observed for a maximally efficacious dose of 17 β -estradiol in a standard pharmacological test procedure measuring uterotrophic activity, and the ER β selective ligand causes an
10 increase in casein kinase II mRNA which is less than about 10% of that observed for a maximally efficacious dose of 17 β -estradiol in a standard pharmacological test procedure measuring mammotrophic activity.

40. The method according to claim 39, wherein the ER β selective ligand does not
15 significantly ($p > 0.05$) increase wet uterine weight compared with a control that is devoid of uterotrophic activity, and does not significantly ($p > 0.05$) increase casein kinase II mRNA compared with a control that is devoid of mammotrophic activity.

→ 41. A method of treating or inhibiting joint swelling or erosion; or treating or
20 inhibiting joint damage secondary to arthroscopic or surgical procedures in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a non-uterotrophic, non-mammotrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 20 times greater than its binding affinity to ER- α .

25

42. The method according to claim 41, wherein the binding affinity of the ER β selective ligand to ER β is at least about 50 times greater than its binding affinity to ER α .

43. A method of treating or inhibiting endometriosis in a mammal in need thereof,
30 which comprises providing to said mammal an effective amount of an ER- β selective

ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 20 times greater than its binding affinity to ER- α .

44. The method according to claim 43, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 50 times greater than its binding affinity to ER- α .

45. The method according to claim 44; wherein the ER β selective ligand causes an increase in wet uterine weight which is less than about 10% of that observed for a maximally efficacious dose of 17 β -estradiol in a standard pharmacological test procedure measuring uterotrophic activity, and the ER β selective ligand causes an increase in casein kinase II mRNA which is less than about 10% of that observed for a maximally efficacious dose of 17 β -estradiol in a standard pharmacological test procedure measuring mammotrophic activity.

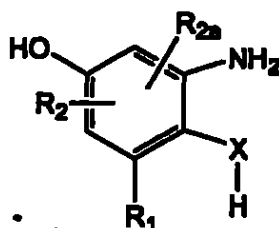
15

→ 46. The method according to claim 45, wherein the ER- β selective ligand does not significantly ($p > 0.05$) increase wet uterine weight compared with a control that is devoid of uterotrophic activity and does not significantly ($p > 0.05$) increase casein kinase II mRNA compared with a control that is devoid of mammotrophic activity.

20

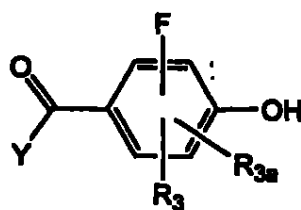
47. A process for the preparation of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13 comprising one of the following:

a) reacting a compound of formula



25

wherein R_1 , R_2 , R_{2a} and X are as defined in claim 1 with a compound of formula



wherein R₃ and R_{3a} are as defined in claim 1 and Y is halogen, -OH or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms;

or

- 5 b) converting a compound of formula II as defined in claim 1 to a pharmaceutically acceptable salt thereof;

or

- c) resolving an isomeric mixture of compounds of formula II to isolate an enantiomer of a compound of formula II or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

Remitente:
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

48

Destinatario: Wileman, David Francis. WYETH PHARMACEUTICALS Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire SL6 0PH GRAN BRETAÑA		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
Registro de referencia del solicitante o agente AM100666		Fecha de envío (día/mes/año) 17.09.2003	
		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la fecha anterior de envío	
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/38513	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.12.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.12.2001	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: C07D263/57			
Solicitante WYETH			
1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases de opinión - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 05.04.2004			
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar internacional Oficina de Patentes Europea -P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +3170 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +3170 340 - 3016		Funcionario autorizado/Examinador Allard, M Agente de formalidades (incluyendo prolongación de tiempo) Janzing, M. Teléfono No +31 70 340-4140	

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas:

1-84 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-47 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a las secuencias de nucleótidos o aminoácidos revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones No. 15-29, 31-46

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 15-29, 31-46 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

Ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa
- ☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 31-46 (todo o en parte)

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo y la aplicación industrial; citasiones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones 14
Aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

STEVENS M F G ET AL: "Estudios estructurales en compuestos bioactivos, 23. Síntesis de 2-fenilbenzotiazoles polihidroxilatados y una comparación de sus citotoxicidades y propiedades farmacológicas con genistein y quercetina" REVISTA DE QUÍMICA MEDICA, vol. 37, no. 11, 27 Mayo 1994 (1994-05-27) páginas 1689-1695, XP002236361.

ANGERER E VON ET AL: "2-(Hidroxifenil)Indoles: Una nueva clase de tumores mamarios que inhiben los compuestos" REVISTA DE QUÍMICA MEDICA, vol. 26, no. 1 enero 1, 1983 (1983-01), páginas 113-116, XP002236362.

ANGERER E VON ET AL: "2-fenil-Indoles. Relación entre la estructura, afinidad del receptor estrógeno y actividad inhibidora de tumores mamarios en la rata" REVISTA DE QUÍMICA MEDICINAL, Vol. 27, no 11 Noviembre 1984 (1984-11) páginas 1439-1447, XP002236363.

Re Item III

No-establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.

Las reivindicaciones 15-29 y 31-46 hacen referencia al objeto considerado por esta Autoridad a ser cubierto por las regulaciones de la Norma 67.1 (IV) TCP. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) TCP).

Aún más, la búsqueda internacional con respecto a las reivindicaciones 31-46 sólo está completa en la medida que los compuestos conforme a las reivindicaciones 1-13 estén implícitos; por lo tanto el examen preliminar con respecto a las mencionadas reivindicaciones 31-46 está limitado a la parte cuya búsqueda está completa, es decir, al ligando-RE siendo un compuesto como el mencionado en las reivindicaciones 1-13.

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Norma 66.2 (a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha afirmación.

Novedad (Artículo 33 (2) TCP)

La prioridad disponible no divulga benzazoles sustituidos de la fórmula II como se indicó en la Reivindicación 1, o benzazoles sustituidos como está específicamente indicado en la reivindicación 14; por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 1-47 es novedoso.

Nivel Inventivo (Artículo 33(3) TCP)

El D2 y D3, considerados como aquellos que representan la prioridad más cercana, describe derivados de indoles estructuralmente comparables a los benzazoles reivindicados actualmente, útiles como ligandos RE. Aún más el D1 revela derivados de 2-fenil-benzotiazol que tienen una afinidad débil con el receptor estrógeno (Ver D1, tablas 2 y 3 y página 1692 columna izquierda, último párrafo). Los benzazoles reivindicados actualmente de las reivindicaciones 1-13 no están sugeridos como ligandos-RE por D2 y D3, y la actividad enlazante RE débil revelada en el D1 no animaría a la persona versada en la materia a explorar además series de benzazoles para proporcionar ligandos-RE novedosos; por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 1-13 y 15-47 supone un nivel inventivo.

Retomando ahora la reivindicación 14, al parecer nada indica que los compuestos indicados específicamente sean ligandos-RE; muy por el contrario, el uso de las reivindicaciones 15-30 están todas limitadas a los compuestos conforme a la reivindicación 13. De lo cual se deduce que los compuestos de la reivindicación 14 no resuelven un problema técnico real y consecuentemente esta reivindicación no supone un nivel inventivo.

Asm
Dock d
19 SE 2003

PATENT COOPERATION TREATY

wyeth
PNO: AM 100666
53

CC: RADNOR

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: Wileman, David Francis WYETH PHARMACEUTICALS Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH GRANDE BRETAGNE		RECEIVED 19 SEP 2003 PATENTS DEPT.		WRITTEN OPINION (PCT Rule 66)	
Applicant's or agent's reference AM100666		Date of mailing (day/month/year)		17.09.2003	
International application No. PCT/US02/38513		International filing date (day/month/year) 03.12.2002		Priority date (day/month/year) 05.12.2001	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D263/57					
Applicant WYETH					

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 05.04.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Allard, M Formalities officer (incl. extension of time limits) Janzing, M Telephone No. +31 70 340-4140	
--	--	---

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages
 1-84 as originally filed

Claims, Numbers
 1-47 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this opinion.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/US02/38513**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 15-29, 31-46
- because:
- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 15-29, 31-46 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 31-46 (all in part)
2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	:
Inventive step (IS)	Claims	14
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/38513

Reference is made to the following documents:

- D1: STEVENS M F G ET AL: 'Structural studies on bioactive compounds. 23. Synthesis of polyhydroxylated 2-phenylbenzothiazoles and a comparison of their cytotoxicities and pharmacological properties with genistein and quercetin' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 11, 27 May 1994 (1994-05-27), pages 1689-1695, XP002236361 .
- D2: ANGERER, E VON ET AL: '2-(Hydroxyphenyl)indoles: a new class of mammary tumor inhibiting compounds' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 26, no. 1, January 1983 (1983-01), pages 113-116, XP002236362
- D3: ANGERER E VON ET AL: '2-Phenylindoles. Relationship between structure, estrogen receptor affinity, and mammary tumor inhibiting activity in the rat' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 27, no. 11, November 1984 (1984-11), pages 1439-1447, XP002236363

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claims 15-29 and 31-46 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Moreover, the international search with regard to claims 31-46 is only complete in as far as compounds according to claims 1-13 are involved: the preliminary examination with regard to said claims 31-46 is therefore limited to the part which has been completely searched, i.e. to the ER-ligand being a compound as recited in claims 1-13.

Re Item V**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

Novelty (Article 33(2) PCT)

The available prior art does not disclose substituted benzazoles of formula II as depicted in claim 1, or substituted benzoxazoles as specifically recited in claim 14: the subject-matter of claims 1-47 is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

D2 and D3, which are considered to represent the closest prior art, describe indole derivatives structurally comparable to the presently claimed benzazoles, useful as ER-ligands. Furthermore, D1 discloses 2-phenyl-benzothiazole derivatives having a weak affinity for the estrogen receptor, see D1, tables 2 and 3, and page 1692, left-hand column, last paragraph. The presently claimed benzazoles of claims 1-13 are not suggested as ER-ligands by D2 and D3, and the weak ER-binding activity disclosed in D1 would not encourage the skilled person to further explore the benzazole series to provide novel ER-ligands: the subject-matter of claims 1-13 and 15-47 therefore involves an inventive step.

Turning now to claim 14, it appears that nothing indicates that the specifically recited compounds are ER-ligands: quite on the contrary, use-claims 15-30 are all limited to the compounds according to claim 13. It follows that the compounds of claim 14 do not solve a real technical problem, and that consequently claim 14 does not involve an inventive step.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference AM100686	
International application No. PCT/US02/38513	International filing date (day/month/year) 03 December 2002 (03/12/02)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 05 December 2001 (05/12/01)	
Title of invention SUBSTITUTED BENZOXAZOLES AS ESTROGENIC AGENTS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Wyeth a corporation of the State of Delaware Five Giralda Farms Madison, New Jersey, 07940 US	
Telephone No. 610-902-2635	
Facsimile No. 973-683-2112	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office Customer No. 25291	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
State (that is, country) of nationality:	
State (that is, country) of residence:	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
State (that is, country) of nationality:	
State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Sheet No. 2

International application No.
PCT/US02/38513

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)

WILEMAN, David Francis; CONNELLY, Michael John; MANNION,
Sally Kim; TALBOTT, Dawn Jacqueline and INGHAM, Stephen Howard
c/o Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead,
Berkshire, SL6 0PH
UK

Telephone No.

(1628) 604377

Facsimile No.

(1628) 799098

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☒ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☒ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Wyeth



Arnold S. Milowsky
Agent for Applicant

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

CONFIRMATION

PCT

61

CHAPTER II

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/US02/38513	For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference AM100666	Date stamp of the IPEA	
Applicant Wyeth		
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES		
1. Preliminary examination fee	EUR 1 530.00	P
2. Handling fee (Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)	EUR 159.00	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1 689.00	
	TOTAL	
MODE OF PAYMENT		
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	
☐ cheque	☐ revenue stamps	
☐ postal money order	☐ coupons	
☐ bank draft	☐ other (specify):	
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)		
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPEA/ EP	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	Deposit Account No.: 2805.0053	
	Date: 22 May 2003	
	Name: Dr D F Wileman	
	Signature: DFW	

ASM

PATENT COOPERATION TREATY

CC: RADNOR

RECEIVED

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

8 JUN 2003

PCT

WYETH

JUL 03 2003

PATENT DEPT.

To:
Wileman, David Francis
WYETH PHARMACEUTICALS
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH
GRANDE BRETAGNE

PATENTS DEPT.

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing
(day/month/year) 16-06-2003

Applicant's or agent's file reference
AM100666

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 02/ 38513

International filing date (day/month/year)
03/12/2002

Priority date (day/month/year)
05/12/2001

Applicant

WYETH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

22/05/2003

2. This date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ ATTENTION: That date of receipt is AFTER the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the PCT Applicant's Guide, Volume II.

☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/

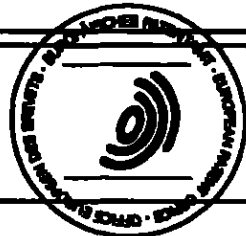


European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-3280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

SMITH K M

Tel. (+31-70) 340-3479



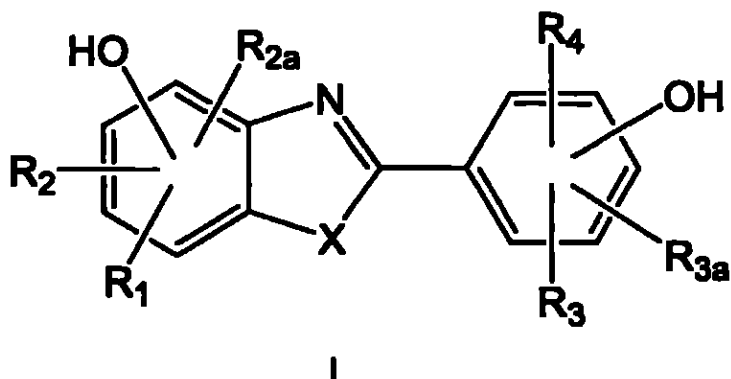
ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**BENZOXAZOLES Y ANÁLOGOS SUBSTITUIDOS COM AGENTES
ESTROGÉNICOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



Esta invención proporciona moduladores del receptor de estrógenos de fórmula (I), que tienen la estructura de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , R_{2a} , R_3 , R_{3a} y R_4 , y X son como se definió en la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

BENZOXAZOLES Y ANÁLOGOS SUBSTITUIDOS COMO AGENTES ESTROGÉNICOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con benzoxazoles substituidos, los cuales son útiles como agentes estrogénicos.

Los efectos pleiotrópicos de los estrógenos en los tejidos de mamíferos han sido bien documentado, y ahora se reconoce que los estrógenos afectan muchos sistemas de órganos [Mendelsohn y Karas, *New England Journal of Medicine* 340: 1801 – 1811 (1999), Epperson, y Otros, *Psychosomatic Medicine* 61: 676 – 697 (1999), Crandall, *Journal of Womens Health & Gender Based Medicine* 8: 1155 – 1166 (1999), Monk y Brodaty, *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 11: 1 - 10 (2000), Hum y Macrae, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 20: 631 - 652 (2000), Calvin, *Maturitas* 34: 195 - 210 (2000), Finking, y Otros, *Zeitschrift fur Kardiologie* 89: 442 - 453 (2000), Brincat, *Maturitas* 35: 107 - 117 (2000), Al - Azzawi, *Postgraduate Medical Journal* 77: 292 - 304 (2001)]. Los estrógenos pueden ejercer efectos sobre los tejidos en varias formas, y el mecanismo más bien caracterizado de acción es su interacción con receptores de estrógenos que conduce a alteraciones en la transcripción de genes. Los receptores de estrógenos son factores de transcripción activados por ligandos y pertenecen a la superfamilia de los receptores de hormonas nucleares. Otros miembros de esta familia incluyen los receptores de la progesterona, del andrógeno, del glucocorticoide y del mineralocorticoide. En la unión del ligando, estos

receptores dimerizan y pueden activar la transcripción de genes ya sea por medio de la unión directa a secuencias específicas sobre el ADN (conocidas como elementos de respuesta) o por medio de la interacción con otros factores de transcripción (tal como el AP1), los cuales a su vez se unen directamente a las secuencias específicas de ADN [Moggs y Orphanides, EMBO Reports 2: 775 - 781 (2001), Hall, y Otros, Journal of Biological Chemistry 276: 36869 - 36872 (2001), McDonnell, Principles Of Molecular Regulation. p 351 - 361 (2000)]. Una clase de proteínas "coreguladoras" también pueden interactuar con el receptor unido al ligando y modular además su actividad transcripcional [McKenna, y Otros, Endocrine Reviews 20: 321 - 344 (1999)]. También se ha demostrado que los receptores de estrógenos pueden suprimir la transcripción mediada por el NF κ B en una forma tanto dependiente como independiente del ligando [Quaedackers, y Otros, Endocrinology 142: 1156 - 1166 (2001), Bhat, y Otros, Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 67: 233 - 240 (1998), Peizer, y Otros, Biochemical & Biophysical Research Communications 286: 1153 - 7 (2001)].

Los receptores de estrógenos también pueden ser activados por medio de la fosforilación. Esta fosforilación es mediada por factores de crecimiento tal como el EGF y ocasiona cambios en la transcripción de genes en ausencia de ligando [Moggs y Orphanides, EMBO Reports 2: 775 - 781 (2001), Hall, y Otros, Journal of Biological Chemistry 276: 36869 - 36872 (2001)].

Un medio menos bien caracterizado por el cual los estrógenos pueden afectar las células es a través de un así llamado receptor de membrana. La existencia de tal receptor es controvertida, pero ha sido bien documentado

que los estrógenos pueden obtener respuestas no genómicas muy rápidas provenientes de las células. La entidad molecular responsable de transducir estos efectos no ha sido aislada de manera definitiva, pero hay evidencia que sugiere que se encuentra al menos relacionada con las formas nucleares de los receptores de estrógeno [Levin, Journal of Applied Physiology 91: 1860 - 1867 (2001), Levin, Trends in Endocrinology & Metabolism 10: 374 - 377 (1999)].

Hasta la fecha, se han descubierto dos receptores de estrógeno. El primer receptor fue clonado alrededor de hace 15 años y ahora es referido como ER α [Green, y Otros, Nature 320: 134 - 9 (1986)]. La segunda forma del receptor de estrógeno fue hallada comparativamente hace muy poco y es llamada ER β [Kuiper, y Otros, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93: 5925 - 5930 (1996)]. El primer trabajo sobre ER β se centró en definir su afinidad por una variedad de ligandos y, efectivamente, se observaron algunas diferencias con el ER α . La distribución en el tejido de ER β ha sido bien localizada en los roedores y no es coincidente con el ER α . Los tejidos tales como el útero del ratón y la rata expresan de manera predominante al ER α , mientras que el pulmón del ratón y la rata expresan de manera predominante al ER β [Couse, y Otros, Endocrinology 138: 4613 - 4621 (1997), Kuiper, y Otros, Endocrinology 138: 863 - 870 (1997)]. Aún dentro del mismo órgano, la distribución de ER α y ER β puede ser dividida en compartimientos. Por ejemplo, en el ovario de ratón, el ER β es altamente expresado en las células granulosas y el ER α se encuentra restringido a las células tecales y estromales [Sar y Welsch, Endocrinology 140: 963 - 971 (1999), Fitzpatrick, y Otros, Endocrinology 140: 2581 - 2591 (1999)]. Sin embargo, hay ejemplos en donde los receptores son

coexpresados y hay evidencia proveniente de estudios in vitro de que ER α y ER β pueden formar heterodímeros [Cowley, y Otros, Journal of Biological Chemistry 272: 19858 - 19862 (1997)].

Se ha descrito un número grande de compuestos que ya sea imitan o bloquean la actividad del 17 β - estradiol. Los compuestos que tienen aproximadamente los mismos efectos biológicos del 17 β - estradiol, el estrógeno endógeno más potente, son referidos como "agonistas de los receptores de estrógeno". Aquellos que, cuando se proporcionados en combinación con el 17 β - estradiol, bloquean sus efectos son llamados "antagonistas de los receptores de estrógeno". En realidad, hay una continuidad entre la actividad del agonista de los receptores de estrógeno y del antagonista de los receptores de estrógeno, y de hecho, algunos compuestos se comportan como agonistas de los receptores de estrógeno en algunos tejidos y antagonistas de los receptores de estrógeno en otros. Estos compuestos con actividad mezclada son llamados moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMS) y son agentes terapéuticamente útiles (por ejemplo EVISTA) [McDonnell, Journal of the Society for Gynecologic Investigation 7: S10 - S15 (2000), Goldstein, y Otros, Human Reproduction Update 6: 212 - 224 (2000)]. La razón precisa del porqué el mismo compuesto puede tener efectos específicos de células no ha sido bien dilucidada, pero se han sugerido las diferencias en la conformación del receptor y/o en el ambiente de las proteínas correguladoras.

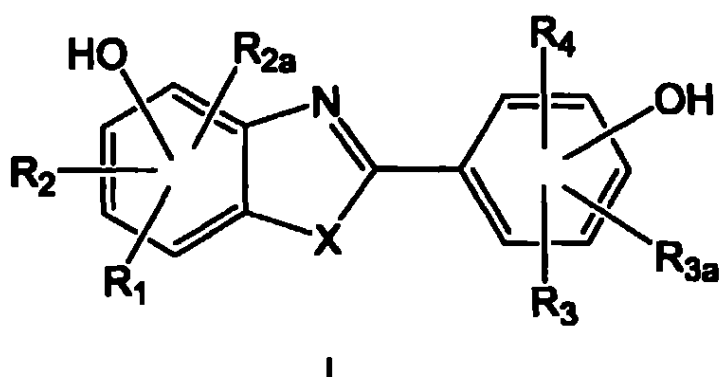
Se ha sabido por algún tiempo que los receptores de estrógenos adoptan diferentes conformaciones cuando se unen a los ligandos. Sin embargo, la consecuencia y sutileza de estos cambios solo han sido reveladas hace

poco. Las estructuras tridimensionales de ER α y ER β han sido resueltas por medio de co-cristalización con diversos ligandos y muestran claramente el reposicionamiento de la hélice 12 en presencia de un antagonista de los receptores de estrógeno que estorba estéricamente a las secuencias de proteína requeridas para la interacción receptor – proteína correguladora [Pike, y Otros, *Embo* 18: 4608 - 4618 (1999), Shiau, y Otros, *Cell* 95: 927 – 937 (1998)]. Además, la técnica de exposición en fagos ha sido empleada para identificar los péptidos que interactúan con los receptores de estrógeno en presencia de diferentes ligandos [Paige, y Otros, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96: 3999 - 4004 (1999)]. Por ejemplo, se identificó un péptido que distinguió entre el ER α unido a los agonistas completos del receptor de estrógeno 17 β - estradiol y dietilestilbestrol. Un péptido diferente mostró que distingue entre el clomifeno unido al ER α y al ER β . Estos datos indican que cada ligando potencialmente coloca al receptor en una conformación única e imprevisible que es probablemente para tener actividades biológicas distintas.

Como se mencionó anteriormente, los estrógenos afectan una panoplia de procesos biológicos. Además, en donde se han descrito diferencias de género (por ejemplo, frecuencias de la enfermedad, respuestas al desafío, etc.), es posible que la explicación involucre la diferencia en los niveles de estrógeno entre los machos y las hembras.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Esta invención proporciona el compuesto estrogénico de la fórmula I que tiene la estructura,



en donde

R₁ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 - 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, sulfoalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, sulfonoalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, arilo de 6 - 10 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de O, N o S, - NO₂, - NR₅R₆, - N(R₅)COR₆, - CN, - CHF₂CN, - CF₂CN, alquinilo de 2 - 7 átomos de carbono, o alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono; en donde los radicales alquilo o alquenilo son substituidos de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR₆, - CO₂R₅, - NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R_2 y R_{2a} son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono, o alquinilo de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono; en donde los radicales alquilo o alquenilo son substituidos de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR_5 , - CO_2R_5 , - NO_2 , $CONR_5R_6$, NR_5R_6 o $N(R_5)COR_6$;

R_3 , R_{3a} , y R_4 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 - 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono; en donde los radicales alquilo o alquenilo son substituidos de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR_5 , - CO_2R_5 , - NO_2 , $CONR_5R_6$, NR_5R_6 o $N(R_5)COR_6$;

R_5 , R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, arilo de 6 - 10 átomos de carbono;

X es O, S, o NR_7 ;

R_7 es hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, arilo de 6 - 10 átomos de carbono, - COR_5 , - CO_2R_5 o - SO_2R_5 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

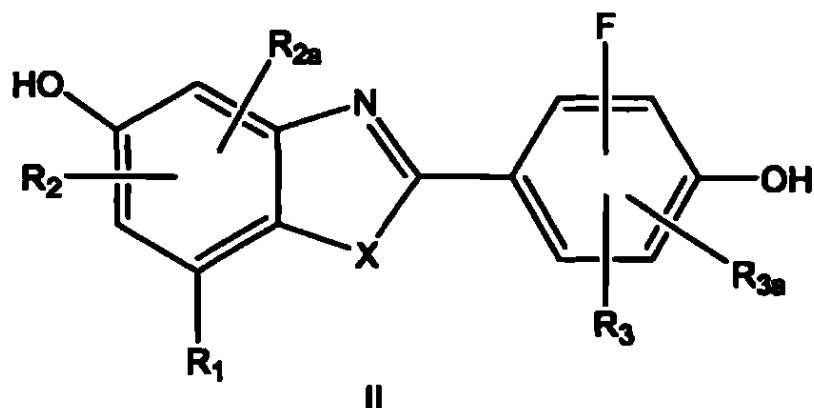
Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, acético, propiónico, láctico,

cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalensulfónico, bencensulfónico, toluensulfónico, canforsulfónico, y ácidos aceptables igualmente conocidos cuando un compuesto de esta invención contiene un radical básico. las sales también pueden ser formadas a partir de bases orgánicas e inorgánicas, tales como las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio, o potasio), sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de alquilamonio que contienen 1 - 6 átomos de carbono o sales de dialquilamonio que contienen 1 - 6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, y sales de trialquilamonio que contienen 1 - 6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, cuando un compuesto de esta invención contiene un radical ácido.

Los términos alquilo, alquenilo, y alquinilo incluyen radicales de cadena tanto ramificada como recta. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, sec - butilo, ter - butilo, vinilo, alilo, acetileno, 1 - metil vinilo, y los similares. Cuando los radicales alquilo o alquenilo son substituidos, ellos pueden ser típicamente mono -, di -, tri - o per - substituidos. Los ejemplos para un substituyente halógeno incluyen 1 - bromo vinilo, 1 - fluoro vinilo, 1,2 - difluoro vinilo, 2,2 - difluorovinilo, 1,2,2 - trifluorovinilo, 1,2 - dibromo etano, 1,2 difluoro etano, 1 - fluoro - 2 - bromo etano, CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, y los similares. El término halógeno incluye bromo, cloro, flúor, y yodo. El término anillo significa fenilo, 1 - naftilo, o 2 - naftilo. Los anillos heterocíclicos preferidos de 5 - 6 miembros incluyen furano, tiofeno, pirrol, isopirrol, pirazol, imidazol, triazol, ditiol, oxatiol, isoxazol, oxazol, tiazol, isotiazolem oxadiazol, furazan, oxatriazol, dioxazol, oxatiazol, tetrazol, pirano, piridina, piridazina,

pirimidina, pirazina, triazina, oxazina, oxatiazina, u oxadiazina. Es más preferido que el anillo heterocíclico sea furano, tiofeno, o tiazol.

De los compuestos de esta invención, se prefiere que el compuesto de la fórmula I tenga la estructura



en donde

R_1 es alqueno de 2 - 7 átomos de carbono; en donde el radical alqueno es sustituido de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR_5 , - CO_2R_5 , - NO_2 , $CONR_5R_6$, NR_5R_6 o $N(R_5)COR_6$;

R_2 y R_{2a} son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, alqueno de 2 - 7 átomos de carbono, alquino de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono; en donde los radicales alquilo, alqueno, o alquino son sustituidos de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono,

trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅, - NO₂,
CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R₃, y R_{3a} son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 - 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono; en donde los radicales alquilo, alquenilo, o alquinilo son substituidos de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅, - NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R₅, R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, arilo de 6 - 10 átomos de carbono;

X es O, S, o NR₇;

R₇ es hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, arilo de 6 - 10 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅ o - SO₂R₅;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es más preferido que X sea O, y aún más preferido que X sea O, y R₁ sea alquenilo de 2 - 3 átomos de carbono, el cual es substituido de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅, - NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆.

Tal como se emplea de acuerdo con esta invención, el término "suministrar," con respecto a suministrar un compuesto o sustancia cubierta por esta invención, significa ya sea administrar directamente tal compuesto o

sustancia, o administrar un profármaco, derivado, o análogo que formará la cantidad efectiva del compuesto o sustancia dentro del cuerpo.

Tal como se emplea de acuerdo con esta invención, el término "ligando selectivo de ER β " significa que la afinidad de unión (como fue medida por medio de IC₅₀, en donde el IC₅₀ del 17 β - estradiol no es más de 3 veces diferente entre ER α y ER β) del ligando al ER β es al menos alrededor de 10 veces más grande que su afinidad de unión al ER α en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide las afinidades de unión al ER α y al ER β . Se prefiere que el ligando selectivo del ER β tendrá una afinidad de unión al ER β que es al menos alrededor de 20 veces más grande que su afinidad de unión al ER α . Es más preferido que el ligando selectivo de ER β tendrá una afinidad de unión al ER β que es al menos alrededor de 50 veces más grande que su afinidad de unión al ER α . Es además preferido que el ligando selectivo de ER β sea no uterotrófico y no mamotrófico.

Tal como se emplea de acuerdo con esta invención, el término "no uterotrófico" significa que produce un incremento en el peso húmedo uterino en un procedimiento estándar de prueba farmacológica de menos de alrededor del 50 % del incremento de peso uterino observado para una dosis eficaz máxima de 17 β - estradiol o 17 α - etinil - 17 β - estradiol en el mismo procedimiento. Se prefiere que el incremento en el peso húmedo uterino será menos de alrededor del 25 % de aquel observado para el estradiol, y más preferido que el incremento en el peso húmedo uterino será menos de alrededor del 10% de aquel observado para el estradiol. Es lo más preferido que el ligando no uterotrófico selectivo de ER β no incrementará el peso

húmedo uterino de manera significativa ($p > 0.05$) en comparación con un control que está desprovisto de actividad uterotrónica (por ejemplo, el vehículo).

Tal como se emplea de acuerdo con esta invención, el término "no mamotrófico" significa que produce un incremento en el mRNA de la caseína cinasa II en un procedimiento estándar de prueba farmacológica de menos de alrededor del 50 % del incremento en el mRNA de la caseína cinasa II observado para una dosis eficaz máxima de 17β - estradiol o 17α - etinil - 17β - estradiol en el mismo procedimiento. Se prefiere que el incremento en el mRNA de la caseína cinasa II será menos de alrededor del 25 % de aquel observado para el estradiol, y más preferido que el incremento en el mRNA de la caseína cinasa II será menos de alrededor del 10% de aquel observado para el estradiol. Es lo más preferido que el ligando no mamotrófico selectivo de $ER\beta$ no incrementará el mRNA de la caseína cinasa II de manera significativa ($p > 0.05$) en comparación con un control que está desprovisto de actividad mamotrófica (por ejemplo, el vehículo).

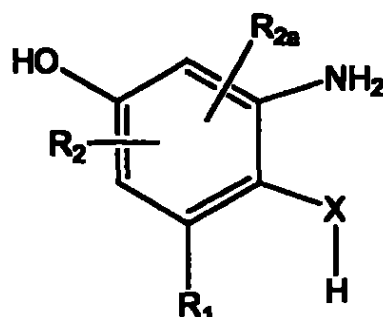
Esta invención también proporciona el uso de un ligando selectivo de $ER\beta$ en el tratamiento o inhibición de la artritis, la enfermedad inflamatoria del intestino, y la endometriosis. De manera más particular, los ligandos selectivos de $ER\beta$ son útiles en el tratamiento o inhibición de la artritis reumatoide, la osteoartritis o las espondiloartropatías; y la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la colitis indeterminada, la colitis infecciosa, o la proctitis ulcerativa. Esta invención estipula además el uso de un ligando selectivo de $ER\beta$ en el tratamiento o inhibición de la hinchazón o erosión de las articulaciones; o el tratamiento o inhibición del daño de las articulaciones

secundario a los procedimientos atrosf6picos o quir6rgicos. Se prefiere que el ligando selectivo de ER β sea no uterotr6fico y no mamotr6fico.

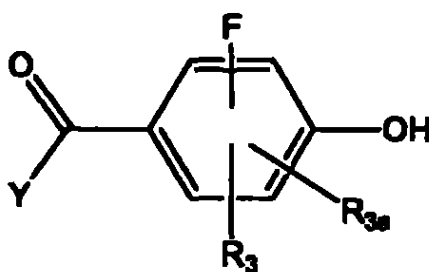
Los reactivos empleados en la preparaci6n de los compuestos de esta invenci6n pueden ser ya sea obtenidos comercialmente o pueden ser preparados por medio de procedimientos est6ndar descritos en la literatura.

En otro aspecto, esta invenci6n se relaciona con un proceso para la preparaci6n de un compuesto de la invenci6n que comprende una de las siguientes:

a) reaccionar un compuesto de la f6rmula



en donde R₁, R₂, R_{2a} y X son como se definieron anteriormente con un compuesto de la f6rmula



en donde R3 y R3a son como se definieron anteriormente y Y es halógeno, -

OH o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

o

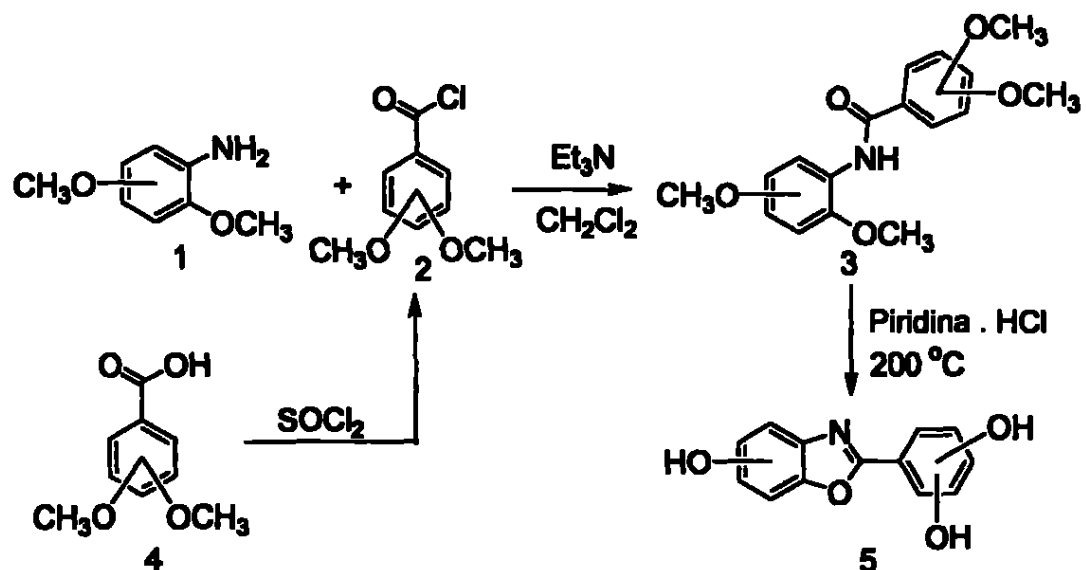
b) convertir un compuesto de la fórmula II como se definió anteriormente a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o

c) resolver una mezcla isomérica de los compuestos de la fórmula II para aislar un enantiómero de un compuesto de la fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

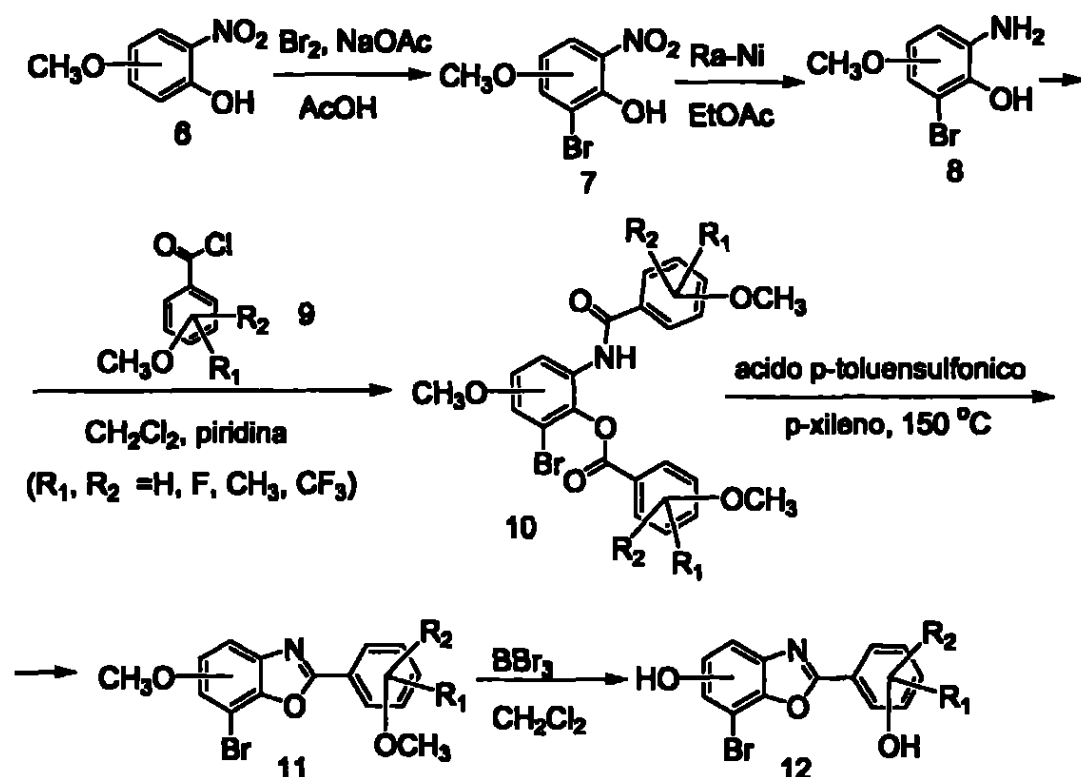
Los compuestos de la presente invención pueden ser por ejemplo preparados de acuerdo con los siguientes Esquemas sintéticos (I - VIII)

Esquema I



En el Esquema I, la dimetoxi anilina 1 comercialmente disponible fue tratada con cloruro de benzoilo 2 comercialmente disponible en presencia de trietilamina para producir la amida 3. El cloruro de benzoilo 2 requerido también fue preparado a partir del ácido benzoico 4 comercialmente disponible en reflujo con cloruro de tionilo. La amida 3 fue convertida al benzoxazol fenólico 5 con el tratamiento con clorhidrato de piridina a temperatura alta (200 °C).

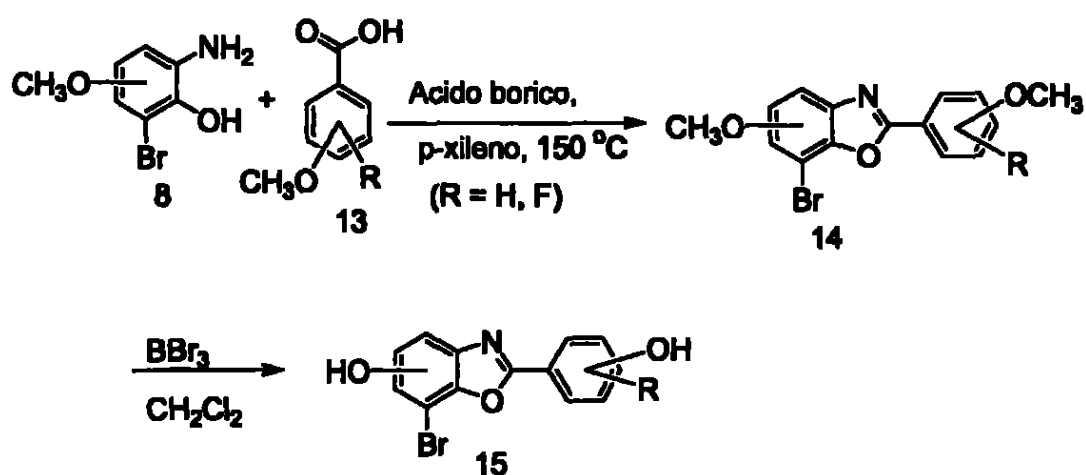
Esquema II



En el Esquema II, el nitro-fenol 6 comercialmente disponible fue bromado con Br_2/NaOAc en ácido acético para producir bromo-fenol 7. La hidrogenación catalítica de 7 con Ra-Ni en EtOAc proporcionó anilina 8. El acoplamiento de 8 con cloruro de benzoilo 9 (comercialmente disponible, o preparado a

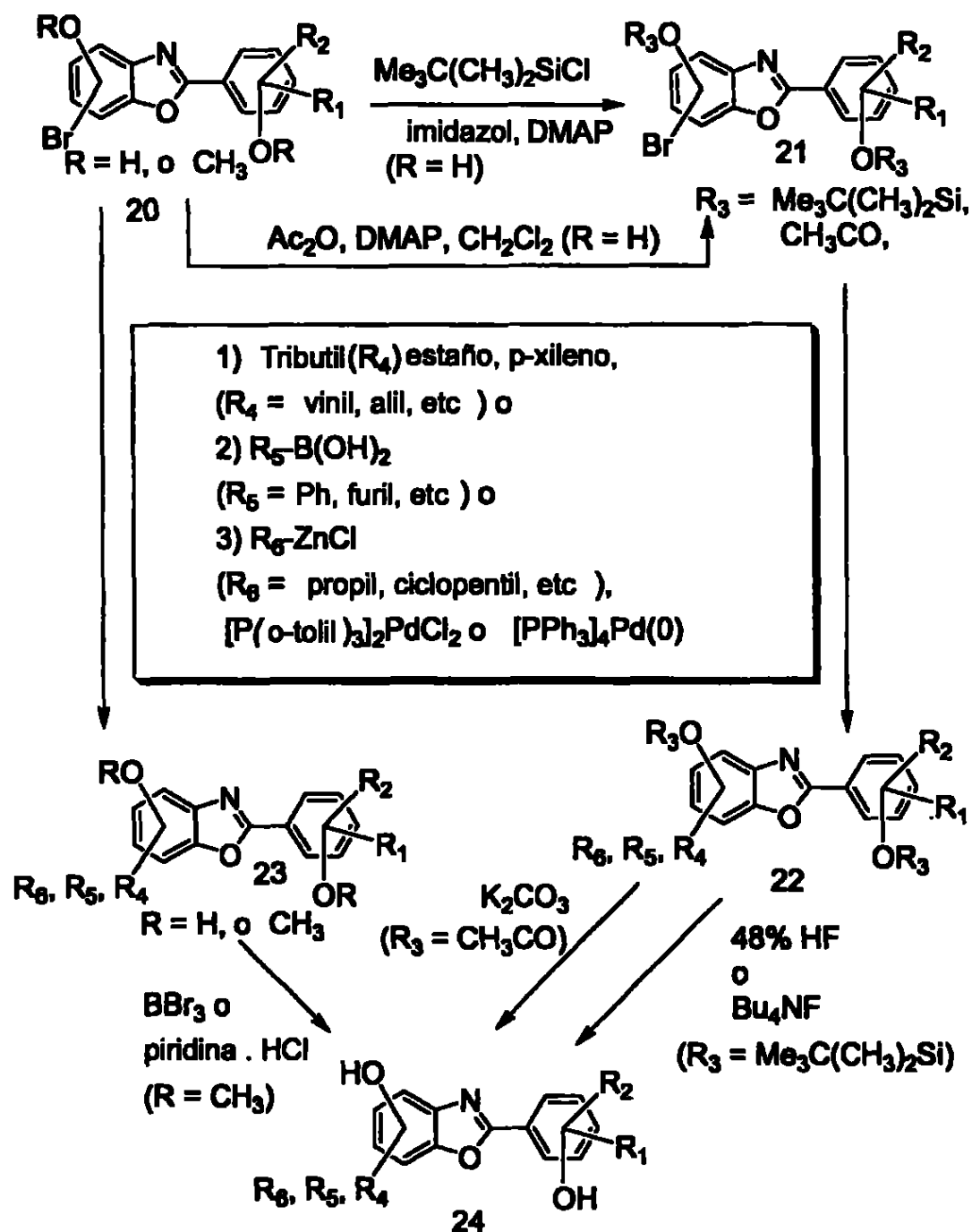
partir del ácido benzoico correspondiente y cloruro de tionilo) en presencia de piridina produjo el éster - amida 10. La conversión de 10 a benzoxazol 11 fue llevada a cabo bajo condiciones ácidas (ácido *p*-toluensulfónico) a temperatura alta (150 °C). La demetilación de 11 con tribromuro de boro en diclorometano proporcionó el benzoxazol fenólico 12.

Esquema III



En el Esquema III, la anilina 8 fue convertida a benzoxazol 14 con el tratamiento con ácido benzoico 13 y ácido bórico en *p*-xileno a temperatura alta (150 °C). La demetilación de 14 con tribromuro de boro en diclorometano produjo el benzoxazol fenólico 15.

Esquema V

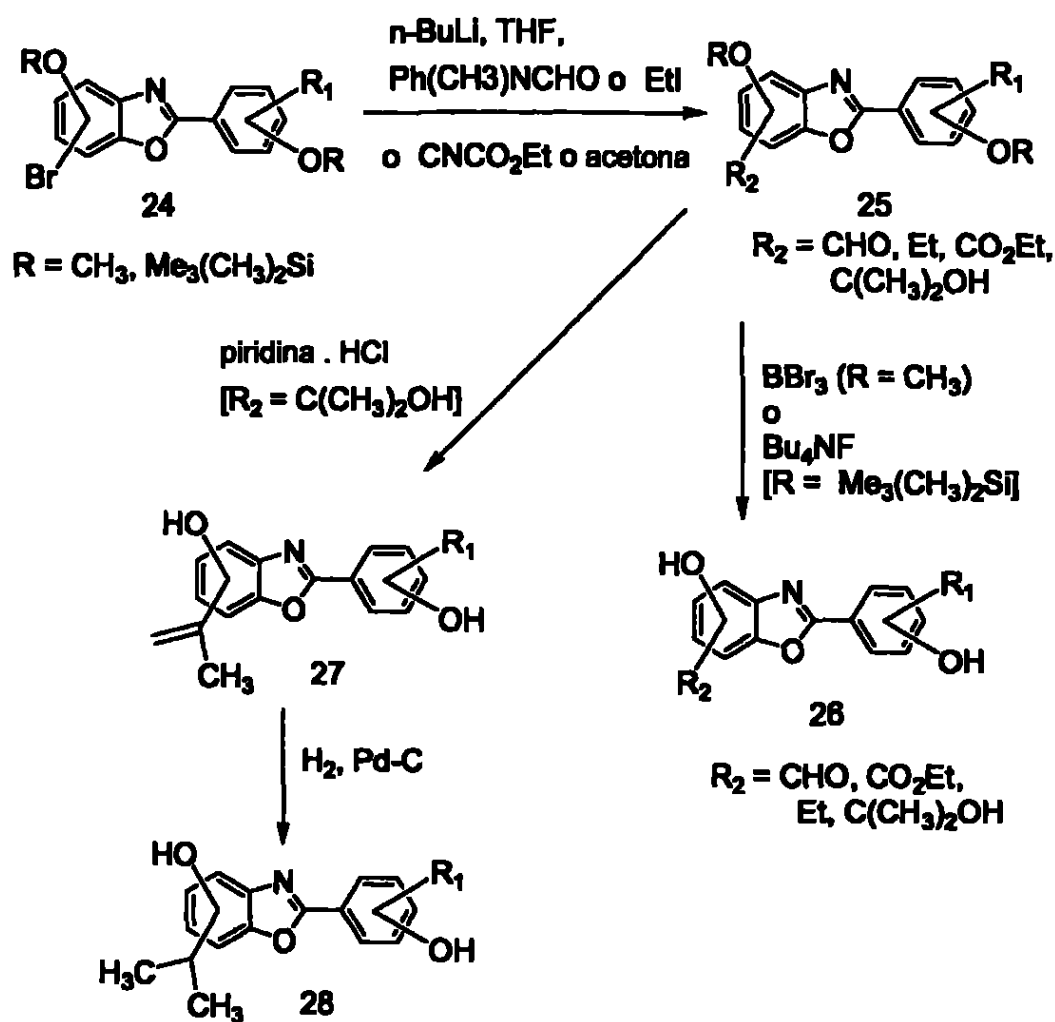


En el Esquema V, los grupos hidroxilo del benzoxazol 20 fueron protegidos ya sea como los silil éteres 21 ($\text{R}_3 = \text{Me}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Si}$) con ter - butildimetilsilil cloruro / imidazol / 4 - dimetilaminopiridina en N,N - dimetilformamida, o como los ésteres 21 ($\text{R}_3 = \text{CH}_3\text{CO}$) con anhídrido acético / 4 - dimetilaminopiridina en diclorometano. Los benzoxazoles 20 y 21 fueron acoplados con una

variedad de reactivos de estaño (esto es, tributil(vinil)estaño, tributil(alil)estaño, tributil(2-furil)estaño, ácidos borónicos o cloruros de zinc en presencia de un catalizador de paladio [esto es, diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)] en *p*-xileno, tolueno, tetrahidrofurano, dimetoximetano o 1,2-dimetoxietano, con la presencia de una base (esto es, Na_2CO_3) para la reacción de acoplamiento del ácido borónico, a temperaturas en el rango de 20 °C a 150 °C, para producir los benzoxazoles 22 y 23.

La desprotección de los silil éteres de 22 ($\text{R}_3 = \text{Me}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Si}$) con ácido fluorhídrico (48 % en peso en agua) o fluoruro de tetrabutilamonio produjo el benzoxazol 24. La saponificación de 22 ($\text{R}_3 = \text{CH}_3\text{CO}$) con carbonato de potasio en dioxano produjo el benzoxazol 24. El benzoxazol 23 ($\text{R} = \text{CH}_3$) fue demetilado con tribromuro de boro en diclorometano o clorhidrato de piridina a alta temperatura (200 °C) para proporcionar el benzoxazol 24.

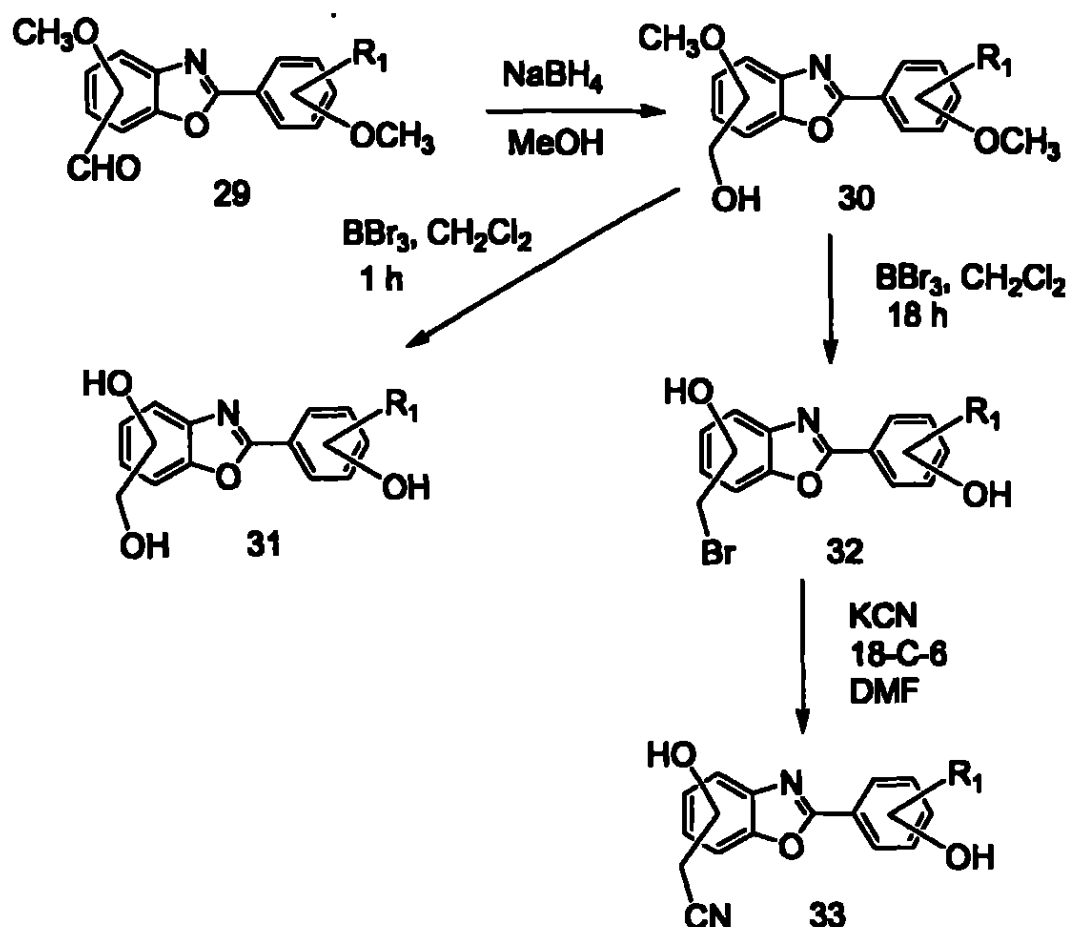
Esquema VI



En el Esquema VI, el benzoxazol 24 fue tratado con n - butillitio a temperaturas bajas (-78°C) seguido por la adición de un electrófilo (esto es CNCO_2Et , $\text{Ph}(\text{CH}_3)\text{NCHO}$, EtI , etc.) para producir el compuesto 25. La desprotección de 25 con tribromuro de boro ($\text{R} = \text{CH}_3$) o fluoruro de tetrabutilamonio ($\text{R} = \text{Me}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Si}$) proporcionó el benzoxazol 26 [$\text{R} = \text{CHO}$, CO_2Et , CH_2CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$].

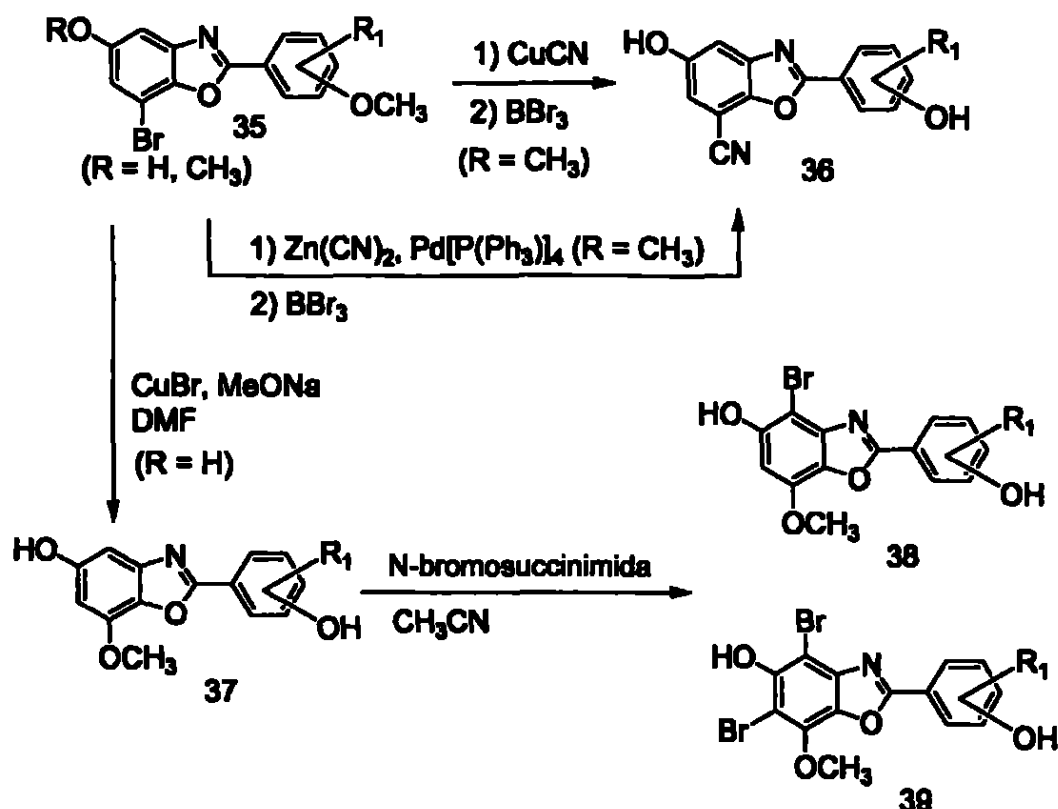
El alcohol terciario 25 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$) fue tratado con clorhidrato de piridina a temperatura alta (200°C) para producir el 1-metil-vinil benzoxazol 27. La reducción de 27 con $\text{H}_2/\text{Pd} - \text{C}$ proporcionó el análogo de isopropilo 28.

Esquema VII



En el Esquema VII, la reducción del benzoxazol 29 con borohidruro de sodio en metanol produjo el alcohol 30. El tratamiento de 30 con tribromuro de boro en CH_2Cl_2 por 1 hora suministró el benzoxazol 31, mientras que el tratamiento prolongado (18 horas) proporcionó el bromuro 32. El bromuro 32 fue convertido a acetonitrilo 33 con el tratamiento con cianuro de potasio y el éter 18 – corona – 6 en N,N - dimetilformamida.

Esquema VIII



En el Esquema VIII, el bromo - benzoxazol 35 ($R = \text{CH}_3$) fue primero tratado con cianuro de cobre (I) en DMF para producir el aril - nitrilo correspondiente, el cual con el tratamiento con tribromuro de boro proporcionó el benzoxazol 36. El benzoxazol 36 también fue preparado a partir de una segunda Ruta sintética, en donde el bromo - benzoxazol 35 fue tratado con cianuro de zinc en presencia de un catalizador de paladio [esto es tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0)] para proporcionar el aril - nitrilo correspondiente, el cual con la demetilación con tribromuro de boro produjo el benzoxazol 38. El benzoxazol 35 ($R = \text{H}$) fue tratado con bromuro de cobre (I), y metóxido de sodio recientemente preparado en DMF para producir el metoxi - benzoxazol 37. La bromación de 37 con N - bromosuccinimida en acetonitrilo proporcionó el

monobromo benzoxazol 38 (producto mayor) y el dibromobenzoxazol 39 (producto menor).

Los procedimientos estándar de pruebas farmacológicas son fácilmente disponibles para determinar el perfil de actividad de un compuesto determinado de prueba. Lo siguiente resume brevemente varios procedimientos representativos de pruebas y pueden incluir datos para los compuestos representativos de la invención. Todos los ensayos, excepto el ensayo de unión de radioligando, pueden ser empleados para detectar la actividad agonista o antagonista del receptor de estrógeno de los compuestos. En general, la actividad agonista del receptor de estrógeno es medida por medio de la comparación de la actividad del compuesto con un estrógeno de referencia (por ejemplo 17β - estradiol, 17α - etinil, 17β - estradiol, estrona, dietilestilbestrol etc.). La actividad antagonista del receptor de estrógeno es generalmente medida por medio del co-tratamiento del compuesto de prueba con el estrógeno de referencia y comparando el resultado con aquel obtenido con el estrógeno de referencia solo. Los procedimientos estándar de pruebas farmacológicas para los SERMs también son proporcionados en las patentes estadounidenses 4,418,068 y 5,998,402 las cuales son incorporadas por la presente como referencia.

Evaluación de las afinidades de unión a $ER\alpha$ y $ER\beta$

Se evaluaron los ejemplos representativos de la invención por su habilidad para competir con el 17β - estradiol por tanto $ER\alpha$ como por $ER\beta$ en un ensayo convencional de unión de radioligando. Este procedimiento de prueba

proporciona la metodología para uno determinar las afinidades de unión relativas por los receptores ER α o ER β . El procedimiento empleado es descrito de manera breve a continuación.

Preparación de los extractos del receptor para la caracterización de la selectividad de la unión. Los dominios de unión del ligando, definidos aquí de manera conveniente como toda secuencia descendente del dominio de unión del ADN, fueron obtenidos por medio de PCR empleando el cADN de longitud completa como plantillas y cebadores que contenían los sitios apropiados de restricción para subclonar mientras se mantenía el marco de lectura apropiado para la expresión. Estas plantillas que contenían los aminoácidos M₂₅₀ - V₅₈₅ del ER α humano [Green, y Otros, Nature 320: 134 - 9 (1986)] y M₂₁₄ - Q₅₃₀ del ER β humano [Ogawa, y Otros, Biochemical & Biophysical Research Communications 243: 122 - 6 (1998)]. El ER β humano fue clonado dentro del pET15b (Novagen, Madison WI) como un fragmento Nco1 - BamH1 que tiene una etiqueta de bandera C - terminal. El ER α humano fue clonado como para el ER β humano excepto que se adicionó una etiqueta N-terminal de His. Las secuencias de todos los constructos empleados fueron verificadas por medio del secuenciamiento completo de ambas hebras.

Las células BL21 (DE3) fueron empleadas para expresar las proteínas humanas. Típicamente, un cultivo durante la noche de 10 mL fue empleado para inocular un cultivo de 1 L de medio LB que contenía 100 μ g/mL de ampicilina. Después de la incubación durante la noche a 37 °C, se adicionó IPTG para una concentración final de 1 mM y la incubación procedió a 25 °C por 2 horas. Las células fueron cosechadas por medio de centrifugación

(1500 x g), y las pastillas fueron lavadas con y resuspendidas en 100 mL de Tris - Cl 50 mM (pH 7.4), NaCl 150 mM. Las células fueron lisadas al pasarlas dos veces a través de una prensa Francesa a 12000 psi (82,737.084 kPa). El lisado fue clarificado por medio de centrifugación a 12,000 x g por 30 minutos a 4 °C y almacenado a - 70 °C.

Evaluación de los extractos en cuanto a la unión específica al [³H] – estradiol.

La salina amortiguadora de fosfato de Dulbecco (Gibco, 1x concentración final) complementada con EDTA 1 mM fue empleada como la solución amortiguadora del ensayo. Para optimizar la cantidad de receptor a usar en el ensayo, [³H] - 17β - estradiol (New England Nuclear; concentración final = 2 nM) dietilestilbestrol 0.6 μM y 100 μL de diversas diluciones del lisado de E. coli fueron adicionados a cada pozo de una placa de microtitulación de alta unión enmascarada (EG & G Wallac). El volumen final del ensayo fue 120 μL y la concentración del DMSO fue ≤ 1%. Después de la incubación a temperatura ambiente por 5 - 18 horas, el material no enlazado fue aspirado y la placa fue lavada tres veces con aproximadamente 300 μL de la solución amortiguadora del ensayo. Después del lavado, 135 μL del cóctel de centelleo (Optiphase Supermix, EG & G Wallac) fueron adicionados a los pozos, y la placa fue sellada y agitada por al menos 5 minutos para mezclar el líquido de centelleo con la solución amortiguadora residual de lavado. La radioactividad enlazada fue evaluada por medio del conteo líquido de centelleo (EG & GWallac Microbeta Plus).

Después de determinar la dilución de cada preparación de receptores que proporcionó la unión específica máxima, el ensayo fue adicionalmente optimizado al estimar el IC₅₀ del 17β - estradiol no etiquetado empleando

diversas diluciones de la preparación del receptor. Fue escogida una dilución final de trabajo para cada preparación del receptor, para la cual el IC₅₀ del 17β - estradiol no etiquetado fue 2 - 4 nM.

Procedimiento de prueba de competición de unión del ligando. Los compuestos de la prueba fueron inicialmente solubilizados en DMSO y la concentración final del DMSO en el ensayo de unión fue ≤ 1%. Se emplearon ocho diluciones de cada compuesto de prueba como un competidor no etiquetado para el [³H] - 17β - estradiol. Típicamente, un conjunto de diluciones del compuesto serían evaluadas de manera simultánea sobre el ERα y el ERβ humanos. Los resultados fueron graficados como DPM medida vs. la concentración del compuesto de prueba. Para ajustar la curva de respuesta a la dosis, un modelo logístico de cuatro parámetros sobre los datos transformados ponderados fue colocado y la IC₅₀ fue definida como la concentración del compuesto que disminuye la unión máxima del [³H] - estradiol al 50%.

Las afinidades de unión para ERα y ERβ (como fueron medidas por IC₅₀) para ejemplos representativos de la invención son mostradas en la Tabla (1).

Tabla 1: Afinidades de unión al ER de los compuestos representativos de la invención		
Ejemplo	ER - β IC ₅₀ (nM)	ER - α IC ₅₀ (nM)
1	140	720
2	863	5110
3	86	1570
4	239	5280
5	59	139
6	39	843
7	1600	5000
8	181	2353
9	440	1500
10	105	2040

Tabla 1: Afinidades de unión al ER de los compuestos representativos de la invención		
Ejemplo	ER - β IC ₅₀ (nM)	ER - α IC ₅₀ (nM)
11	703	> 5000
12	49	1227
13	25	190
14	50	902
15	3	82
16	64	1813
17	42	1210
18	16	464
19	157	2765
20	2	155
21	3	260
22	1	47
23	3	113
24	6	1217
25	2	227
26	4	474
27	4	409
28	25	1036
29	155	803
30	134	3080
31	31	352
32	16	196
33	31	352
34	14	1101
35	15	481
36	11	390
37	79	498
38	102	1010
39	190	7827
40	235	1300
41	6	411
42	95	9620
43	59	2557
44	13	537
45	84	655
46	59	2638
47	1340	No determinado
48	40	2975
49	1042	5230
50	399	> 5000
51	142	775
52	82	1200
53	166	1870
54	135	809
55	313	1980
56	97	1030
57	366	1340
58	26	1435
59	52	2668

Tabla 1: Afinidades de unión al ER de los compuestos representativos de la invención		
Ejemplo	ER - β IC ₅₀ (nM)	ER - α IC ₅₀ (nM)
60	64	559
61	93	1180
62	201	> 10000
63	1	44
64	3	376

Los resultados obtenidos en el procedimiento estándar de prueba farmacológica descrito anteriormente demostraron que los compuestos de esta invención se unen a ambos subtipos del receptor de estrógenos. Los IC₅₀s son generalmente más bajos para el ER β , indicando que estos compuestos son de manera preferente ligandos selectivos de ER β , pero son aún considerados activos en el ER α . Los compuestos de esta invención exhibirán un rango de actividad con base, al menos parcialmente, en sus perfiles de selectividad de afinidad por los receptores. Dado que los compuestos de la invención se unen al ER β con mayor afinidad que al ER α , ellos serán útiles en el tratamiento o inhibición de las enfermedades que puedan ser moduladas por medio del ER β . Adicionalmente, dado que cada complejo ligando receptor es único y, de esta manera, su interacción con diversas proteínas correguladoras es única, los compuestos de esta invención exhibirán actividades diferentes e impredecibles dependiendo del contexto celular. Por ejemplo, en algunos tipos de células, es posible para un compuesto comportarse como un agonista del receptor de estrógeno mientras que en otros tejidos, un antagonista del receptor de estrógeno. Los compuestos con tal actividad han sido algunas veces referidos como SERMs (Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno). A diferencia de muchos estrógenos, no obstante, muchos de los SERMs no ocasionan incrementos en el peso húmedo uterino. Estos compuestos son antiestrogénicos en el

útero y puede antagonizar completamente los efectos tróficos de los agonistas del receptor de estrógeno en el tejido uterino. Estos compuestos, sin embargo, actúan como agonistas del receptor de estrógeno en los sistemas óseo, cardiovascular y nervioso central. Debido a esta naturaleza selectiva de tejidos de estos compuestos, ellos son útiles en el tratamiento o en la inhibición en los estados o síndromes de enfermedad de mamíferos que son ocasionados o asociados con una deficiencia de estrógenos (en ciertos tejidos tales como los óseos o los cardiovasculares) o un exceso de estrógenos (en el útero o en las glándulas mamarias). Además, los compuestos de esta invención también tienen el potencial de comportarse como agonistas del receptor de estrógeno en un tipo de receptor mientras que se comportan como antagonistas del receptor de estrógeno en el otro. Por ejemplo, se ha demostrado que los compuestos pueden antagonizar la acción del 17β - estradiol por medio del $ER\beta$ mientras que exhiben actividad agonista del receptor de estrógeno con el $ER\alpha$ [Sun, y Otros, Endocrinology 140: 800 - 804 (1999)]. Tal actividad ERSAA (Antagonista Agonista Selectiva del Receptor de Estrógeno) estipula la actividad estrogénica farmacológicamente distinta dentro de esta serie de compuestos.

Regulación del mRNA de la metalotioneína II

Los estrógenos que actúan a través de $ER\beta$, pero no de $ER\alpha$, pueden favorecer los niveles de mRNA de metalotioneína II en las células Saos - 2 como fue descrito por Harris [Endocrinology 142: 645 - 652 (2001)]. Los resultados de este procedimiento de prueba pueden ser combinados con los resultados provenientes del procedimiento de prueba descrito a continuación

(procedimiento de prueba indicador de ERE) para generar un perfil de selectividad para los compuestos de esta invención (ver también la WO 00/37681). Los datos para los compuestos representativos de la invención son mostrados en la Tabla (2).

Tabla 2: Regulación del mARN de la metalotioneína – II en las células Saos – 2	
Compuesto	Número de regulaciones
Ejemplo 12	9.6
Ejemplo 14	12.4
Ejemplo 13	9.7

Evaluación del compuesto de prueba empleando un procedimiento de prueba indicador de ERE en células MCF - 7 de cáncer de seno

Se prepararon soluciones patrón de los compuestos de ensayo (normalmente 0.1 M) en DMSO y luego se diluyeron de 10 a 100 – veces con DMSO para preparar soluciones de trabajo de 1 o 10 mM. Los patrones de DMSO son almacenados a ya sea 4 °C (0.1 M) o - 20 °C (< 0.1M). Las células MCF – 7 son pasadas dos veces en una semana con medio de crecimiento [medio D–MEM/F-12 que contiene 10% (v/v) de suero bovino fetal inactivado por calor, 1% (v/v) de Penicilina – Estreptomicina, y glutaMax – 1 2 mM]. Las células son mantenidas en frascos ventilados a 37 °C dentro de un incubador al 5% de CO₂ / 95% de aire humidificado. Un día antes del tratamiento, las células son colocadas en placas con medio de crecimiento a 25,000 células / pozo dentro de placas de 96 pozos e incubadas a 37 °C durante la noche.

Las células son infectadas por 2 horas a 37 °C con 50 µl / pozo de una dilución 1 : 10 del adenovirus 5 - ERE - tk - luciferasa en medio experimental [medio D-MEM/F-12 libre de rojo fenol que contiene 10% (v/v) de suero bovino fetal tratado con carbón inactivado por calor, 1% (v/v) de Penicilina - Estreptomina, glutaMax - 1 2 mM, piruvato de sodio 1 mM]. Los pozos son luego lavados una vez con 150 µL del medio experimental. Finalmente, las células son tratadas por 24 horas a 37 °C en duplicados de 8 pozos / tratamiento con 150 µL / pozo de vehículo (≤ 0. 1% v/v de DMSO) o de compuesto que es diluido ≥ 1000 – veces dentro de medio experimental.

La evaluación selectiva inicial de los compuestos de prueba es realizada a una dosis única de 1 µM que es probada sola (modo agonista del receptor de estrógeno) o en combinación con 17β - estradiol 0.1 nM (EC₈₀; modo antagonista del receptor de estrógeno). Cada placa de 96 pozos también incluye un grupo de control de vehículo (0.1 % v/v de DMSO) y un grupo de control de agonista del receptor de estrógeno (17β - estradiol ya sea 0.1 o 1 nM). Los experimentos de respuesta a la dosis son llevados a cabo en cualquiera de los modos agonista del receptor de estrógeno y/o antagonista del receptor de estrógeno en los compuestos activos en incrementos logarítmicos desde 10⁻¹⁴ hasta 10⁻⁵ M. A partir de estas curvas de respuesta a las dosis, se generan los valores EC₅₀ e IC₅₀, respectivamente. El pozo final en cada grupo de tratamiento contiene 5 µL de 3 x 10⁻⁵ M ICI-182,780 (concentración final 10⁻⁶ M) como un control de antagonista del receptor de estrógeno.

Después del tratamiento, las células son lisadas en un agitador por 15 minutos con 25 µL / pozo de 1X reactivo de lisis del cultivo de células

(Corporación Promega). Los lisados de las células (20 μ L) son transferidos a una placa de luminómetro de 96 pozos, y la actividad de la luciferasa es medida en un luminómetro MicroLumat LB 96 P (EG & G Berthold) empleando 100 μ L / pozo de sustrato de luciferasa (Promega Corporation). Antes de la inyección del sustrato, una medida de fondo de 1 segundo es realizada para cada pozo. Después de la inyección del sustrato, la actividad de la luciferasa es medida por 10 segundos después de un retraso de 1 segundo. Los datos son transferidos desde el luminómetro hasta un computador personal Macintosh y analizados empleando el programa de computador JMP (Instituto SAS); este programa sustrae la lectura de fondo de la medida de luciferasa para cada pozo y luego determina la desviación promedio y estándar de cada tratamiento.

Los datos de la luciferasa son transformados por medio de logaritmos, y el estimador-M de Huber es empleado para ponderar hacia abajo las observaciones periféricas transformadas. El programa de computador JMP es empleado para analizar los datos transformados y ponderados por medio del ANOVA de una - vía (prueba de Dunnet). Los tratamientos de los compuestos son comparados con los resultados del control de vehículo en el modo agonista del receptor de estrógeno, o con los resultados positivos del control agonista del receptor de estrógeno (17β - estradiol 0.1 nM) en el modo antagonista del receptor de estrógeno. Para el experimento inicial de dosis única, si los resultados del tratamiento del compuesto son considerablemente diferentes del control apropiado ($p < 0.05$), entonces los resultados son reportados como el porcentaje relativo al control de 17β - estradiol [esto es, $((\text{compuesto} - \text{control de vehículo}) / (\text{control de } 17\beta - \text{estradiol} - \text{control de vehículo})) \times 100$]. El programa de computador JMP

también es empleado para determinar los valores de EC_{50} y/o IC_{50} provenientes de las curvas no lineales de respuesta a la dosis.

Evaluación de la actividad uterotrónica

La actividad uterotrónica de un compuesto de prueba puede ser medida de acuerdo con los siguientes procedimientos estándar de pruebas farmacológicas.

Procedimiento 1: Las ratas Sprague - Dawley sexualmente inmaduras (18 días de edad) fueron obtenidas de Taconic y se les proporcionó un acceso no restringido a una dieta basada en caseína (Purina Mills 5K96C) y agua. En el día 19, 20 y 21, las ratas son dosificadas de manera subcutánea con el 17α - etinil - 17β - estradiol ($0.06 \mu\text{g}$ / rata / día), el compuesto de prueba o el vehículo (50 % de DMSO / 50 % de PBS de Dulbecco). Para evaluar la actividad antagonista del receptor de estrógeno, los compuestos son coadministrados con 17α - etinil - 17β - estradiol (0.06 g / rata / día). Hay seis ratas / grupo y ellas son sacrificadas aproximadamente 24 horas después de la última inyección por medio de asfixia y neumotórax con CO_2 . Los úteros son removidos y pesados después de quitar la grasa asociada y expresar cualquier fluido interno. Una muestra de tejido también puede ser congelada de manera instantánea para el análisis de la expresión de genes (por ejemplo el factor de complemento 3 del mRNA). Los resultados obtenidos a partir de los compuestos representativos de la invención son mostrados en la Tabla (3).

Tabla 3: Evaluación de compuestos seleccionados en un Procedimiento de Prueba uterotrófica en ratas.

Compuesto	peso promedio uterino (mg) ± SEM
Vehículo	21.4 ± 1.59
17α - etinil, 17β - estradiol (0.06 µg / rata)	85.5 ± 3.1
Ejemplo 12 (2 mg / rata) + 17α - etinil, 17β - estradiol (0.06 µg / rata)	60.2 ± 4.0
Ejemplo 41 (2 mg / rata)	30.3 ± 1.5
Ejemplo 41 (2 mg / rata) + 17α - etinil, 17β - estradiol (0.06 µg / rata)	76.6 ± 3.0
Ejemplo 24 (2 mg / rata)	14.18 ± 1.1
Ejemplo 24 (2 mg / rata) + 17α - etinil, 17β - estradiol (0.06 µg / rata)	80.7 ± 5.3
Vehículo	30.5 ± 3.2
17α - etinil, 17β - estradiol (0.06 µg / rata)	104.7 ± 5.4
Ejemplo 20 (2 mg / rata)	39.2 ± 0.7
Ejemplo 20 (2 mg / rata) + 17α - etinil, 17β - estradiol (0.06 µg / rata)	95.9 ± 5.5
Ejemplo 21 (2 mg / rata)	38.8 ± 1.7
Ejemplo 21 (2 mg / rata) + 17α - etinil, 17β - estradiol (0.06 µg / rata)	93.9 ± 5.9

Procedimiento 2: Los ratones 129 SvE sexualmente inmaduros (18 días de edad) son obtenidos de Taconic y se les proporcionó un acceso no restringido a una dieta basada en caseína (Purina Mills 5K96C) y agua. En el día 22, 23, 24 y 25, los ratones son dosificados de manera subcutánea con el

compuesto o con el vehículo (aceite de maíz). Hay seis ratones / grupo y ellos son sacrificados aproximadamente 6 horas después de la última inyección por medio de asfixia y neumotórax con CO₂. Los úteros son removidos y pesados después de quitar la grasa asociada y expresar cualquier fluido interno. Los siguientes resultados (Tabla (4)) fueron obtenidos para los compuestos representativos de la invención.

Tabla 4: Evaluación de compuestos seleccionados en un Procedimiento de Prueba uterotrófica en ratones.

Compuesto	peso promedio uterino (mg) ± SEM
Vehículo	10.2 ± 2.1
17β - estradiol (50 mg / kg)	41.7 ± 3.6
Ejemplo 21 (20 mg / kg)	12.1 ± 1.7
Vehículo	11.7 ± 0.5
17β - estradiol (50 mg / kg)	41.9 ± 2.9
Ejemplo 24 (50 mg / kg)	10.7 ± 0.9
Vehículo	9.6 ± 0.4
17β - estradiol (50 mg / kg)	40.0 ± 2.0
Ejemplo 34 (50 mg / kg)	10.3 ± 0.7
Vehículo	9.4 ± 0.4
17β - estradiol (50 mg / kg)	35.6 ± 4.4
Ejemplo 25 (50 mg / kg)	9.7 ± 1.0
Vehículo	13.7 ± 2.0
17β - estradiol (50 mg / kg)	40.5 ± 5.84

Compuesto	peso promedio uterino (mg) ± SEM
Ejemplo 12 (50 mg / kg)	13.7 ± 0.82
Ejemplo 20 (50 mg / kg)	13.1 ± 0.86
Vehículo	9.6 ± 0.36
17β - estradiol (50 mg / kg)	40.0 ± 2.0
Ejemplo 34 (50 mg / kg)	10.3 ± 0.69
Vehículo	9.8 ± 1.2
17β - estradiol (50 mg / kg)	42.9 ± 4.8
Ejemplo 26 (50 mg / kg)	9.0 ± 0.3
Ejemplo 42 (50 mg / kg)	9.5 ± 0.6
Ejemplo 64 (50 mg / kg)	9.8 ± 0.7

Evaluación de la osteoporosis y la modulación de lípidos (cardioprotección)

Las ratas Sprague - Dawley hembras, ovariectomizadas o intactas, son obtenidas 1 día después de la cirugía de las Granjas Taconic (rango de peso 240 – 275 g). Ellas son hospedadas de a 3 o 4 ratas / jaula en un cuarto con un horario 12 / 12 (luz / oscuridad) y se les proporcionó con comida (Purina 5K96C rat chow) y agua a voluntad. El tratamiento para todos los estudios comienza 1 día después de la llegada y las ratas son dosificadas 7 días por semana como se indicó para 6 semanas. Un grupo de ratas intactas que concuerdan en edad que no recibieron ningún tratamiento, sirven como un grupo de control intacto, repleto de estrógeno, para cada estudio.

Todos los compuestos de prueba son preparados en un vehículo de DMSO al 50 % (JT Baker, Phillipsburg, NJ) / 1x salina fosfato de Dulbecco

(GibcoBRL, Grand Island, NY) en concentraciones definidas de manera que el volumen de tratamiento es 0.1 mL / 100 g de peso corporal. El 17 β - estradiol es disuelto en aceite de maíz (20 μ g / mL) y entregado de manera subcutánea, 0.1 mL / rata. Todas las dosis son ajustadas a intervalos de tres semanas de acuerdo con las medidas del peso corporal promedio del grupo, y son dadas de manera subcutánea.

Cinco semanas después de la iniciación del tratamiento y una semana antes de la terminación del estudio, cada rata es evaluada respecto a la densidad mineral ósea (BMD). La densidad total y trabecular de la tibia proximal son evaluadas en ratas anestesiadas empleando un XCT - 960M (pQCT; Stratec Medizintechnik, Pforzheim, Alemania). Las medidas son llevadas a cabo como sigue : Quince minutos antes de la exploración, cada rata es anestesiada con una inyección intraperitoneal de 45 mg / kg de ketamina, 8.5 mg / kg de xilacina, y 1.5 mg / kg de acepromacina.

La pata trasera derecha es pasada a través de un tubo de policarbonato con un diámetro de 25 mm y pegado a un marco acrílico con la articulación del tobillo a un ángulo de 90° y la articulación de la rodilla a 180°. El tubo de policarbonato es pegado a una plataforma deslizante que lo mantiene perpendicular a la apertura del pQCT. La plataforma es ajustada de manera que el extremo distal del fémur y el extremo proximal de la tibia estén en el campo de exploración. Una vista de reconocimiento en dos dimensiones es corrida por una longitud de 10 mm y una resolución lineal de 0.2 mm. Después de que la vista de reconocimiento es desplegada en el monitor, el extremo proximal de la tibia es localizado. La exploración de la pQCT es iniciada 3.4 mm distal de este punto. La exploración de la pQCT es de 1 mm

de espesor, tiene un tamaño de voxel (pixel en tres dimensiones) de 0.140 mm, y consiste de 145 proyecciones a través de la tajada.

Después de que se completa la exploración de la pQCT, la imagen es desplegada en el monitor. Una región de interés que incluye la tibia pero excluye el peroné es esbozada. El tejido suave es removido de manera matemática empleando un algoritmo iterativo. La densidad del hueso remanente (densidad total) es reportada en mg/cm^3 . El 55% externo del hueso es quitado en una espiral concéntrica. La densidad del hueso remanente (densidad trabecular) es reportada en mg/cm^3 .

Una semana después de la evaluación de la BMD, las ratas son sacrificadas por medio de asfixia y neumotórax con CO_2 , y la sangre es recolectada para la determinación del colesterol. Los úteros también son removidos y pesados después de quitar toda la grasa asociada y expresar cualquier fluido luminal. El colesterol total es determinado empleando un analizador clínico Boehringer - Mannheim Hitachi 911 empleando el equipo para Colesterol/HP. Las estadísticas fueron comparadas empleando el análisis de una vía de la varianza con la prueba de Dunnet.

Los siguientes resultados fueron obtenidos con los compuestos representativos de la invención (Tabla (5)).

Tabla 5: Evaluación de la densidad mineral ósea en las ratas ovariectomizadas después de la administración de los compuestos seleccionados de la invención

Compuesto	Densidad Mineral Ósea Total (mg/cm ³ promedio ± SEM)	Densidad Mineral Ósea Trabecular (mg/cm ³ promedio ± SEM)
Vehículo	543.49 ± 14.24	353.96 ± 13.46
17β - estradiol (2 µg / rata)	639.49 ± 14.47	453.28 ± 24.93
Ejemplo 24 (10 mg / kg)	517.56 ± 9.67	321.16 ± 9.04
Ejemplo 21 (10 mg / kg)	501.40 ± 11.97	312.34 ± 19.73
Ejemplo 20 (10 mg / kg)	525.51 ± 7.93	287.56 ± 17.56
Ejemplo 20 (10 mg / kg) + 17β - estradiol (2 µg / rata)	682.41 ± 24.01	491.43 ± 36.43
Rata intacta (sin manipulación)	685.28 ± 15.68	510.96 ± 16.99

Evaluación de la actividad antioxidante

Las aortas porcinas son obtenidas de un matadero, lavadas, transportadas en PBS enfriado, y las células endoteliales aórticas son cosechadas. Para cosechar las células, los vasos intercostales de la aorta son amarrados y un extremo de la aorta es sujetado. Colagenasa (Sigma Tipo I) al 0.2 % fresca, filtrada de manera estéril, es colocada en el vaso y el otro extremo del vaso es entonces sujetado para formar un sistema cerrado. La aorta es incubada a 37 °C por 15 - 20 minutos, después de lo cual la solución de colagenasa es recolectada y centrifugada por 5 minutos a 2000 x g. Cada pastilla es suspendida en 7 mL de medio de cultivo de células endoteliales que consiste

de medio libre de rojo fenol DMEM / F12 de Ham complementado con FBS (5 %) tratado con carbón, NuSerum (5 %), L - glutamina (4 mM), penicilina - estreptomicina (1000 U / mL, 100 µg / mL) y gentamicina (75 µg / mL), sembrado en caja de petri de 100 mm e incubado a 37 °C en CO₂ al 5 %. Después de 20 minutos, las células son enjuagadas con PBS y medio fresco adicionado, esto fue repetido de nuevo a las 24 horas. Las células son confluentes después de aproximadamente 1 semana. Las células endoteliales son alimentadas de manera rutinaria dos veces por semana y, cuando son confluentes, se agrega tripsina y son sembradas en una proporción 1 : 7. A la oxidación mediada por células de 12.5 µg / mL LDL se le permite proceder en presencia del compuesto a ser evaluado (5 µM) por 4 horas a 37 °C. Los resultados son expresados como el porcentaje de inhibición del proceso oxidativo como es medido por medio del método TBARS (sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico) para el análisis de los aldehídos libres [Yagi, Biochemical Medicine 15: 212 - 6 (1976)].

Procedimiento estándar de prueba farmacológica de la regulación del mARN del receptor de progesterona

Este procedimiento de prueba puede ser empleado para evaluar la actividad estrogénica o antiestrogénica de los compuestos de esta invención [Shughrue, y Otros, Endocrinology 138: 5476 - 5484 (1997)]. Los datos para los compuestos representativos de la invención son mostrados en la Tabla (6).

Tabla 6. Efecto de los compuestos representativos de la invención sobre la regulación del mARN de la progesterona en el área preóptica del cerebro de la rata

Compuesto (10 mg / kg)	mARN del receptor de la progesterona (unidades arbitrarias; promedio ± desviación estándar)
Vehículo	22.0 ± 10.1
Ejemplo 21	110.5 ± 19.3
Ejemplo 20	238.6 ± 36.3
Ejemplo 12	256.2 ± 42.3
Vehículo	189.2 ± 27.2
Ejemplo 34	511.5 ± 23.7
Ejemplo 25	447.0 ± 60.7
Ejemplo 26	467.8 ± 66.7
Ejemplo 64	431.3 ± 65.6

Procedimiento de Prueba de los Bochorros de las Ratas

El efecto de los compuestos de prueba sobre los bochorros puede ser evaluado en un procedimiento estándar de prueba farmacológica, el cual mide la habilidad de un compuesto de prueba para mitigar el incremento en la temperatura de la piel de la cola, lo cual ocurre cuando a las ratas adictas a la morfina le es retirado abruptamente el fármaco empleando naloxona [Merchenthaler, y Otros, Maturitas 30: 307 - 16(1998)]. También puede ser empleado para detectar la actividad antagonista del receptor de estrógeno por medio de la co-dosificación del compuesto de prueba con el estrógeno de

referencia. Los siguientes datos fueron obtenidos a partir de compuestos representativos de la invención (Tabla (7))

Tabla 7: Efecto de compuestos seleccionados de la invención en un modelo de bochorno en ratas

Compuesto	Cambio de temperatura a los 15 minutos después de la inyección de naloxona (promedio ± SEM)
Vehículo	4.63 ± 0.79
17α - etinil, 17β - estradiol (0.3 mg / kg)	2.12 ± 1.14
Ejemplo 20 (15 mg / kg)	5.28 ± 0.71
Ejemplo 41 (15 mg / kg)	5.25 ± 0.72

Evaluación de la función vasomotora en anillos aórticos aislados de ratas

Las ratas Sprague - Dawley (240 - 260 gramos) son divididas en 4 grupos:

1. Normales, no - ovariectomizadas (intactas)
2. Ovariectomizadas (ovex), tratadas con vehículo
3. Ovariectomizadas, tratadas con 17β - estradiol (1 mg / kg / día)
4. Animales ovariectomizados, tratados con el compuesto de prueba (diversas dosis)

Los animales son ovariectomizados aproximadamente 3 semanas antes del tratamiento. Cada animal recibe ya sea sulfato de 17β - estradiol (1 mg / kg / día) o el compuesto de prueba suspendido en agua destilada, desionizada,

con tween - 80 al 1 % por medio de sonda gástrica. Los animales tratados con vehículo recibieron un volumen apropiado del vehículo empleado en los grupos tratados con el fármaco.

Los animales son sacrificados por medio de inhalación de CO₂ y desangrado. Las aortas torácicas son removidas de manera rápida y colocadas en solución fisiológica a 37 °C con la siguiente composición (mM): NaCl (54.7), KCl (5.0), NaHCO₃ (25.0), MgCl₂ 2H₂O (2.5), D - glucosa (11.8) y CaCl₂ (0.2) gasificada con CO₂ - O₂, 95 % / 5 % para un pH final de 7.4. La adventicia es removida de la superficie exterior y el vaso es cortado en anillos de 2 - 3 mm de ancho. Los anillos son suspendidos en un baño de 10 mL de tejido con un extremo sujetado a la base del baño y el otro a un transductor de fuerza. Una tensión de reposo de 1 gramo es colocada sobre los anillos. Los anillos son equilibrados por 1 hora, las señales son adquiridas y analizadas.

Después de la equilibración, los anillos son expuestos a concentraciones en aumento de fenilefrina (10^{-8} a 10^{-4} M) y la tensión fue registrada. Los baños son luego enjuagados 3 veces con solución amortiguadora fresca. Después del lavado, se adicionó L-NAME 200 mM al baño del tejido y se equilibró por 30 minutos. La curva de respuesta a la concentración de fenilefrina es luego repetida.

Evaluación de la actividad cardioprotectora

Los ratones C57/B1J (apo E KO) deficientes en la apolipoproteína E son obtenidos de las Granjas Taconic. Todos los procedimientos en animales son

llevados a cabo con el cumplimiento estricto de las guías IACUC. Los ratones hembra apo E KO ovariectomizados, de 4 - 7 semanas de edad, son hospedados en jaulas tipo caja de zapatos y se les permitió libre acceso a la comida y el agua. Los animales son distribuidos al azar por peso en grupos (n = 12 - 15 ratones por grupo). A los animales se les administran dosis con los compuestos de prueba o con estrógeno (sulfato de 17β - estradiol a 1 mg / kg / día) en la dieta empleando un Protocolo Preciso de administración de dosis, en donde la cantidad de dieta consumida es medida semanalmente, y la dosis es ajustada como corresponde, con base en el peso del animal. La dieta empleada es una dieta estilo Occidental (57U5) que es preparada por Purina y contiene colesterol al 0.50 %, manteca de cerdo al 20 % y Vitamina E 25 UI / KG. A los animales se les administran las dosis / alimentados empleando este paradigma por un período de 12 semanas. Los animales de control son alimentados con la dieta estilo Occidental y no recibieron el compuesto. Al final del período de estudio, los animales son sacrificados y las muestras de plasma son obtenidas. Los corazones son perfundidos in situ, primero con salina y luego con solución neutra de formalina al 10 % amortiguada.

Para la determinación de los lípidos y lipoproteínas del plasma, se determinan el colesterol total y los triglicéridos empleando métodos enzimáticos con equipos disponibles comercialmente de Boehringer Mannheim y Wako Biochemicals, respectivamente, y son analizados empleando el Analizador Boehringer Mannheim Hitachi 911. La separación y la cuantificación de las lipoproteínas del plasma fueron llevadas a cabo empleando el fraccionamiento por tamaño con FPLC. Brevemente, 50 - 100 mL de suero es filtrado e inyectado dentro de columnas de Superosa 12 y

Superosa 6 conectadas en serie y se eluyó a una velocidad de flujo constante con EDTA de sodio 1 mM y NaCl 0.15 M. Las áreas de cada curva que representan VLDL, LDL y HDL son integradas empleando el programa de computador Waters Millennium™, y cada fracción de lipoproteína es cuantificada al multiplicar el valor de Colesterol Total por el área relativa en porcentaje de cada pico respectivo del cromatograma.

Para la cuantificación de la aterosclerosis aórtica, las aortas son aisladas de manera cuidadosa y colocadas en fijador de formalina por 48 - 72 horas antes de ser manipuladas. Las lesiones ateroscleróticas son identificadas empleando la tinción de Aceite Rojo O. Los vasos son brevemente desteñidos, y luego colocados en imágenes empleando un microscopio Nikon SMU800 ajustado con un sistema de cámara de video Sony 3CCD en coordinación con la Utilidad de Configuración IMAQ (National Instruments) como el programa de computador de captura de imágenes. Las lesiones son cuantificadas de frente a lo largo del arco aórtico empleando un paquete de programa de computador de la utilidad del umbral acostumbrado (Coleman Technologies). La valoración automatizada de las lesiones es llevada a cabo sobre los vasos empleando la función de umbral del programa, específicamente en la región contenida dentro del arco aórtico del borde proximal del tronco braquiocefálico al borde distal de la arteria subclava izquierda. Los datos de la aterosclerosis aórtica son expresados como porcentaje de participación de la lesión estrictamente dentro de esta área luminal definida.

Evaluación del aumento del conocimiento

Las ratas ovariectomizadas ($n = 50$) son habituadas a un laberinto de brazos radiales de 8 brazos por períodos de 10 minutos en cada uno de 5 días consecutivos. Los animales son privados del agua antes de cada habituación y prueba. Una alícuota de 100 μL de agua colocada en los extremos de cada brazo sirve como refuerzo. La adquisición de una tarea cambio-gana (*win - shift task*) en el laberinto de brazos radiales es llevada a cabo al permitir que el animal tenga acceso a un brazo cebado. Después de beber, el animal sale del brazo y entra de nuevo en el compartimiento central, en donde ahora tiene acceso al brazo previamente visitado o a un brazo nuevo. Una respuesta correcta es registrada cuando el animal escoge entrar a un nuevo brazo. A cada animal se le dan 5 ensayos por día por 3 días. Después del último ensayo de adquisición, los animales son asignados a uno de los siguientes cuatro grupos:

1. Controles negativos: inyectados con DMSO al 10 % / vehículo de aceite de ajonjolí una vez por día por 6 días (1 mL / kg, SC)
2. Controles positivos: inyectados con benzoato de 17β - estradiol por 2 días y probados 4 días después de la segunda inyección (benzoato de 17β - estradiol a 10 μg / 0.1 mL por rata)
3. Estradiol : 17β - estradiol será inyectado diariamente por 6 días (20 μg / kg, SC)
4. Compuesto de prueba: inyectado diariamente por 6 días (las dosis varían).

Todas las inyecciones se iniciarán después de la prueba en el último día de adquisición. La última inyección para los grupos 1, 3, y 4 tomará lugar 2 horas antes de la prueba de memoria de trabajo.

La prueba de memoria de trabajo es una tarea demorada de no coincidencia con la muestra (DNMS) utilizando retrasos de 15, 30, o 60 segundos. Esta tarea es una variación de la tarea de adquisición en la cual la rata es colocada en la parte central y se le permite entrar a un brazo como antes. Un segundo brazo se abre una vez que la rata atraviesa la mitad del camino de regreso del primer brazo, y de nuevo a la rata se le requiere para que escoja este brazo. Cuando ha viajado la mitad del camino de regreso de este segundo brazo, ambas puertas son cerradas y se inicia el retraso. Una vez que el retraso ha terminado, ambas puertas originales, y una tercera nueva puerta, son abiertas de manera simultánea. Una respuesta correcta es registrada cuando el animal viaja hasta la mitad del camino de regreso del tercer, nuevo brazo. Una respuesta incorrecta es registrada cuando el animal viaja hasta la mitad del camino de regreso de ya sea el primer o el segundo brazo. Cada animal recibe 5 ensayos en cada uno de los tres intervalos de retraso para un total de 15 ensayos por sujeto.

Evaluación del efecto sobre la pleuresía

La habilidad para reducir los síntomas de la pleuresía inducida de manera experimental en las ratas puede ser evaluada de acuerdo con el procedimiento de Cuzzocrea [Endocrinology 141: 1455 – 63 (2000)].

Evaluación de la protección en contra de la citotoxicidad inducida por glutamato (neuroprotección)

La actividad neuroprotectora de los compuestos de esta invención puede ser evaluada en un procedimiento estándar de prueba farmacológica in vitro empleando el desafío con glutamato [Zaulyanov, y Otros, Cellular & Molecular Neurobiology 19: 705 - 18 (1999); Prokai, y Otros, Journal of Medicinal Chemistry 44: 110 - 4 (2001)].

Evaluación en el Procedimiento de Prueba de Brote Terminal Mamario

Se requieren estrógenos para la elongación ductal completa y la ramificación de los conductos mamarios, y el desarrollo posterior de los brotes terminales lóbulo – alveolares bajo la influencia de la progesterona. En este procedimiento de prueba, la actividad mamotrófica de compuestos seleccionados de la invención fue evaluada de acuerdo con el siguiente procedimiento estándar de prueba farmacológica. Ratas Sprague - Dawley (Granjas Taconic) de veintiocho días de edad fueron ovariectomizadas y se les dejó descansar por nueve días. Los animales fueron hospedados bajo un ciclo de 12 – horas luz / oscuridad, alimentados con una Dieta basada en caselna de Roedores de Laboratorio de Purina 5K96 (Purina, Richmond, IN) y se les permitió acceso libre al agua. Las ratas recibieron luego dosis de manera subcutánea por seis días con vehículo (DMSO al 50 % (JT Baker, Phillipsburg, NJ) / 1x de la salina amortiguada de Fosfato de Dulbecco al 50 % (GibcoBRL), 17 β - estradiol (0.1 mg / kg) o el compuesto de prueba (20 mg

/ kg). Para los tres días finales, las ratas también recibieron dosis de manera subcutánea con progesterona (30 mg / kg). En el séptima día, las ratas fueron sacrificadas y se cortó un cojín de grasa mamaria. Este cojín de grasa fue analizado con respecto al mARN de la caseína cinasa II como un marcador de la proliferación de brotes terminales. El mARN de la caseína cinasa II fue analizado por medio de RT-PCR en tiempo real. Brevemente, el ARN fue aislado con Trizol (GibcoBRL) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras fueron tratadas con ADNasa I empleando el equipo libre de ADN (Ambion), y los niveles del mARN de la caseína cinasa II fueron medidos por medio de la RT - PCR en tiempo real empleando el procedimiento Taqman Gold (PE Applied Biosystems). Un total de 50 ng de ARN fueron analizados por triplicado empleando el par específico de cebadores de la caseína cinasa II (cebador 5', CACACGGATGGCGCATACT; cebador 3', CTCGGGATGCACCATGAAG) y la sonda acostumbrada (TAMRA-CGGCACTGGTTTCCCTCACATGCT-FAM). Los niveles del mARN de la caseína cinasa II fueron normalizados a ARN ribosomal 18s contenido dentro de cada reacción de muestra empleando los cebadores y la sonda suministrados por PE Applied Biosystems. Los siguientes resultados fueron obtenidos para compuestos representativos de la invención (Tabla (8)).

Tabla 8: Evaluación de los compuestos en un ensayo mamotrófico en la rata	
Compuesto	mARN / rARN 18S de la caseína cinasa II (promedio ± SEM)
Vehículo + Progesterona (30 mg / kg)	1.61 ± 0.36
17β - estradiol (0.1 mg / kg) + Progesterona (30 mg / kg)	39.0 ± 5.36
Ejemplo 24 (20 mg / kg) + Progesterona (30 mg / kg)	3.98 ± 0.79

Evaluación en el Procedimiento Estándar de Prueba Farmacológica de HLA en la rata con respecto a la enfermedad inflamatoria del intestino

Los compuestos representativos de la invención fueron evaluados en el procedimiento estándar de prueba farmacológica de HLA en la rata, el cual emula la enfermedad inflamatoria del intestino en humanos. Los siguiente describe brevemente el procedimiento empleado y los resultados obtenidos. Las ratas HLA - B27 machos fueron obtenidas de Taconic y se les proporcionó acceso no restringido al alimento (Dieta de laboratorio de PMI 5001) y al agua. La calidad de la deposición fue observada diariamente y clasificada de acuerdo con la siguiente escala: Diarrea = 3; deposición suave = 2; deposición normal = 1. Al final del estudio, se recolectó el suero y se almacenó a - 70 °C. Se preparó una sección del colon para análisis histológico y se analizó un segmento adicional con respecto a la actividad de la mieloperoxidasa.

En el Estudio A, a las ratas (de 22 - 26 semanas de edad) se les administró dosis de manera subcutánea una vez por día por siete días con uno de los regímenes listados a continuación. Hubo cinco ratas en cada grupo y la última dosis fue administrada dos horas antes de la eutanasia.

- Vehículo (50 % de DMSO / 50 % de PBS de Dulbecco)
- Ejemplo 24 (50 mg / kg)

Los resultados del Estudio A son mostrados en la Tabla (9). Las ratas que recibieron dosis con vehículo continuaron teniendo diarrea durante todo el transcurso del estudio. La calidad de la deposición se mejoró en las ratas tratadas con el Ejemplo 24.

Tabla 9: Evaluación del carácter de la deposición de las ratas con HLA tratadas de manera subcutánea con los compuestos por 5 días. El valor reportado es el resultado promedio del grupo.		
Día	Vehículo	Ejemplo 24 (50 mg / kg)
1	3	2.8
2	3	2
3	3	1.8
4	3	1.6
5	3	1.6
6	3	1.4
3 = diarrea ; 2 = deposición suave; 1 = deposición normal		

En el Estudio B, las ratas (de 8 - 10 semanas de edad) recibieron dosis de manera oral por veintiséis días como sigue:

- Vehículo (Tween – 80 al 2 % / metilcelulosa al 0.5 %)
- Ejemplo 25 (10 mg / kg de los días 1 - 14; luego se incrementó a 20 mg / kg en el d15)
- Ejemplo 34 (10 mg / kg)

Los siguientes resultados fueron obtenidos (Tabla (10)) y muestran que el carácter de la deposición mejoró en todas las ratas tratadas con los compuestos representativos de la invención.

Tabla 10: Evaluación del carácter de la deposición de las ratas con HLA tratadas de manera oral con vehículo o con los compuestos representativos provenientes de la invención. El valor reportado es el resultado promedio del grupo.

Día	Vehículo	Ejemplo 25	Ejemplo 34
1	1	1	1
2	1	1	1
3	1	1.25	1
4	1.25	1.25	1.25
5	2.5	1.75	2
6	2.75	1.5	1.75
7	2.75	2	1.75
8	2.75	2	1.5
9	3	1.75	1.5
10	3	1.5	1.25
11	2.75	2	1.5
12	2.75	1.75	1.5
13	2.75	2.25	1.25
14	2.75	2	1.25

Día	Vehículo	Ejemplo 25	Ejemplo 34
15	2.75	2	1.25
16	3	1.5	1
17	2.75	1.5	1
18	2.75	1.5	1.25
19	2.75	1.25	1
20	ND	ND	ND
21	ND	ND	ND
22	3	1.25	1
23	3	1.25	1
24	3	1.25	1
25	3	1.25	1
26	3	1.25	1
ND: No determinado			
3 = diarrea; 2 = deposición suave; 1 = deposición normal			

En el Estudio C, las ratas (de 8 - 10 semanas de edad) recibieron dosis de manera oral una vez por día por cuarenta y seis días con una de las formulaciones listadas a continuación. Hubo 4 ratas en cada grupo y la última dosis fue administrada dos horas antes de la eutanasia.

- Vehículo (Tween – 80 al 2 % / metilcelulosa al 0.5 %)
- Ejemplo 21 (10 mg / kg de los días 1 - 18; luego se incrementó a 20 mg / kg en el d19)
- Ejemplo 24 (10 mg / kg de los días 1 - 24; luego se incrementó a 20 mg / kg en el d25)

Los siguientes resultados fueron obtenidos (Tabla (11)) y muestran que el carácter de la deposición mejoró con la administración de todos los compuestos selectivos del ER β :

Tabla 11: Resultados de la deposición proveniente de las ratas con HLA tratadas de manera oral con el vehículo o con los compuestos representativos provenientes de la invención. El valor reportado es el resultado promedio del grupo.

Día	Vehículo	Ejemplo 24	Ejemplo 21
1	2.75	2.75	2.75
2	3	2.75	3
3	3	2.75	2.75
4	3	2.5	2.75
5	3	2	2.75
6	3	2.5	2.5
7	3	2.25	2.5
8	3	2.25	2.75
9	3	2.25	2.5
10	3	2.25	2.75
11	3	2.25	2.5
12	3	1.75	2.5
13	3	2.25	2.5
14	3	2	2.5
15	3*	1.75	2.5
16	3	1.75	2.5
17	3	1.75	2.5
18	3	1.75	2.5
19	3	1.75	2.75
20	3	1.75	2.5
21	3	1.75	2.75
22	3	1.75	2.5
23	3	1.75	2.25
24	3	2	1.75
25	3	2	2
26	2.75	2.25	2

Día	Vehículo	Ejemplo 24	Ejemplo 21
27	3	1.75	2
28	3	1.75	2
29	3	1.5	2
30	2.75	1.5	2.25
31	3	1.5	2.25
32	3	1.5	2
33	3	1.75	1.5
34	3	1.75	1.75
35	3	1.5	1.5
36	3	1.5	1.75
37	3	1.25	1.5
38	3	1.75	1.5
39	3	1.75	2
40	3	1.5	1.75
41	3	1.75	2
42	3	1.5	2
43	3	1.5	2
44	3	1.5	2
45	3	1.25	2
46	3	1.25	2
3 = diarrea; 2 = deposición suave; 1 = deposición normal			

Análisis Histológico

El tejido del colon fue sumergido en formalina neutra amortiguada al 10 %. Cada espécimen de colon fue separado en cuatro muestras para evaluación. Los tejidos fijados con formalina fueron procesados en un procesador de infiltración al vacío Tissue Tek (Miles, Inc; West Haven, Connecticut) para la incrustación en parafina. Las muestras fueron seccionadas a 5 µm y luego teñidas con hematoxilina y eosina (H & E) para evaluaciones histológicas

ciegas empleando una escala modificada después de Boughton - Smith. Después de que se completaron los resultados, las muestras fueron descubiertas, y los datos fueron tabulados y analizados por medio del modelo lineal de ANOVA con comparaciones promedio múltiples. Las secciones del tejido del colón fueron evaluados con respecto a varios indicadores de enfermedad y a resultados relativos determinados. Tal como se muestra en la Tabla (12) (un combinado de dos estudios de administración de dosis subcutánea, incluyendo al Estudio A), el ejemplo 24 es efectivo en la reducción de varias medidas de lesión de los tejidos.

Tabla 12: Resultado histológico de la gravedad de la enfermedad en el modelo de la rata HLA - B27 : Combinado de dos estudios empleando la administración subcutánea de dosis por 5 días.					
Grupo	Ulceración (0 – 2)	Inflamación (0 – 3)	Profundidad de la lesión (0 – 2)	Fibrosis (0 – 2)	Resultado total
Vehículo	1.38	2.69	1.19	0.88	6.13
Ejemplo 24 (50 mg / kg)	0.25*#	1.05*#	0.2#	0*	1.5*#
Ejemplo 24 (10 mg / kg) ^a	0.81*	1.63*	0.69*	0.50*	3.6*
Ejemplo 24 (1 mg / kg) ^a	1.25	1.63*	0.88*	0.75	4.4*
^a datos tomados de un segundo estudio * sig < vehículo o EE + ICI # sig < EE					

El tejido Intestinal proveniente del Estudio B (ver anteriormente) también fue examinado de manera histológica. Como se muestra a continuación (Tabla (13)), ambos compuestos redujeron de manera significativa el resultado total de la enfermedad.

Tabla 13 : Resultado histológico de la gravedad de la enfermedad en el colon de animales tratados de manera oral por 4 semanas con los compuestos representativos provenientes de la invención. Promedios ± DS					
Grupo	Ulceración (0 – 2)	Inflamación (0 – 3)	Profundidad de la lesión (0 – 2)	Fibrosis (0 – 2)	Resultado total
Vehículo	1.44 ± 0.66	2.88 ± 0.14	1.56 ± 0.63	1.06 ± 0.32	6.94 ± 1.51
Ejemplo 25	0.44 ± 0.24*	1.50 ± 0.35*	0.44 ± 0.24*	0.31 ± .13*	2.69 ± 0.52*
Ejemplo 34	0.75 ± 0.46*	1.81 ± 0.13*	0.63 ± 0.32*	0.31 ± 0.32*	3.50 ± 1.10*
* sig < vehículo					

El tejido Intestinal proveniente del Estudio C (ver anteriormente) también fue examinado de manera histológica. Como se muestra a continuación (Tabla (14)), el Ejemplo 24 redujo de manera significativa el resultado total de la enfermedad. Los resultados del Ejemplo 21 en todos los parámetros de la enfermedad, aunque no estadísticamente significativos, fueron más bajos que los resultados correspondientes provenientes de las ratas tratadas con vehículo.

Tabla 14: Resultado histológico de la gravedad de la enfermedad en el colon de animales tratados de manera oral por 7 semanas con los compuestos representativos provenientes de la invención. Promedios ± DS.					
Grupo	Ulceración (0 – 2)	Inflamación (0 – 3)	Profundidad de la lesión (0 – 2)	Fibrosis (0 – 2)	Resultado total
Vehículo	1.19 ± 0.69	2.38 ± 0.32	1.0 ± 0.54	0.94 ± 0.75	5.50 ± 2.1
Ejemplo 21	0.81 ± 0.47	2.06 ± 0.43	0.75 ± 0.50	0.56 ± 0.32	4.19 ± 1.74
Ejemplo 24	0*	0.69 ± 0.24*	0*	0*	0.69 ± 0.24*
* sig < vehículo					

Evaluación en dos modelos de artritis

Ensayo de ratas de Lewis de artritis inducida con coadyuvante. Sesenta ratas de Lewis, hembras, de 12 semanas de edad, son hospedadas de acuerdo con procedimientos estándar de operación de instalaciones. Ellas reciben un régimen estándar de alimento y agua a voluntad. Cada animal es identificado por medio de una tarjeta de la jaula que indica el grupo del proyecto y el número del animal. Cada número de rata es marcado por medio de marcador de tinta indeleble en la cola. Al menos 10 - 21 días antes del estudio, ellas son anestesiadas y ovariectomizadas por medio de técnicas quirúrgicas estándar asépticas.

El Coadyuvante Completo de Freund (Sigma Immuno Chemicals, St. Louis, MO) es empleado para inducir la artritis, cada mL contiene 1 mg de la Micobacteria de la tuberculosis aniquilada por calor y secada, 0.85 mL de aceite mineral y 0.15 mL de monooleato de manida Lote No. 084H8800.

Los siguientes son ejemplos de dos procedimientos de prueba. Procedimiento de prueba de inhibición: Treinta ratas son inyectadas de manera intradérmica con 0.1 mL del Coadyuvante – Completo de Freund en la base de la cola. Los animales son distribuidos al azar en cuatro grupos, cada grupo contiene seis ratas. Cada día, los grupos reciben vehículo (50 % de DMSO (JT Baker, Phillipsburg, NJ) / 1x salina de fosfato de Dulbecco (GibcoBRL, Grand Island, NY)) o el compuesto de prueba (administrado de manera subcutánea). Todas las ratas iniciaron el tratamiento en el Día 1. Los datos para los compuestos representativos de la invención son mostrados en la Tabla (15).

Procedimiento de prueba del tratamiento: Treinta ratas son inyectadas de manera intradérmica con 0.1 mL del Coadyuvante – Completo de Freund en la base de la cola. Los animales son distribuidos al azar en cuatro grupos, cada grupo contiene seis ratas. Cada día, los grupos reciben vehículo (50 % de DMSO (JT Baker, Phillipsburg, NJ) / 1x salina de fosfato de Dulbecco (GibcoBRL, Grand Island, NY)) o el compuesto de prueba (administrado de manera subcutánea). Todas las ratas iniciaron el tratamiento en el Día 8 después de la inyección de coadyuvante. Los datos para los compuestos representativos de la invención son mostrados en las Tablas (16), (17) y (18).

El análisis estadístico fue llevado a cabo empleando el Abacus Concepts Super ANOVA (Abacus Concepts, Inc. Berkeley, CA). Todos los parámetros de interés fueron sometidos al Análisis de Varianza con la nueva prueba de rango múltiple post hoc de Duncan entre grupos. Los datos son expresados totalmente como promedio $\pm$ desviación estándar (SD), y las diferencias fueron consideradas significativas si $p < 0.05$.

El grado de la gravedad de la artritis es monitoreado diariamente en términos de los siguientes índices de enfermedad: eritema en la pata trasera, hinchazón en la pata trasera, sensibilidad de las articulaciones, y los movimientos y la postura. Una escala de enteros de 0 a 3 es empleada para cuantificar el nivel del eritema (0 = pata normal, 1 = eritema suave, 2 = eritema moderado, 3 = eritema grave) e hinchazón (0 = pata normal, 1 = hinchazón suave, 2 = hinchazón moderada, 3 = hinchazón grave). El resultado máximo por día es 12.

Al final del estudio, las ratas son sacrificadas con CO₂, las patas traseras son removidas en la autopsia y fijadas en formalina amortiguada al 10 %, y las articulaciones tarsales son descalcificadas e incrustadas en parafina. Las secciones histológicas son teñidas con Hematoxilina y Eosina o con el tinte Safranina O – Verde Rápido.

Las porciones son codificadas de manera que el examinador este ciego con respecto a los grupos de tratamiento. El tejido sinovial proveniente de las articulaciones tarsales es evaluado con base en la hiperplasia sinovial, la infiltración de células inflamatorias, y la formación de pannus [Poole y Coombs, International Archives of Allergy & Applied Immunology 54:97 – 113 (1977)] como se resume a continuación.

Categoría	Grado
1. Células de recubrimiento sinovial	
a. Sin cambio	0
b. Células agrandadas, ligeramente engrosadas	1
c. Células agrandadas, incremento en los números moderadamente engrosadas. Sin ningún vello presente	2
d. Células agrandadas, engrosadas. Vello presente	3
2. Fibroplasia	
a. Sin cambio	0
b. Fibroplasia presente bajo las células de recubrimiento	1
c. Áreas pequeñas de tejido areolar reemplazadas por tejido fibroso	2
d. Reemplazo del tejido areolar por tejido fibroso	3
3. Células Inflamatorias	
a. Selección totalmente dispersa, ocasionalmente observada	0
b. Las células se presentan en pequeños números en o justo bajo la capa de células de recubrimiento y/o alrededor de los vasos sanguíneos	1
c. Puede presentarse pequeña colección focal de células	2
d. Grandes números de células se encuentran presentes en la cápsula y en o bajo las capas de células de recubrimiento. A menudo se observan grandes focos.	3
4. Pannus	
a. No detectable	0
b. Detectable	1

Además, el cartílago y el hueso articulares son evaluados empleando el sistema de graduación histológica de Mankin [Mankin, y Otros, Journal of Bone & Joint Surgery - American Volumen 53: 523 - 37 (1971)] como se muestra a continuación.

Categoría	Grado
1. Estructura	
a. Normal	0
b. Irregularidad superficial	1
c. Pannus e irregularidad superficial	2
d. Fisuras en la zona de transición	3
e. Fisuras en la zona radial	4
f. Fisuras en la zona calcificada	5
g. Desorganización completa	6
2. Células	
a. Normal	0
b. Hiper celularidad difusa	1
c. Clonación	2
d. Hipocelularidad	3
3. Tinción con Safranina - O	
a. Normal	0
b. Reducción ligera	1
c. Reducción modesta	2
d. Reducción severa	3
e. No se notó el tinte	4
4. Integridad de la línea ondulante	
a. Intacta	0
b. Cruzada por los vasos sanguíneos	1

Tabla 15 : Evaluación de la inflamación de las articulaciones de las ratas de Lewis: Protocolo de inhibición

Día	Vehículo	Ejemplo 24
1	0.00	0.00
2	0.00	1.00
3	4.50	4.50
4	5.50	4.83
5	9.33	5.83
6	10.50	6.16
7	10.60	6.16
8	11.00	5.33
9	11.50	5.66
10	11.33	4.33
11	10.83	3.16
12	10.83	3.16
13	11.00	2.16
14	11.00	3.33
15	11.00	3.00
16	11.00	1.66
17	10.50	1.50

Tabla 16: Evaluación de la inflamación de las articulaciones de las ratas de Lewis: Protocolo de tratamiento

Día	Vehículo	Ejemplo 24	Ejemplo 27	Ejemplo 32
1	10.83	11.33	11.33	11.33
2	11.00	11.15	11.15	10.83
3	10.83	11.33	11.33	9.33
4	11.33	9.50	9.83	8.00
5	11.50	8.00	8.83	5.83
6	11.50	7.00	7.83	3.33
7	11.50	5.83	6.16	3.00
8	11.50	4.83	5.00	2.50

Día	Vehículo	Ejemplo 24	Ejemplo 27	Ejemplo 32
9	11.00	3.50	4.33	2.50
10	11.00	3.83	2.66	2.50
11	10.66	3.83	1.83	2.50
12	10.66	3.83	1.83	2.50
13	10.50	3.16	2.66	2.50
14	9.83	3.16	2.66	2.50
15	8.10	2.83	2.00	2.00
16	7.35	2.83	2.00	1.33
17	6.50	2.00	1.50	1.00

Tabla 17: Resultado histológico de la sinovitis en las articulaciones tarsales de las ratas de Lewis (promedio ± DS): Protocolo de tratamiento

Grupo	Estructura Sinovial (0 – 3)	Fibroplasia (0 – 3)	Células Inflamatorias (0 – 3)	Pannus (0 – 1)	Resultado Total de la Sinovitis (0 – 10)
Vehículo	2.58 ± 0.38	1.75 ± 0.42	2.92 ± 0.20	1.00 ± 0.89	8.25 ± 1.57
Ejemplo 24 50 mg /kg	1.42 ± 0.49*	0.42 ± 0.80*	1.33 ± 0.41*	0.08 ± 0.20*	3.25 ± 1.54*
* sig < vehículo					

Tabla 18: Resultado histológico del cambio de cartílago (resultados de Mankin) en las articulaciones tarsales de las ratas de Lewis (promedio ± DS): Protocolo de tratamiento

Grupo	Estructura del Cartílago (0 – 6)	Células de Cartílago (0 – 3)	Tinción con Safranina O / Verde Rápido (0 – 4)	Integridad de la línea ondulante (0 – 1)	Resultado Total de Mankin (0 – 10)
Vehículo	2.83 ± 0.28	2.58 ± 0.38	2.50 ± 0.32	0	7.92 ± 0.74
Ejemplo 24 50 mg /kg	1.58 ± 0.49*	0.83 ± 0.75*	1.25 ± 0.69*	0	3.67 ± 1.86*
* sig < vehículo					

Evaluación en el modelo de artritis de la Rata HLA - B27. Los compuestos representativos de la invención fueron evaluados en el procedimiento estándar de prueba farmacológica en la rata HLA - B27, el cual emula la artritis en humanos. Lo siguiente describe brevemente el procedimiento empleado y los resultados obtenidos. Las ratas HLA - B27 macho fueron obtenidas de Taconic y se les proporcionó acceso no restringido a una comida (Dieta de Laboratorio 5001 de PMI) y al agua. Los resultados y la histología de las articulaciones son evaluadas como se describió anteriormente para el modelo de ratas de Lewis de artritis inducida con coadyuvante.

Estudio 1: Las ratas (de 8 - 10 semanas de edad) recibieron dosis de manera oral una vez por día por cuarenta y seis días con una de las formulaciones listadas a continuación. Hubo 4 ratas en cada grupo y la última dosis fue administrada dos horas antes de la eutanasia.

- Vehículo (Tween – 80 al 2 % / metilcelulosa al 0.5 %)
- Ejemplo 21 (10 mg / kg de los días 1 - 18; luego se incrementó a 20 mg / kg en el d19)
- Ejemplo 24 (10 mg / kg de los días 1 - 24; luego se incrementó a 20 mg / kg en el d25)

Los siguientes resultados fueron obtenidos para los compuestos representativos de la invención (Tablas (19) y (20)).

Tabla 19: Evaluación de la inflamación de las articulaciones del Estudio 1			
Día	Vehículo	Ejemplo 24	Ejemplo 21
29	2.5	1.5	0.75
30	6	0.5	1.75
31	5	0.5	1.25
32	6.75	1.25	0.75
33	8	2	1
34	8	2.25	1.25
35	8	2	2.25
36	6	2.25	1
37	7.5	2	4
38	6.5	2.75	1.5
39	7.5	2.25	1.5
40	7.5	1.75	2.25
41	6.5	2	2.25
42	6.5	2.5	1.5
43	6	4.75	1.25
44	6.75	3	1
45	5.5	2.75	2.5
46	8	3.25	2

Tabla 20: Evaluación de la histología de las articulaciones del Estudio 1.		
Compuesto	Resultado de la Sinovitis (promedio ± DS)	Resultado de Mankin (promedio ± DS)
Vehículo	7.75 ± 2.6	6.75 ± 1.0
Ejemplo 24	3.17 ± 0.3*	3.5 ± 1.8**
Ejemplo 21	6.1 ± 0.75	4.6 ± 0.9
* sig < vehículo, p < 0. 07		
** sig < vehículo, p < 0.05		

Estudio 2: Las ratas (de 8 - 10 semanas de edad) recibieron dosis de manera oral por cuarenta y seis días con una de las formulaciones listadas a continuación. Hubo 4 ratas en cada grupo y la última dosis fue administrada dos horas antes de la eutanasia.

- Vehículo (Tween – 80 al 2 % / metilcelulosa al 0.5 %)
- Ejemplo 25 (10 mg / kg de los días 1 - 14; luego se incrementó a 20 mg / kg en el d15)
- Ejemplo 34 (10 mg / kg)

Los siguientes resultados fueron obtenidos para los compuestos representativos de la invención (Tabla (21)).

Tabla 21: Evaluación de la inflamación de las articulaciones de las ratas con HLA del Estudio 2.			
Día	Vehículo	Ejemplo 25	Ejemplo 34
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0
7	0	0	0
8	2.5	1	0.25
9	3.75	2	0.75
10	2.75	2.25	0.5
11	3.5	2.25	0.5
12	1.25	2	0.25

Día	Vehículo	Ejemplo 25	Ejemplo 34
13	1.25	2	0.5
14	1.25	2	0
15	5.25	3.75	0.5
16	4.5	3	0.5
17	3.5	2.75	0.25
18	3.75	2	0.75
19	5.5	1.5	1
22	3.25	1.25	1
23	6.5	2.5	1.75
24	6.5	2	1.75
25	6.25	2	2
26	7	1.75	3

Evaluación en modelos in vivo de la carcinogénesis

La habilidad de los compuestos de esta invención para tratar e inhibir diversas malignidades o trastornos hiperprolíficos puede ser evaluada en procedimientos estándar de pruebas farmacológicas que son fácilmente disponibles en la literatura, e incluye los siguientes dos procedimientos.

Cáncer de seno. Los ratones sin timo nu/nu (desnudos) son obtenidos ovariectomizados de los Laboratorios Charles River (Wilmington, MA). Un día antes de la inyección de las células tumorales, a los animales se les implantan píldoras de liberación retardada que contienen 0.36 - 1.7 mg de 17 β - estradiol (liberación de 60 o 90 días, Innovative Research of America, Sarasota, FL) o un placebo. La píldora es introducida de manera subcutánea dentro de la región intraescapular empleando un trocar de precisión de calibre 10. Posteriormente, los ratones son inyectados de manera

subcutánea dentro del tejido del pecho con ya sea 1×10^7 células MCF - 7 o 1×10^7 células BG - 1. Las células son mezcladas con un volumen igual de matrigel, una preparación de la matriz de la membrana basal para aumentar el establecimiento del tumor. Los compuestos de prueba pueden ser evaluados ya sea al administrar la dosis un día después de la implantación de las células del tumor (régimen de inhibición) o después de que los tumores han alcanzado un cierto tamaño (régimen de tratamiento). Los compuestos son administrados ya sea de forma intraperitoneal o de forma oral en un vehículo de tween - 80 al 1 % en salina cada día. El tamaño del tumor es evaluado cada tres o siete días.

Cáncer de colon. La habilidad para tratar o inhibir el cáncer de colon puede ser evaluada en el procedimiento de prueba de Smimoff [Oncology Research 11: 255 – 64 (1999)].

Evaluación de la neuroprotección en dos procedimientos de prueba in vivo

Isquemia global transitoria en el gerbo mongólico. El efecto de los compuestos de prueba sobre la prevención o el tratamiento de la lesión cerebral en respuesta a la privación / reperfusión de oxígeno puede ser medida empleando el siguiente procedimiento de prueba.

Los gerbos mongólicos hembra (60 - 80 g; Laboratorios Charles River Laboratories, Kingston, NY) fueron hospedados en las instalaciones de cuidado animal de Wyeth – Ayerst (Certificado por la AAALAC) con un fotoperíodo de 12 horas de luz día, 12 horas de oscuridad y acceso libre a

agua de grifo y una dieta de caseína baja en estrógeno (Purina; Richmond, IN). Después de la aclimatación (3 - 5 días), los gerbos fueron anestesiados con isoflurano (mezcla al 2 - 3 % con O₂), ovariectomizados (Día 0). Comenzando la mañana siguiente (Día 1), los gerbos fueron tratados de manera subcutánea cada día con ya sea vehículo (ETOH 10 % / aceite de maíz), 17 β - estradiol (1 mg / kg, sc) o un compuesto experimental. En el día 6, los gerbos (n = 4 - 5 / grupo) fueron anestesiados con isoflurano, las arterias carótidas comunes se visualizaron por medio de una incisión en la línea media del cuello y ambas arterias fueron ocluidas de manera simultánea por 5 minutos con broches para microaneurisma no traumática. Después de la oclusión, los broches fueron removidos para permitir la perfusión cerebral y la incisión del cuello fue cerrada con grapas de heridas. Todos los animales fueron colocados en ayuno durante la noche anterior a la cirugía de isquemia global, una etapa que facilita la lesión isquémica consistente. En el día 12, los gerbos fueron expuestos a una dosis letal de CO₂, y los cerebros fueron congelados en hielo seco y almacenados a - 80 °C. Los protocolos de animales empleados para estos estudios fueron revisados y aprobados por el Comité de Cuidado y Uso de Animales de Radnor / Collegeville (Radnor/Collegeville Animal Care and Use Committee RACUC/CACUC) en Investigaciones Wyeth - Ayerst.

El grado de protección neuronal fue evaluado por medio del análisis de hibridación in situ del mRNA de la neurogranina. Brevemente, las secciones coronales del crióstato de 20 μ m fueron recolectadas en porta objetos cubiertos con gelatina, secadas y almacenadas a - 80 °C. En el momento del procesamiento, las cajas de los portaobjetos desecados fueron calentadas a temperatura ambiente, los portaobjetos fueron post-fijados en

paraformaldehído al 4 %, tratados con anhídrido acético y luego delipidados y deshidratados con cloroformo y etanol. Los portaobjetos procesados montados en la sección fueron luego hibridizados con 200 μ l (6×10^6 DPM / portaobjetos) de una ribosonda antisentido o sentido (control) para la Neurogranina (NG-241 etiquetada con 35 S - UTP; bases 99 - 340) en una mezcla de hibridación de formamida al 50 % e incubados durante la noche a 55 °C en una cámara de portaobjetos humidificada sin cubreobjetos. La mañana siguiente, los portaobjetos fueron recolectados en estantes, sumergidos en 2xSSC (NaCl 0.3 M, citrato de sodio 0.03 M; pH 7.0) / DTT 10 mM, tratados con ARNasa A (20 μ g / mL) y lavados (2 x 30 min.) a 67 °C en 0.1x SSC para remover la etiqueta no específica. Después de la deshidratación, los portaobjetos fueron opuestos a la película de rayos X BioMax (BMR - 1; Kodak) durante la noche.

El nivel de la señal de hibridación de la neurogranina fue empleado para valorar cuantitativamente el grado de pérdida neuronal en la región CA1 después de la lesión y para evaluar la eficacia del 17 β - estradiol y los compuestos experimentales. El mRNA de la neurogranina fue seleccionado para estos estudios porque es altamente expresado en las neuronas hipocámpales incluyendo la CA1, pero se encuentra ausente en la glía y en otros tipos de células presentes en esta región del cerebro. Por lo tanto, la medida de la cantidad del mRNA de la neurogranina presente representa a las neuronas sobrevivientes. Las medidas de densidad óptica relativa de la señal de hibridación de la neurogranina fueron obtenidas de la película de autoradiogramas con un sistema de análisis de imagen basado en computador (C - Imaging Inc. Pittsburgh, PA). Los resultados provenientes de las 6 secciones (40 μ m aparte) por animal fueron promediados y evaluados

de manera estadística. Los valores numéricos son reportados como el promedio $\pm$ SEM. El análisis de una vía de la varianza fue empleado para probar las diferencias en el nivel del mARN de la neurogranina y todas las afirmaciones de sin diferencia en los resultados de la sección implican que $p > 0.05$.

Los siguientes resultados fueron obtenidos con los compuestos representativos de la invención (Tabla (22)).

Tabla 22: Efecto de los compuestos representativos de la invención en la preservación de las neuronas en el hipocampo de los gerbos	
Compuesto	mARN de la neurogranina (unidades arbitrarias, promedio $\pm$ desviación estándar)
Vehículo	0.0
Ejemplo 24	0.0
Ejemplo 41	43.0 $\pm$ 21.8

Oclusión de la arteria cerebral media en ratones. La neuroprotección puede ser evaluada de acuerdo con los procedimientos de pruebas descritos por Dubal [ver, Dubal, y Otros, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98: 1952 – 1957 (2001), Dubal, y Otros, Journal of Neuroscience 19: 6385 - 6393 (1999)].

Procedimiento estándar de prueba farmacológica de inhibición de la ovulación

El procedimiento de prueba es empleado para determinar si los compuestos de prueba pueden inhibir o cambiar el ritmo de la ovulación. También puede ser empleado para determinar el número de oocitos ovulados [Lundeen, y Otros, J Steroid Biochem Mol Biol 78: 137 - 143 (2001)]. Los siguientes datos fueron obtenidos a partir de los compuestos representativos de la invención (Tabla (23))

Tabla 23: Efecto de los compuestos representativos de la invención en la inhibición de la ovulación	
Compuesto	Número de oocitos (promedio ± SEM)
Vehículo	13.00 ± 0.72
Ejemplo 20 (50 mg / kg)	14.13 ± 0.79
Ejemplo 24 (50 mg / kg)	13.86 ± 0.77

Evaluación en un procedimiento estándar de prueba farmacológica de endometriosis

Este procedimiento se encuentra ligeramente modificado con respecto a un método publicado [Bruner - Tran. y Otros, Journal of Clinical Investigación 99: 2851 – 2857 (1997)]. En breve, tejido endometrial normal humano (día 12 del ciclo) es tratado in vitro durante la noche con 17β - estradiol 10 nM y luego se implantó dentro de ratones desnudos sin timo ovariectomizados. Para los objetivos de estos estudios, los ratones no reciben implantes de estrógeno / placebo como se describió en el documento. Se permite que se establezcan

lesiones por al menos 10 días, luego la administración de dosis orales diariamente se inicia y continua por al menos 15 días. Debe notarse que todos los ratones tienen lesiones visibles al inicio de la administración de las dosis. En la autopsia, se determina el número de ratones con lesiones al igual que las lesiones por ratón.

El compuesto del Ejemplo 24 fue evaluado tres veces en este procedimiento a una dosis de 10 mg / kg. En cada procedimiento de prueba, los ratones que recibieron dosis con el compuesto del Ejemplo 24 tenían menos lesiones en la autopsia que aquellos ratones que recibieron dosis con el vehículo. Por ejemplo, en el Estudio 1, cada uno de los cuatro ratones en el grupo de vehículo tenía al menos una lesión y hubo 10 lesiones en total en este grupo. En comparación, solo dos de los seis ratones tratados con el Ejemplo 24 tenían alguna lesión y solo una lesión fue encontrada por animal. Por lo tanto, debido a que todos los ratones tenían lesiones al inicio del tratamiento, el compuesto del Ejemplo 24 ocasionó la regresión de la lesión en cuatro de los seis ratones.

Con base en los resultados obtenidos en los procedimientos estándar de pruebas farmacológicas, los compuestos de esta invención son moduladores del receptor de estrógeno útiles en el tratamiento o inhibición de condiciones, trastornos, o estados de enfermedad que son mediados al menos parcialmente por una deficiencia o un exceso de estrógenos, o que pueden ser tratados o inhibidos por medio del uso de un agente estrogénico. Los compuestos de esta invención son particularmente útiles en el tratamiento de una paciente peri-menopáusica, menopáusica, o post-menopáusica en el cual los niveles de estrógenos endógenos producidos se encuentran muy

disminuidos. La menopausia es generalmente definida como el último período menstrual natural y se caracteriza por el cese de la función ovárica, conduciendo a la disminución sustancial del estrógeno que circula en el torrente sanguíneo. Tal como se emplea aquí, la menopausia también incluye condiciones de disminución de la producción de estrógenos que pueden ser quirúrgicamente, químicamente, o que pueden ser causadas por un estado de enfermedad que conduce a la disminución o cese prematuro de la función ovárica.

Los compuestos de esta invención también son útiles en la inhibición o el tratamiento de otros efectos de la privación de estrógeno, incluyendo, bochornos, atrofia vaginal o vulvar, vaginitis atrófica, sequedad vaginal, prurito, dispareunia, disuria, urinación frecuente, incontinencia urinaria, infecciones del tracto urinario. Otros usos en el tracto reproductivo incluyen el tratamiento o la inhibición del sangrado uterino disfuncional. Los compuestos también son útiles en el tratamiento o la inhibición de la endometriosis.

Los compuestos de esta invención también son activos en el cerebro, y son, por lo tanto, útiles para la inhibición o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la disminución cognoscitiva, la libido reducida, la demencia senil, los trastornos neurodegenerativos, la depresión, la ansiedad, el insomnio, la esquizofrenia, y la infertilidad. Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento o en la inhibición del crecimiento anormal de tejido benigno o maligno incluyendo, la glomérulo esclerosis, la hipertrofia prostática, los leiomiomas uterinos, el cáncer de seno, la escleroderma, la fibromatosis, el cáncer endometrial, el síndrome poliquístico de los ovarios, los pólipos endometriales, el cáncer de seno benigno, la adenomiosis, el

cáncer de ovario, el melanoma, el cáncer de próstata, los cánceres del colon, los cánceres del SNC, tal como el glioma o la astioblastoma.

Los compuestos de esta invención son cardioprotectores y son antioxidantes, y son útiles en la reducción de los niveles de colesterol, triglicéridos, Lp (a), y LDL; en la inhibición o en el tratamiento de la hipercolestemia, la hiperlipidemia, la enfermedad cardiovascular, la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la restenosis, y el vasospasmo, y en la inhibición del daño de la pared vascular de los eventos celulares que conducen hacia el daño vascular mediado por el sistema inmune. Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la inflamación o enfermedades autoinmunes, incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis indeterminada), artritis (artritis reumatoide, espondiloartropatías, osteoartritis), pleuresia, lesión por isquemia / reperfusión (por ejemplo apoplejía, rechazo de transplantes, infarto al miocardio, etc.), asma, arteritis con células gigantes, prostatitis, uveítis, psoriasis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y sepsia.

Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento o inhibición de los trastornos oculares incluyendo cataratas, uveítis, y degeneración macular y en el tratamiento de condiciones de la piel tales como envejecimiento, alopecia, y acné.

Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento o en la inhibición de los trastornos metabólicos tales como la diabetes tipo II, del

metabolismo de lípidos, del apetito (por ejemplo, la anorexia nerviosa y la bulimia).

Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento o en la inhibición de los trastornos del sangrado tales como la telangiectasia hemorrágica hereditaria, el sangrado uterino disfuncional, y en la lucha contra el ataque hemorrágico.

Los compuestos de esta invención también son útiles en estados de enfermedad en donde la amenorrea es ventajosa, tal como la leucemia, la ablación endometrial, la enfermedad renal o hepática crónica o las enfermedades o trastornos de la coagulación.

Los compuestos de esta invención pueden ser empleados como un agente anticonceptivo, particularmente cuando son combinados con una progestina.

Cuando son administradas para el tratamiento o la inhibición de un estado o trastorno particular de enfermedad, se entiende que la dosis efectiva puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, del modo de administración, de la condición, y de la gravedad de la misma, de la condición que es tratada, al igual que de los diversos factores físicos relacionados con el individuo que es tratado. La administración efectiva de los compuestos de esta invención puede ser dada en una dosis oral de desde alrededor de 0.1 mg / día a alrededor de 1,000 mg/día. De manera preferible, la administración será desde alrededor de 10 mg / día a alrededor de 600 mg/día, de manera más preferible desde alrededor de 50 mg / día a alrededor de 600 mg / día, en una dosis única o en dos o más dosis

divididas. Se espera que las dosis diarias proyectadas varíen con la ruta de administración.

Tales dosis pueden ser administradas en cualquier forma útil para dirigir los compuestos activos de aquí al torrente sanguíneo del receptor, oralmente, por medio de implantes, parenteralmente (incluyendo las inyecciones intravenosas, intraperitoneales, de manera intraarticular y subcutáneas), rectalmente, intranasalmente, tópicamente, ocularmente (por medio de gotas para los ojos), vaginalmente, y de manera transdérmica.

Las formulaciones orales que contienen los compuestos activos de esta invención pueden comprender cualesquiera formas orales empleadas de manera convencional, incluyendo tabletas, cápsulas, formas bucales, trociscos, pastillas y líquidos orales, suspensiones o soluciones. Las cápsulas pueden contener mezclas de(l) (los) compuesto(s) activo(s) con rellenos inertes y/o diluyentes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, de papa, o de tapioca), azúcares, agentes endulzantes artificiales, celulosas pulverizadas, tales como las celulosas cristalinas y microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc. Las formulaciones útiles en tableta pueden ser preparadas por medio de métodos de compresión convencional, de granulación húmeda o de granulación seca y utilizan diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes ligantes, lubricantes, desintegrantes, agentes que modifican la superficie (incluyendo los surfactantes), agentes de suspensión o estabilización, incluyendo, pero sin limitarse a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma acacia, goma de xantano,

citrato de sodio, complejos de silicatos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar pulverizada. Los agentes preferidos que modifican la superficie incluyen agentes que modifican la superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de los agentes que modifican la superficie incluyen, pero no se limitan a, poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárflico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitan, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de aluminio y magnesio, y trietanolamina. Las formulaciones orales de aquí pueden utilizar formulaciones estándar de acción retardada o de acción prolongada para modificar la absorción de(l) (los) compuesto(s) activo(s). La formulación oral también puede consistir en la administración del ingrediente activo en agua o en un jugo de fruta, que contiene los solubilizantes o emulsificantes apropiados como se requiera.

En algunos casos, puede ser deseable administrar los compuestos directamente a las vías respiratorias en la forma de un aerosol.

Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados parenteralmente o de manera intraperitoneal. Las soluciones o las suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o sal farmacológicamente aceptable pueden ser preparadas en agua mezclada de manera adecuada con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden ser preparadas en glicerol, polietilén glicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones normales de

almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservante para inhibir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen las soluciones o dispersiones estériles acuosas y los polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones estériles inyectables. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al grado en que exista fácil jeringabilidad. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada en contra de la acción contaminante de microorganismos tales como las bacterias y los hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilen glicol y polietilen glicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

Para los propósitos de esta revelación, se entiende que las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los recubrimientos internos de los pasajes corporales incluyendo los tejidos epiteliales y de las mucosas. Tales administraciones pueden ser llevadas a cabo empleando los actuales compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales).

La administración transdérmica puede ser llevada a cabo a través del empleo de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, no es tóxico para la piel, y permite la

entrega del agente para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo por medio de la piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles, y dispositivos de oclusión. Las cremas y los ungüentos pueden ser emulsiones viscosas líquidas o semisólidas del tipo ya sea de aceite – en – agua o agua – en – aceite. También pueden ser adecuadas las pastas compuestas de polvos de absorción dispersadas en petróleo o petróleo hidrofílico que contiene el ingrediente activo. Pueden emplearse una variedad de dispositivos de oclusión para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo tal como una membrana semi – permeable que cubre un reservorio que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos de oclusión son conocidos en la literatura.

Las formulaciones de supositorios pueden ser preparadas a partir de materiales tradicionales, incluyendo la manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para modificar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. También pueden emplearse las bases de supositorios solubles en agua, tal como los polietilen glicoles de diversos pesos moleculares.

La preparación de los ejemplos representativos de esta invención es descrita a continuación.

Ejemplo 1**2 - (5 - Hidroxi - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 4 - diol****Etapas a) *N* - (2, 5 - Dimetoxifenil) - 2, 5 - dimetoxibenzamida.**

Una mezcla de ácido 2,5 - dimetoxibenzoico (5.0 g, 27.5 mmol) y cloruro de tionilo (15 mL) fue colocada bajo reflujo por 1 h. Los volátiles fueron removidos al vacío. El residuo fue disuelto en THF (20 mL) y adicionado dentro de una solución fría (0 °C) de 2,5 - dimetoxianilina (4.6 g, 30.2 mmol), trietilamina (5 mL, 35.9 mmol) y THF (40 mL). La mezcla fue agitada por 30 min., vertida dentro de agua, acidificada con HCl (2 N) y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 2 / 1) dieron un sólido blanco (8.1 g, 93 % de rendimiento, p. f. 121 - 123 °C); EM *m/e* 318 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₇H₁₉NO₅

Calculado : C, 64.34; H, 6.03; N, 4.41

Hallado : C, 64.29; H, 5.95; N, 4.44

Etapas b) 2 - (5 - Hidroxi - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 4 - diol.

Una mezcla de *N* - (2, 5 - dimetoxifenil) - 2, 5 - dimetoxibenzamida (1.0 g, 3.1 mmol) y clorhidrato de piridina (2.0 g, 17.3 mmol) fue agitada a 200 °C por 1 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se adicionó HCl (10 mL, 2 N). La mezcla fue luego extraída con EtOAc y los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 2 / 1) dio un sólido blanco (0.8 g, 76 % de rendimiento, p. f. 309 - 311 °C); EM *m/e* 242 (M-H)⁺.

Análisis para: $C_{13}H_9NO_4$

Calculado : C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76

Hallado: C, 63.98; H, 3.71; N, 5.62

Ejemplo 2

3 - (5 - Hidroxi - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 2 - diol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,5 - dimetoxianilina, y del ácido 2,3 - dimetoxibenzoico. El producto fue obtenido como un sólido café claro, p. f. 239 - 241 °C; EM m/e 244 (M+H)⁺

Análisis para: $C_{13}H_9NO_4$

Calculado : C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76

Hallado: C, 63.86; H, 3.90; N, 5.74

Ejemplo 3

2 - (3 - Fluoro - 4 - hidroxfenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,5 - dimetoxianilina, y del ácido 3 - fluoro - 4 - metoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 262 - 268 °C; EM m/e 244 (M - H)⁺.

Análisis para: $C_{13}H_8FNO_3$

Calculado : C, 63.68; H, 3.29; N, 5.71

Hallado : C, 64.01; H, 3.25; N, 5.63

Ejemplo 4

2 - (3 - Cloro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,5 - dimetoxianilina, y del ácido 3 - cloro - 4 - metoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 254 - 256 °C; EM m/e 260 (M - H)⁺.

Análisis para : $C_{13}H_8ClNO_3$

Calculado : C, 59.67; H, 3.08; N, 5.35

Hallado: C, 59.59; H, 3.02; N, 5.25

Ejemplo 5

2 - (2 - Cloro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2, 5 - dimetoxianilina, y del ácido 2 - cloro - 4 - metoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 253 - 255 °C; EM m/e 262 (M+H)⁺.

Análisis para : $C_{13}H_8ClNO_3$

Calculado : C, 59.67; H, 3.08; N, 5.35

Hallado : C, 59.79; H, 2.87; N, 5.36

Ejemplo 6

2 - (3 - Fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,4 - dimetoxianilina, y del ácido 3 - fluoro - 4 - metoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 269 - 271 °C; EM m/e 244 (M - H)⁺.

Análisis para : C₁₇H₁₇NO₃

Calculado : C, 63.68; H, 3.29; N, 5.71

Hallado: C, 63.53; H, 3.71; N, 5.38

Ejemplo 7

2 - (3 - *ter* - Butil - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,4 - dimetoxianilina, y del ácido 3 - *ter* - butil - 4 - metoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 220 - 222 °C; EM m/e 284 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₇H₁₇NO₃

Calculado : C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94

Hallado: C, 72.03; H, 6.43; N, 4.72

Ejemplo 8

2 - (6 - Hidroxi - 1, 3 - benzoxazol - 2 - II) benceno - 1, 4 - diol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,4 - dimetoxianilina, y del ácido 2,5 - dimetoxibenzoico y fue obtenido como un sólido café claro, p. f. 278 - 280 °C; EM m/e 244 (M+H)⁺.

Análisis para: C₁₃H₉NO₄

Calculado : C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76

Hallado: C, 64.09; H, 3.14; N, 5.65

Ejemplo 9

3 - (6 - Hidroxi - 1, 3 - benzoxazol - 2 - II) benceno - 1, 2 - diol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2, 4 - dimetoxianilina, y del ácido 2, 3 - dimetoxibenzoico y fue obtenido como un sólido café claro, p. f. 256 - 258 °C; EM m/e 244 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₃H₉NO₄

Calculado : C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76

Hallado: C, 63.91; H, 3.98; N, 5.72

Ejemplo 10**4 - (6 - Hidroxi - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 2 - diol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,4 - dimetoxianilina, y del ácido 3,4 - dimetoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 282 - 284 °C; EM m/e 242 (M - H)⁺.

Análisis para: C₁₃H₉NO₄

Calculado : C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76

Hallado: C, 63.57; H, 3.68; N, 5.63

Ejemplo 11**2 - (3 - Cloro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,4 - dimetoxianilina, y ácido 3 - cloro - 4 - metoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanquecino, p. f. 254 - 256 °C; EM m/e 262(M+H)⁺.

Análisis para: C₁₃H₉NO₄

Calculado : C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76

Hallado: C, 63.57; H, 3.68; N, 5.63

Ejemplo 12**2 - (4 - Hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2, 5 - dimetoxianilina, y del 4 - metoxibenzoil cloruro y fue obtenido como un sólido de color amarillo claro, p. f. 264 - 267 °C; EM m/e 228 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₃H₉NO₃

Calculado : C, 68.72; H, 3.99; N, 6.16

Hallado : C, 67.87; H, 4.05; N, 6.23

Ejemplo 13**4 - (5 - Hidroxi - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 3 - diol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,5 - dimetoxianilina, y del ácido 2,4 - dimetoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. superior a 300 °C; EM m/e 242 (M - H)⁺.

Análisis para : C₁₃H₉NO₄

Calculado : C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76

Hallado : C, 63.92; H, 3.74; N, 5.56

Ejemplo 14**2 - (4 - Hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,4 - dimetoxianilina, y del 4 - metoxibenzoil cloruro y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. superior a 300 °C; EM m/e 226 (M - H)⁺.

Análisis para: C₁₃H₉NO₃

Calculado : C, 68.72; H, 3.99; N, 6.16

Hallado: C, 68.09; H, 4.01; N, 6.05

Ejemplo 15**4 - (6 - Hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 3 - diol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, de 2,4 - dimetoxianilina, y del ácido 2,4 - dimetoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 293 - 296 °C; EM m/e 242 (M - H)⁺.

Análisis para : C₁₃H₉NO₄

Calculado : C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76

Hallado : C, 64.43; H, 3.77; N, 5.74

Ejemplo 16

6 - Cloro - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etap a) N - (4 - Cloro - 2, 5 - dimetoxifenil) - 3 - fluoro - 4 - metoxibenzamida.

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa a, de 4 - cloro - 2, 5 - dimetoxianilina, y del ácido 3 - fluoro - 4 - metoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 197 - 199 °C; EM m/e 340 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₆H₁₅ClFNO₄

Calculado : C, 56.56; H, 4.45; N, 4.12

Hallado : C, 56.33; H, 4.35; N, 4.05

Etap b) N - (4 - Cloro - 2, 5 - dihidroxifenil) - 3 - fluoro - 4 - hidroxibenzamida.

Se adicionó complejo de trifluoruro dimetil sulfuro de boro (70 mL) dentro de una mezcla de N - (4 - cloro - 2, 5 - dimetoxifenil) - 3 - fluoro - 4 - metoxibenzamida (1.75 g, 5.15 mmol) y CH₂Cl₂ (35 mL). Después de agitar por 20 h, el solvente y el reactivo en exceso fueron evaporados bajo una corriente de nitrógeno en la campana. El residuo fue recogido en una mezcla de hielo y HCl (1 N) y extraído con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con HCl (1 N) y secada sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (CH₂Cl₂ /hexanos / EtOAc 5 / 3 / 2, y 10 mL de AcOH por 1 litro del solvente de elución) dio un sólido blanco (1.4 g, 91 % de rendimiento, p.f. 254 - 256 °C); EM m/e 296 (M-H)⁺.

Análisis para : $C_{13}H_9ClFNO_4$

Calculado : C, 52.48; H, 3.05; N, 4.71

Hallado : C, 51.98; H, 2.98; N, 4.56

Etapas C) 6 - Cloro - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa b, de *N* - (4 - cloro - 2, 5 - dihidroxifenil) - 3 - fluoro - 4 - hidroxibenzamida y clorhidrato de piridina y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 258 - 260 °C; EM *m/e* 278(M - H)⁺.

Análisis para : $C_{13}H_{17}ClFNO_3$

Calculado : C, 55.83; H, 2.52; N, 5.01

Hallado : C, 55.35; H, 2.59; N, 4.91

Ejemplo 17

6 - Bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 16, de 4 - bromo - 2, 5 - dimetoxianilina, y del ácido 3 - fluoro - 4 - metoxibenzoico y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 224 - 226 °C; EM *m/e* 322 (M - H)⁺.

Análisis para : $C_{13}H_{17}BrFNO_3$

Calculado : C, 48.18; H, 2.18; N, 4.32

Hallado : C, 48.69; H, 2.36; N, 4.59

Ejemplo 18**6 - Cloro - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 16, de 4 - cloro - 2, 5 - dimetoxianilina, y del 4 - metoxibenzoil cloruro y fue obtenido como un sólido blanquecino, p. f. 260 - 262 °C; EM m/e 260 (M - H)⁺.

Análisis para : C₁₃H₈ClNO₃

Calculado : C, 59.67; H, 3.08; N, 5.35

Hallado : C, 59.09; H, 3.06; N, 5.11

Ejemplo 19**5 - Cloro - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 16, de 5 - cloro - 2, 4 - dimetoxianilina, y del 4 - metoxibenzoil cloruro y fue obtenido como un sólido blanquecino, p. f. 254 - 256 °C; EM m/e 262 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₃H₈ClNO₃

Calculado : C, 59.67; H, 3.08; N, 5.35

Hallado : C, 59.40; H, 2.97; N, 5.22

Ejemplo 20**7 - Bromo - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol****Etap a) 2 - Bromo - 4 - metoxi - 6 - nitrofenol.**

Bromo (16.0 g, 100 mmol) in ácido acético (20 mL) fue adicionado dentro de una mezcla de 4 - metoxi - 2 - nitrofenol (16.9 g, 100 mmol, acetato de sodio (16.4 g, 200 mmol) y ácido acético (100 mL). La mezcla fue agitada por 30 min. a temperatura ambiente, y luego a 70 °C por 2 h y vertida dentro de agua (1.5 L) que contiene ácido sulfúrico concentrado (10 mL). El sólido precipitado fue filtrado y cristalizado a partir de (cloroformo / hexano) para dar un sólido parduzco, p. f. 116 - 118 °C; EM m/e 246 (M - H)⁺.

Análisis para : $C_7H_6BrNO_4$

Calculado : C, 33.90; H, 2.44; N, 5.65

Hallado : C, 34.64; H, 2.16; N, 5.43

Etap a b) 2 - Amino - 6 - bromo - 4 - metoxifenol.

Se adicionó Raney / Ni (2.5 g) dentro de un solución de 2 - bromo - 4 - metoxi - 6 - nitrofenol (8.8 g, 35.5 mmol) en EtOAc (100 mL). La mezcla fue agitada en un aparato de Parr bajo hidrógeno a 25 psi (172.37 kPa) por 2.5 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y concentrada al vacío para dar un sólido de color gris (7.4 g, 96 % de rendimiento; 95 - 97 °C); EM m/e 218 (M+H)⁺.

Análisis para : $C_7H_8BrNO_2$

Calculado : C, 38.56; H, 3.70; N, 6.42

Hallado : C, 38.32; H, 3.77; N, 6.24

Etapas C) 2 - Bromo - 4 - metoxi - 6 - [(4 - metoxibenzoil) amino] fenil - 4 - metoxibenzoato

Se adicionó piridina anhidra (37.0 mL, 468.5 mmol) gota por gota dentro de una mezcla fría (0 °C) (mecánicamente agitada) de 2 - amino - 6 - bromo - 4 - metoxifenol (20.0 g, 91.7 mmol), 4 - metoxibenzoil cloruro (38.9 g, 229.0 mmol), y CH₂Cl₂ (250 mL). Durante la adición de la piridina, se formó un precipitado. La mezcla fue agitada por 30 min. y luego se adicionó etil éter (250 mL). Los sólidos precipitados fueron filtrados y lavados con etil éter. Los sólidos fueron recogidos en agua y agitados por 20 min. Los sólidos fueron luego filtrados y secados para dar un sólido blanquecino (42.5 g, 95 % de rendimiento, p. f. 73 - 75 °C); EM *m/e* 484 (M - H)⁺.

Análisis para : C₂₃H₂₀BrNO₆

Calculado : C, 56.80; H, 4.15; N, 2.88

Hallado : C, 56.50; H, 3.78; N, 2.83

Etapas d) 7 - Bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol.

Ruta a) Una suspensión de 2 - bromo - 4 - metoxi - 6 - [(4 - metoxibenzoil) amino] fenil 4 - metoxi - benzoato (42.0 g, 86.4 mmol), monohidrato del ácido *p* - toluensulfónico (32.8 g, 172.8 mmol) y *p* - xileno anhidro (800 mL) fue colocada bajo reflujo por 1 h con remoción continua de agua (Trampa de Dean Stark). La suspensión inicial se tornó en una solución café a la temperatura de reflujo. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y lavada con NaOH (2 N). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄. La evaporación y la cristalización a partir de acetona / etil éter dio un sólido

blanquecino (23.5 g, 82 % de rendimiento, p. f. 139 - 141 °C); EM m/e 334 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₁₂BrNO₃

Calculado : C, 53.91; H, 3.62; N, 4.19

Hallado : C, 53.83; H, 3.37; N, 4.01

Ruta b)

Una mezcla de 2 - amino - 6 - bromo - metoxifenol (100 mg, 0.46 mmol), ácido 4 - metoxi - benzoico (77 mg, 0.5 mmol), y ácido bórico (31 mg, 0.5 mmol) en *p* - xileno (9 mL) fue colocada bajo reflujo por 24 h empleando un separador de agua Dean - Stark. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, y concentrada al vacío. El producto residual fue purificado por medio de cromatografía instantánea (flash) (30 % EtOAc / éter de petróleo) para dar un sólido de color rosado claro (99 mg, 65 % de rendimiento, p. f. 136 - 138 °C); EM m/e 334 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₁₂BrNO₃

Calculado : C, 53.91; H, 3.62; N, 4.19

Hallado : C, 53.78; H, 3.55; N, 4.01.

Etapas e) 7 - Bromo - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol.

Ruta a)

Se adicionó tribromuro de boro (1M, 89.9 mL, 89.8 mmol) gota a gota dentro de una suspensión fría (- 70 °C) de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol (10.0 g, 29.94 mmol) y CH₂Cl₂ (50 mL). A la mezcla se le permitió calentarse hasta la temperatura ambiente. Durante el

período de calentamiento la suspensión se tomó en una solución oscura. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 días y luego fue vertida lentamente dentro de etil éter frío (0 °C) (1000 mL). Se adicionó alcohol metílico (200 mL) lentamente dentro de la nueva mezcla durante un período de 20 minutos. La mezcla fue luego vertida dentro de agua (1.5 L). La capa orgánica fue lavada tres veces con agua, y secada sobre MgSO_4 . La evaporación y la cristalización a partir de acetona / etil éter / hexanos dio un sólido blanquecino (8.4 g, 92 % de rendimiento, p. f. 298 - 299 °C); EM m/e 306 (M+H)⁺.

Análisis para : $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrNO}_3$

Calculado : C, 51.01; H, 2.63; N, 4.58

Hallado : C, 50.96; H, 2.30; N, 4.42

Ruta b)

Se adicionó tribromuro de boro (0.25 mL, 2.7 mmol) gota a gota dentro de una mezcla fría (-78 °C) de 7-bromo-5-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1,3-benzoxazol (130 mg, 0.39 mmol), y diclorometano (1.5 mL). A la mezcla de reacción se le permitió llegar de manera gradual a la temperatura ambiente y fue agitada por 1 h. La mezcla fue vertida dentro de hielo y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera y secados sobre MgSO_4 . La evaporación y la cromatografía instantánea (flash) (30 % - 40 % EtOAc / éter de petróleo) dio (102 mg, 86 % de rendimiento) del producto como un sólido de color rosado claro, p. f. 295 - 298 °C; EM m/e 304 (M - H)⁺;

Análisis para : $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrNO}_3$

Calculado : C, 51.01; H, 2.63; N, 4.58

Hallado : C, 51.06; H, 2.77; N, 4.36.

Ejemplo 21

7 - Bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapas a) 3 - fluoro - 4 - metoxibenzoato de 2 - Bromo - 6 - [(3 - fluoro - 4 - metoxibenzoil) amino] - 4 - metoxifenilo.

Una mezcla del ácido 3 - fluoro - 4 - metoxibenzoico (39.0 g, 229 mmol), cloruro de tionilo (100 mL), y *N, N* - dimetilformamida (0.5 mL) fue colocada bajo reflujo por 1 h. Los volátiles fueron removidos al vacío. Los sólidos fueron recogidos en benceno (dos veces) y los volátiles fueron removidos al vacío. El residuo fue disuelto en CH₂Cl₂ (100 mL) y adicionado dentro de una mezcla fría (0 °C) (mecánicamente agitada) de 2 - amino - 6 - bromo - 4 - metoxifenol (20.0 g, 91.7 mmol) y CH₂Cl₂ (150 mL). Se adicionó piridina anhidra (37.0 mL, 468.5 mmol) gota a gota dentro de la nueva mezcla. Durante la adición de piridina, se formó un precipitado. La mezcla fue agitada por 30 min. y luego se adicionó etil éter (250 mL). Los sólidos precipitados fueron filtrados y lavados con etil éter. Los sólidos fueron recogidos en agua y agitados por 20 min. Los sólidos fueron luego filtrados y secados para dar un sólido blanquecino (46.5 g, 97 % de rendimiento, p. f. 184 - 186 °C); EM *m* / *e* 520 (M - H)⁺.

Análisis para : C₂₃H₁₈BrF₂NO₆

Calculado : C, 52.89; H, 3.47; N, 2.68

Hallado : C, 52.79; H, 3.23; N, 2.63

Etapas b) 7 - Bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - metoxifenil) - 5 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol.

Una suspensión de 3 - fluoro - 4 - metoxibenzoato de 2 - bromo - 6 - [(3 - fluoro - 4 - metoxibenzoil) amino] - 4 - metoxifenilo (46.0 g, 88.1 mmol), monohidrato del ácido *p* - toluensulfónico (33.5 g, 177.2 mmol) y *p* - xileno anhidro (1 L) fue colocada bajo reflujo por 3 h con remoción continua de agua (Trampa de Dean Stark). La suspensión inicial se tomó en una solución café a la temperatura de reflujo. Los sólidos fueron filtrados y lavados con etil éter. Los sólidos fueron suspendidos en etil éter (200 mL), agitados por 10 min., filtrados y secados para dar un sólido de color café claro (25.1 g, p. f. 175 - 177 °C). La capa de etil éter fue concentrada a 20 mL y 2.5 g de producto adicional fueron obtenidos (90 % de rendimiento total). EM *m / e* 352 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₁₁BrFNO₃

Calculado : C, 51.16; H, 3.15; N, 3.98

Hallado : C, 51.10; H, 2.92; N, 3.89

Etapas C) 7 - Bromo - 2 - (3 - fluoro- 4 - hdroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 20, Etapa e, y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 265 - 267 °C; EM *m / e* 332 (M - H)⁺.

Análisis para : C₁₃H₇BrFNO₃

Calculado : C, 48.18; H, 2.18; N, 4.32

Hallado : C, 48.19; H, 2.29; N, 4.19

Ejemplo 22**7 - Bromo - 2 - (2 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol****Etap a) Ácido 2 - fluoro - 4 - metoxibenzoico.**

Dentro de una mezcla caliente (55 °C) de Ag_2O (13.5 g, 58.4 mmol), NaOH (19.5 g, 487 mmol) y agua (200 mL) se adicionó 2 - fluoro - 4 - metoxibenzaldehído (15 g, 97.4 mmol). La mezcla fue agitada por 1 h, filtrada y los sólidos precipitados fueron lavados con agua caliente (10 mL). El filtrado fue adicionado lentamente dentro de HCl (5 N) frío (0 °C) con agitación vigorosa. El sólido precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado para dar un sólido blanco (13.6 g, 82 % de rendimiento, p. f. 194 - 196 °C); EM m/e 169 ($\text{M} - \text{H}$)⁺.

Análisis para : $\text{C}_9\text{H}_7\text{FO}_3$

Calculado : C, 56.48; H, 4.15

Hallado : C, 56.12; H, 4.12

Etap a) 7 - Bromo - 2 - (2 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 21, del ácido 2 - fluoro - 4 - metoxibenzoico, y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 248 - 250 °C; EM m/e 324 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Análisis para : $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrFNO}_3$

Calculado : C, 48.18; H, 2.18; N, 4.32

Hallado : C, 47.89; H, 1.95; N, 4.18

Ejemplo 23

7 - Bromo - 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapas a) 2, 3 - Difluoro - 4 - metoxibenzoato de metilo

Yodometano (10.7 mL, 172.5 mmol) fue adicionado dentro de una mezcla del ácido 2, 3 - difluoro - 4 - hidroxibenzoico (10.0 g, 57.5 mmol), carbonato de litio (12.7 g, 172.5 mmol) y *N, N* - dimetilformamida (100 mL). La mezcla fue agitada a 40 °C por 12 h, y luego vertida dentro de agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 5 / 1) dio un sólido blanco (10.2 g, 88 % de rendimiento, p. f. 66 - 68 °C); EM *m/e* 203 (M+H)⁺.

Análisis para : C₉H₈F₂O₃

Calculado : C, 53.47; H, 3.99

Hallado : C, 53.15; H, 3.83

Etapas b) Ácido 2, 3 - difluoro - 4 - metoxibenzoico.

Se adicionó hidróxido de sodio (2 N, 50 mL) dentro de una mezcla de 2,3 - difluoro - 4 - metoxibenzoato de metilo (10.0 g, 49.5 mmol), THF (100 mL) y MeOH (100 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 6 h, y acidificada con HCl (2 N). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado para dar un sólido blanco (8.9 g, 96 % de rendimiento, p. f. 194 - 196 °C); EM *m/e* 187 (M - H)⁺.

Análisis para : $C_8H_6F_2O_3$

Calculado : C, 51.08; H, 3.21

Hallado : C, 50.83; H, 2.92

Etap a C) 7 - Bromo - 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 21, del ácido 2, 3 - difluoro - 4 - metoxibenzoico, y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 258 - 260 °C; EM m/e 342 (M+H)⁺.

Análisis para : $C_{13}H_8BrF_2NO_3$

Calculado : C, 45.64; H, 1.77; N, 4.09

Hallado : C, 45.33; H, 1.62; N, 4.02

Ejemplo 24

2 - (3 - Fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Ruta a)

Etap a a) 7 - Bromo - 5 - {[ter - butil (dimetil) sili] oxi} - 2 - (4 - {[ter - butil (dimetil) sili] - oxi} - 3 - fluorofenil) - 1, 3 - benzoxazol.

Se adicionó ter - butil (cloro) dimetilsilano (23.2 g, 154 mmol) porción por porción dentro de una mezcla de 7 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol (16.6 g, 51.4 mmol), imidazol (17.5 g, 257 mmol), N, N - dimetilpiridin - 4 - amina (1.0 g, 8.1 mmol) y DMF (300 mL). La mezcla fue

agitada por 3 h, vertida dentro de agua y extraída con etil éter. Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO_4 . La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 50 / 1) dio un sólido blanco (27.5 g, 97 % de rendimiento, p. f. 98 - 99 °C); EM m / e 552 (M+H)⁺.

Análisis para : $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BrFNO}_3\text{Si}_2$

Calculado : C, 54.34; H, 6.38; N, 2.53

Hallado : C, 54.06; H, 6.52; N, 2.24

Etapas b) 5 - {[ter - Butil (dimetil) sili] oxi} - 2 - (4 - {[ter - butil (dimetil) sili] oxi} - 3 - fluorofenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol.

Se adicionó diclorobis (tri - o - tolilfosfina) paladio (II) (0.63 g, 0.79 mmol) dentro de una mezcla de 7 - bromo - 5 - {[ter - butil (dimetil) sili] oxi} - 2 - (4 - {[ter - butil (dimetil) sili] oxi} - 3 - fluorofenil) - 1, 3 - benzoxazol (14.7 g, 26.6 mmol), tributil (vinil) estaño (10.5 g, 33.25 mmol) y p - xileno (85 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 90 °C por 24 h, enfriada a temperatura ambiente, diluida con etil éter (100 mL) y tratada con carbón activado. La mezcla fue filtrada a través de MgSO_4 y concentrada. La purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 50 / 1) dio un sólido blanco (11.8 g, 89 % de rendimiento, p. f. 93 - 95 °C); EM m / e 500 (M+H)⁺.

Análisis para : $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{FNO}_3\text{Si}_2$

Calculado : C, 64.89; H, 7.66; N, 2.80

Hallado : C, 64.59; H, 7.70; N, 2.73

Etapas c) 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol.

Se adicionó ácido fluorhídrico (48 % en peso en agua, 1 mL) dentro de una solución de 5 - {[ter - butil (dimetil) sili] oxi} - 2 - (4 - {[ter - butil (dimetil) sili] oxi} - 3 - fluorofenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol (1.5 g, 3.0 mmol), THF (6 mL) y acetonitrilo (3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 65 °C por 8 h, y luego vertida dentro de agua. El sólido precipitado fue filtrado y secado. La cristalización del producto a partir de acetona / etil éter dio un sólido blanco (0.72 g, 81 % de rendimiento, p. f. 249 - 251 °C); EM m/e 272 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₁₀FNO₃

Calculado : C, 66.42; H, 3.72; N, 5.16

Hallado : C, 66.31; H, 3.85; N, 4.96

Ruta b)

2 - (3 - Fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol.

Se adicionó diclorobis (tri - o - toliifosfina) paladio (II) (0.87 g, 1.1 mmol) dentro de una mezcla de 7 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol (7.16 g, 22.1 mmol), tributil (vinil) estaño (10.5 g, 33.25 mmol) y etilen glicol dietil éter (65 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 115 °C por 48 h, enfriada a temperatura ambiente y tratada con carbón activado. La mezcla fue filtrada a través de MgSO₄ y concentrada. La purificación por medio de cromatografía instantánea (flash), sobre sílica gel ácida (hexanos / EtOAc / CH₂Cl₂ 1 / 1 / 1), dio un sólido blanco (4.35 g, 72 % de rendimiento, p. f. 250 - 252 °C); EM m/e 272 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₁₀FNO₃

Calculado : C, 66.42; H, 3.72; N, 5.16

Hallado : C, 66.03; H, 3.68; N, 5.09

Ruta C)

Etap a) Acetato de 4 - [5 - (acetiloxi) - 7 - bromo - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il] - 2 - fluorofenilo.

Se adicionó anhídrido acético (1.0 mL, 9.95 mmol) dentro de una solución fría (0 °C) de 7 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol (1.24 g, 3.8 mmol), *N, N* - dimetilpiridin - 4 - amina (1.1 g, 9.18 mmol) y 1,4 - dioxano (13 mL). A la mezcla de reacción se le permitió calentarse hasta la temperatura ambiente y fue agitada por 20 h. Se adicionó agua (50 mL) a la mezcla de reacción extraída con EtOAc y secada sobre MgSO₄. La evaporación y la cristalización a partir de EtOAc / hexano dio un sólido blanquecino (0.87 g, 56 % de rendimiento); EM *m/e* 408 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₇H₁₁BrFNO₅

Calculado : C, 50.02; H, 2.72; N, 3.43

Hallado : C, 49.58; H, 2.59; N, 3.37

Etap b) Acetato de 2 - [4 - (acetiloxi) - 3 - fluorofenil] - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ilo.

Se adicionó diclorobis (tri - o - tolilfosfina) paladio (II) (46 mg, 0.06 mmol) dentro de una mezcla de acetato de 4 - [5 - (acetiloxi) - 7 - bromo - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il] - 2 - fluorofenilo (0.8 g, 1.98 mmol), tributil (vinil) estaño (0.9 g, 2.8 mmol) y *p* - xileno (9 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 130 °C por 5 h, enfriada a temperatura ambiente, diluida con etil éter (10 mL) y tratada con carbón activado. La mezcla fue filtrada a través de MgSO₄ y

concentrada. La purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 5 / 1) dio un sólido blanco (0.4 g, 56 % de rendimiento, p. f. 154 - 156 °C); EM m/e 356 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₉H₁₄FNO₅

Calculado : C, 64.23; H, 3.97; N, 3.94

Hallado : C, 63.94; H, 3.78; N, 3.76

Etapas c) 2 - (3 - Fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol.

Se adicionó carbonato de potasio (55 mg) dentro de una solución de acetato de 2 - [4 - (acetiloxi) - 3 - fluorofenil] - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol acetato (0.14 g, 0.39 mmol) y 1,4 - dioxano (3 mL). La mezcla fue agitada a 90 °C por 1 h, vertida dentro de agua, acidificada con HCl (2 N) y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO₄. La evaporación y la cristalización a partir de EtOAc / hexanos, dio un sólido blanco (0.06 g, 46 % de rendimiento, p. f. 250 - 252 °C); EM m/e 272 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₁₀FNO₃

Calculado : C, 66.42; H, 3.72; N, 5.16

Hallado : C, 66.32; H, 3.47; N, 5.18

Ejempl 25

2 - (2 - Fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol.

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 24, Ruta a), a partir de 7 - bromo - 2 - (2 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol, y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 274 - 275 °C; EM m/e 272 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₁₀FNO₃

Calculado : C, 66.42; H, 3.72; N, 5.16

Hallado : C, 66.18; H, 3.47; N, 4.97

Ejemplo 26

2 - (2, 3 - Difluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol.

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 24, Ruta b), a partir de 7 - bromo - 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol, y fue obtenido como un sólido blanquecino, p. f. 276 - 278 °C; EM m/e 290 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₉F₂NO₃

Calculado : C, 62.29; H, 3.14; N, 4.84

Hallado : C, 61.90; H, 3.05; N, 4.52

Ejemplo 27

2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol.

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 24, Ruta b), a partir de 7 - bromo - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 249 - 250 °C; EM *m / e* 254 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₁₁NO₃

Calculado : C, 70.99; H, 4.39; N, 5.52

Hallado : C, 70.75; H, 4.34; N, 5.46

Ejemplos 28 y 29

4 - Bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol (Ejemplo 28) y 4,6 - Dibromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol (Ejemplo 29).

Se adicionó *N* - bromosuccinimida (0.49 g, 2.77 mmol) dentro de una mezcla de 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol (0.75 g, 2.77 mmol) y acetonitrilo (30 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 h, vertida dentro de agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc / CH₂Cl₂ 2 / 1 / 1) dio (a) como un sólido blanco (0.45 g, p. f. 226 - 228 °C); EM *m / e* 349 (M+H)⁺.

Análisis para : $C_{15}H_9BrNO_3$

Calculado : C, 51.45; H, 2.59; N, 4.00

Hallado : C, 51.08; H, 2.40; N, 3.90

y (b) como un sólido blanco (0.18 g, p. f. 272 - 274 °C); EM m/e 428 (M+H)⁺.

Análisis para : $C_{15}H_8Br_2NO_3$

Calculado : C, 41.99; H, 1.88; N, 3.26

Hallado : C, 42.25; H, 1.90; N, 3.14

Ejemplo 30

7 - (1, 2 - Dibromoetil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapas a) 5 - Metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol.

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 24, Ruta C), etapa b) a partir de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol y fue obtenido como un sólido blanco, EM m/e 282(M+H)⁺.

Análisis para : $C_{17}H_{15}NO_3$

Calculado : C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98

Hallado : C, 72.33; H, 5.26; N, 4.72

Etapas b) 7 - (1, 2 - Dibromoetil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol.

Se adicionó tribromuro de boro (0.85 mL, 8.95 mmol) gota a gota dentro de una mezcla fría (- 78 °C) de 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol (0.31 g, 1.12 mmol) y CH₂Cl₂ (4 mL). A la mezcla se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente. Después de agitar por 18 h a temperatura ambiente, la mezcla fue lentamente vertida dentro de etil éter (20 mL) frío (0 °C). El alcohol metílico (10 mL) fue luego lentamente adicionado dentro de la mezcla. La nueva mezcla fue lavada con agua (tres veces) y secada sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 3 / 1) dio un sólido de color amarillo claro (0.27 g, 59 % de rendimiento, p. f. 175 - 177 °C); EM *m / e* 412 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₁₁Br₂NO₃

Calculado : C, 43.62; H, 2.68; N, 3.39

Hallado : C, 43.85; H, 2.44; N, 3.33

Ejemplo 31

7 - (1 - Bromovinil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Se adicionó 1,8 - diazabicyclo [5.4.0] undec - 7 - eno (0.25 g, 1.65 mmol) dentro de una solución de 7 - (1, 2 - dibromoetil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol (0.4 g, 0.96 mmol) y acetonitrilo (4 mL). La mezcla de reacción fue agitada por 24 h, vertida dentro de HCl (1 N, 10 mL) frío (0 °C) y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO₄.

La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (CH_2Cl_2 / hexanos / alcohol isopropílico 15 / 5 / 1) dio un sólido blanco (185 mg, 58 % de rendimiento, p. f. 228 - 230 °C); EM m/e 332 (M+H)⁺.

Análisis para : $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$

Calculado : C, 54.24; H, 3.03; N, 4.22

Hallado : C, 54.27; H, 2.94; N, 4.20

Ejemplo 32

7 - (1 - Bromovinil) - 2 - (2 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en los Ejemplos 29 - 30, a partir de 7 - bromo - 2 - (2 - fluoro - 4 - metoxifenil) - 5 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol y fue obtenido como un sólido blanquecino, p. f. 235 - 237 °C; EM m/e 350 (M+H)⁺.

Análisis para : $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrFNO}_3$

Calculado : C, 51.45; H, 2.59; N, 4.00

Hallado : C, 51.63; H, 2.38; N, 3.98

Ejemplo 33

7 - (1 - Bromovinil) - 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en los Ejemplos 29 - 30, a partir de 7 - bromo - 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - metoxifenil) - 5 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol y fue obtenido como un sólido blanquecino, p. f. 240 - 242 °C; EM m/e 366 (M - H)⁺.

Análisis para : $C_{15}H_8BrF_2NO_3$

Calculado : C, 48.94; H, 2.19; N, 3.80

Hallado : C, 49.63; H, 2.33; N, 3.61

Ejemplo 34

7 - Alil - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 24, Ruta c, etapa b, a partir de 7 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - metoxifenil) - 5 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol, alitributil estaño y diclorobis (tri - o - tolilfosfina) paladio, seguido por demetilación de acuerdo con el Ejemplo 20, etapa e. El producto deseado fue obtenido como un sólido de color rosado claro, p. f. 169 - 171 °C; EM m/e 284(M - H)⁺.

Análisis para : $C_{16}H_{12}FNO_3$

Calculado : C, 67.37; H, 4.24; N, 4.91

Hallado : C, 67.37; H, 4.16; N, 4.66

Ejemplo 35**7 - Etinil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol**

Se adicionó tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (52 mg, 0.045 mmol) dentro de una mezcla de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol (0.3 g, 0.9 mmol), yoduro de cobre (I) (17.1 mg, 0.09 mmol), etinil (trimetil) silano (0.2 g, 2 mmol) y trietilamina (12 mL). La mezcla fue agitada a 110 °C por 4 h, vertida dentro de cloruro de amonio acuoso y extraída con EtOAc / THF (1 / 1). Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 6 / 1) dio un sólido blanquecino (0.27 g, 85 % de rendimiento). El producto fue disuelto en CH₂Cl₂ (2 mL), enfriado a - 78 °C y se adicionó tribromuro de boro (0.6 mL) gota a gota. A la mezcla se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente. Después de agitar por 18 h a temperatura ambiente, la mezcla fue lentamente vertida dentro de etil éter (10 mL) frío (0 °C). El alcohol metílico (3 mL) fue luego lentamente adicionado dentro de la mezcla. La nueva mezcla fue lavada con agua (tres veces) y secada sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 3 / 1) dio un sólido amarillo (86 mg, 38 % de rendimiento, p. f. 229 - 231 °C); EM *m / e* 252 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₅H₉NO₃

Calculado : C, 71.71; H, 3.61; N, 5.58

Hallado : C, 71.39; H, 3.49; N, 5.32

Ejemplo 36**2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - propil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol**

Se adicionó tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (70 mg, 0.06 mmol) dentro de una mezcla de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol (0.4 g, 1.2 mmol), bromo (propil) zinc (0.5 M en THF, 3.6 mL, 1.8 mmol), y THF (4 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 48 h, vertida dentro de HCl (1 N) y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO_4 . La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 6 / 1) dio un sólido blanquecino (0.14 g). El producto fue disuelto en CH_2Cl_2 (2 mL), enfriado a -78°C y se adicionó tribromuro de boro (0.35 mL) gota a gota. A la mezcla se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente. Después de agitar por 18 h a temperatura ambiente la mezcla fue lentamente vertida dentro de etil éter (10 mL) frío (0°C). El alcohol metílico (3 mL) fue luego lentamente adicionado dentro de la mezcla. La nueva mezcla fue lavada con agua (tres veces) y secada sobre MgSO_4 . La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / EtOAc 4 / 1) dio un sólido blanco (90 mg, 27 % de rendimiento, p. f. $110 - 112^\circ\text{C}$); EM *m / e* 270 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Análisis para : $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Calculado : C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20

Hallado : C, 71.02; H, 5.58; N, 4.94

Ejemplo 37**7 - Butil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 35, a partir de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol, y bromo (butil) zinc. El producto deseado fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 125 - 127 °C; EM m/e 282 (M - H)⁺.

Análisis para : C₁₇H₁₇NO₃

Calculado : C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94

Hallado : C, 72.78; H, 5.87; N, 4.69

Ejemplo 38**7 - Ciclopentil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 35, a partir de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol, y bromo (ciclopentil) zinc. El producto deseado fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 220 - 222 °C; EM m/e 296 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₈H₁₇NO₃

Calculado : C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74

Hallado : C, 73.05; H, 5.74; N, 4.59

Ejemplo 39

5 - hidroxi - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carboxilato de etilo

Etap a) 7 - Bromo - 5 - {[ter - butil (dimetil) sili]oxi} - 2 - (4 - {[ter - butil (dimetil) sili] oxi} fenil) - 1, 3 - benzoxazol.

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 24, Ruta a, Etapa a, a partir de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol, y ter - butil (cloro) dimetilsilano. El producto deseado fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 90 - 91 °C; EM m / e 534 (M+H)⁺.

Análisis para : C₂₅H₃₈BrNO₃Si₂

Calculado : C, 56.16; H, 6.79; N, 2.62

Hallado : C, 55.66; H, 6.86; N, 2.68

Etap a b) 5 - hidroxi - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carboxilato de etilo.

Se adicionó n - butilitio (2.5 M, 0.3 mL, 0.75 mmol) gota a gota dentro de una solución fría (0 °C) de 7 - bromo - 5 - {[ter - butil (dimetil) sili] oxi} - 2 - (4 - {[ter - butil (dimetil) sili] oxi} - fenil) - 1,3 - benzoxazol (0.4 g, 0.75 mmol) y THF (4 mL). A la mezcla se le permitió calentarse hasta 40 °C, y luego fue agitada por 2 h. Se adicionó [(cianocarbonil) oxi] etano (84 mg) en THF (1 mL) dentro de la mezcla de reacción y a la mezcla de reacción se le permitió calentarse hasta 0 °C y fue agitada por 1 h. La reacción fue extinguida con

cloruro de amonio acuoso, extraída con EtOAc, y secada sobre MgSO_4 . La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / CH_2Cl_2 / alcohol isopropílico 18 / 2 / 1) dio un aceite incoloro (340 mg). El producto fue disuelto en THF (3.5 mL) y tratado con fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1.4 mL). La mezcla fue agitada por 30 min., vertida dentro de HCl (1 N) y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO_4 . La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (hexanos / CH_2Cl_2 / alcohol isopropílico 5 / 2 / 1) dio un sólido blanco (119 mg, 53 % de rendimiento, p. f. 305 - 307 °C); EM m/e 300 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Análisis para : $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5$

Calculado : C, 64.21; H, 4.38; N, 4.68

Hallado : C, 64.04; H, 4.43; N, 4.40

Ejemplo 40

2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - fenil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapas a) 5 - Metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 7 - fenil - 1, 3 - benzoxazol

El 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol (200 mg, 0.60 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (83 mg, 0.03 mmol) fueron disueltos en tolueno (5 mL) y agitados por 10 min. a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó ácido benceno borónico (110 mg, 0.90 mmol), seguido por carbonato de sodio acuoso (2 M, 1.5 mL) y etanol (2 mL). La mezcla fue colocada bajo reflujo por 12 h, diluida con agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO_4 .

La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (20 % - 40 % EtOAc / éter de petróleo) dio el compuesto del título como un sólido de color rosado claro, p.f. 92 °C; EM m/e 332 (M+H)⁺.

Análisis para C₂₁H₁₇NO₃

Calculado : C, 76.12; H, 5.17; N, 4.23

Hallado : C, 75.86; H, 5.08; N, 4.07

Etapas b) 2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - fenil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa e (Ruta b), y fue obtenido como un sólido de color morado, p. f. 255 - 258 °C; EM m/e 302 (M - H)⁺.

Análisis para C₁₉H₁₃NO₃ x 0.25 H₂O

Calculado : C, 74.14; H, 4.42; N, 4.55

Hallado : C, 73.81; H, 4.40; N, 4.35

Ejemplo 41

5 - Hidroxi - 2 - (4 - Hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbonitrilo

Etapas a) 5 - Metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbonitrilo.

Un solución de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol (200 mg, 0.60 mmol), en N, N dimetilformamida anhidra (1.5 mL) fue agitada y calentada a reflujo bajo nitrógeno seco con cianuro de cobre (I) (80 mg, 0.90 mmol) por 4 h. La mezcla fue enfriada y vertida dentro de un exceso de

ácido etilendiaminatetraacético acuoso. El aislamiento del producto crudo dio el nitrilo (164 mg, 98 % de rendimiento) como agujas de color café claro provenientes de (30 % EtOAc / éter de petróleo); p. f. 180 - 183 °C; EM m/e 281 (M+H)⁺.

Análisis para C₁₆H₁₂N₂O₃ x 0.2 H₂O

Calculado : C, 66.84; H, 4.48; N, 9.74

Hallado : C, 66.63; H, 4.33; N, 9.60

Etapas b) 5 - Hidroxi - 2 - (4 - Hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbonitrilo

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa e (Ruta b), y fue obtenido como un sólido de color rosado claro, p.f. 297 - 303 °C; EM m/e 253 (M+H)⁺.

Análisis para C₁₄H₈N₂O₃ x 0.5 H₂O

Calculado : C, 64.37; H, 3.47; N, 10.72

Hallado : C, 64.44; H, 3.49; N, 9.92

Ejemplo 42

5 - Hidroxi - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carboxamida

El compuesto del título fue aislado como un producto menor proveniente de la reacción del Ejemplo 40, Etapa b, como un sólido de color café claro, p. f. 325 °C; EM m/e 271 (M+H)⁺.

Análisis para $C_{14}H_{10}N_2O_4 \times 0.5 H_2O$

Calculado : C, 60.22; H, 3.97; N, 10.03

Hallado : C, 59.71; H, 3.91; N, 9.84

Ejemplo 43

2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Una mezcla de 7 - bromo - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol (100 mg, 0.33 mmol), y bromuro de cobre (I) (56 mg, 0.39 mmol) en N, N dimetilformamida anhidra (1.5 mL) fue agitada con metóxido de sodio recientemente preparado (15 % en peso en metanol, 1 mL) y calentada a 120 °C por 4 h. La mezcla fue enfriada y diluida con HCl (1 N, 5 mL). El aislamiento del producto crudo con acetato de etilo seguido por cromatografía instantánea (flash) (40 % - 50 % EtOAc / éter de petróleo) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (50 mg, 60 % de rendimiento, p.f. 225 - 228 °C); EM m/e 258 (M+H)⁺.

Análisis para $C_{14}H_{11}NO_4 \times 0.75 H_2O$

Calculado : C, 62.11; H, 4.65; N, 5.17

Hallado : C, 62.53; H, 4.73; N, 5.02.

Ejemplo 44

7 - Etil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapas a) 7 - Etil - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol.

Se adicionó *n* - butilitio (2.5 N, 0.43 mL, 1.08 mmol) gota a gota dentro de una mezcla fría (- 78 °C) de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol (300 mg, 0.90 mmol) y THF (2 mL). A la mezcla se le permitió ser agitada por 0.5 h. Se adicionó yodoetano (0.14 mL, 1.8 mmol) gota a gota dentro de la mezcla. A la mezcla de reacción se le permitió calentarse a la temperatura ambiente y fue agitada por 2 h. La reacción fue extinguida con cloruro de amonio acuoso, vertida dentro de agua, y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera y secados sobre MgSO₄. La evaporación y la cromatografía instantánea (flash) (20 % EtOAc / éter de petróleo) dio (231 mg, 91 % de rendimiento) del producto como un sólido de color café claro: p. f. 85 °C; EM *m / e* 284 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₇H₁₇NO₃ x 0.2 H₂O

Calculado : C, 70.28; H, 6.17; N, 4.94.

Hallado : C, 70.12; H, 5.74; N, 4.82.

Etapla b) 7 - Etil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa e (Ruta b) y fue obtenido como un sólido de color café claro (98 % de rendimiento), p. f. 110 - 115 °C; EM *m / e* 256 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

7 - Etil - 2 - (2 - etil - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapas a) 7 - Etil - 5 - metoxi - 2 - (2 - etil - 4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 43, Etapa a, empleando dos equivalentes del *n* - butillitio y el producto crudo fue empleado directamente en la etapa siguiente.

Etapas b) 7 - Etil - 2 - (2 - etil - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado de 7 - etil - 5 - metoxi - 2 - (2 - etil - 4 - metoxi - fenil) - 1, 3 - benzoxazol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa e (Ruta b), y fue obtenido como un sólido de color gris (87 % de rendimiento); EM *m / e* 284 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

5 - Hidroxi - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbaldehído

Etapas a) 5 - Metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbaldehído.

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 43, Etapa a, empleando *N* - metilformanilida como el electrófilo para dar un sólido de color naranja claro (94 %, p. f. 153 - 155 °C); EM *m / e* 284 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₆H₁₃NO₄

Calculado : C, 67.84; H, 4.63; N, 4.94

Hallado : C, 67.58; H, 4.53; N, 4.75

Etapla b) 5 - Hidroxi - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbaldehído

El compuesto del título fue preparado a partir del 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbaldehído de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa e (Ruta b) y fue obtenido como un sólido de color amarillo oscuro (99 % de rendimiento, p. f. 273 - 275 °C); EM m/e 256 (M+H)⁺.

Análisis para $C_{14}H_9NO_4 \times 0.25 H_2O$

Calculado : C, 64.74; H, 3.69; N, 5.39

Hallado : C, 64.32; H, 3.59; N, 5.18.

Ejemplo 47

7 - (Hidroxi metil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapla a) 5 - Metoxi - 7 - (hidroxi metil) - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol

Se adicionó borohidruro de sodio (66.8 mg, 1.76 mmol) dentro de una solución de 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 7 - carbaldehído (250 mg, 0.88 mmol) en MeOH anhidro (8 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada por 30 min. y luego evaporada al vacío. El residuo fue disuelto en dietil éter y lavado con agua y salmuera, secado sobre $MgSO_4$ y filtrado. La evaporación y la cromatografía instantánea (flash) (50 % EtOAc / éter de petróleo) dio (210 mg, 83 %) del producto, el cual fue empleado directamente en la siguiente reacción.

Etapla b) 7 - (Hidroximetil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - I.

El compuesto del título fue preparado a partir de 5 - metoxi - 7 - (hidroximetil) - 2 - (4 - metoxi - fenil) - 1, 3 - benzoxazol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa e (Ruta b), y fue obtenido como un sólido de color café claro, p. f. 282 °C (descompone); EM m/e 258 (M+H)⁺.

Análisis para C₁₄H₁₁NO₄ x 0.5 H₂O

Calculado. : C, 63.16; H, 4.54; N, 5.26

Hallado : C, 63.33; H, 4.36; N, 5.04

Ejemplo 48**7 - (Bromometil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol**

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, etapa e (Ruta b), a partir de 5 - metoxi - 7 - (hidroximetil) - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol con agitación prolongada en presencia de tribromuro de boro, y fue obtenido como un sólido de color café claro, p. f. 250 - 260 °C (descompone); EM m/e 321(M+H)⁺.

Análisis para C₁₄H₁₀BrNO₃

Calculado : C, 52.52; H, 3.15; N, 4.38

Hallado : C, 52.26; H, 3.17; N, 4.07

Ejemplo 49**[5 - Hidroxi - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - il] acetonitrilo**

A una solución de 7 - (bromometil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol (122 mg, 0.40 mmol) en *N,N* - dimetilformamida (1.5 mL) se adicionó 18 - corona - 6 - éter (202 mg, 0.80 mmol) y cianuro de potasio (131 mg, 2 mmol). A la mezcla de reacción se le permitió ser agitada por 2 h y luego vertida dentro de agua y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera y secados sobre MgSO_4 . La evaporación y la cromatografía instantánea (flash) (50 % - 60 % EtOAc / éter de petróleo) dio (80 mg, 75 % de rendimiento) del producto como un sólido de color gris, p. f. 170 - 180 °C; EM m/e 265 (M - H)⁺. Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \times 1.5 \text{ H}_2\text{O}$

Calculado : C, 61.43; H, 4.47; N, 9.55

Hallado : C, 61.41; H, 4.21; N, 9.19

Ejemplo 50

7 - (1 - Hidroxi - 1 - metiletil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol]

Etap a) 2 - [5 - Metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - il] propan - 2 - ol

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 43, Etapa a, a partir de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol, empleando acetona como el electrófilo, para dar un sólido blanco (78 % de rendimiento, p. f. 149 °C); EM m/e 314 (M+H)⁺.

Análisis para : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

Calculado : C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47.

Hallado : C, 68.78; H, 6.13; N, 4.35.

Etapas b) 7 - (1 - Hidroxi - 1 - metiletil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol]

El compuesto del título fue preparado de 2 - [5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - il] propan - 2 - ol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa e (Ruta b), y fue obtenido como un sólido de café oscuro (90 % de rendimiento, p. f. 180 - 185 °C); EM *m / e* 286 (M+H)⁺.

Análisis para C₁₆H₁₅NO₄ X 0.5 H₂O

Calculado : C, 65.30; H, 5.48; N, 4.76

Hallado : C, 65.03; H, 5.20; N, 4.72

Ejemplo 51

2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - isopropenil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El clorhidrato de piridina (400 mg) fue calentado a 190 °C. A lo fundido se adicionó 2 - [5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - il] propan - 2 - ol (114 mg, 0.36 mmol) y la reacción fue agitada por 2 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, disuelta en agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con HCl (1 N), agua luego salmuera y secadas sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (50 % - 60 % EtOAc / éter de petróleo) dio (40 mg, 41 % de rendimiento) del producto como un sólido de color café - rojizo claro, p. f. 225 - 228 °C; EM *m / e* 268 (M+H)⁺.

Análisis para $C_{16}H_{13}NO_3 \times 0.5 H_2O$

Calculado. : C, 69.56; H, 5.11; N, 5.06

Hallado : C, 69.46; H, 5.22; N, 4.56

Ejemplo 52

2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - isopropil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol]

2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - isopropenil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol (64 mg, 0.24 mmol) fue disuelto en una mezcla de EtOAc (5 mL) y etanol absoluto (5 mL) y colocada bajo una atmósfera inerte con argón. A esta mezcla se adicionó 10 % Pd - C (25 mg). La solución fue hidrogenada en un aparato de Parr a 25 psi (172.37 kPa) por 3 h. La solución fue filtrada a través de celita y enjuagada con etanol. El filtrado fue concentrado y el residuo purificado por medio de cromatografía instantánea (flash) (50 % EtOAc / éter de petróleo) para dar (58 mg, 90 % de rendimiento) del producto como un sólido café claro, p. f. 200 °C; EM m/e 270 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

7 - Bromo - 2 - (4 - hidroxil - 3 - (trifluorometil) fenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapla a) 4 - metoxi - 3 - (trifluorometil) benzoato de 2 - bromo - 4 - metoxi - 6 - ([4 - metoxi - 3 - (trifluorometil) benzoil] amino) fenilo.

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 20, Etapa c, de 2 - amino - 6 - bromo - 4 - metoxifenol y 4 - metoxi - 3 - trifluorometil benzoil cloruro. El producto fue obtenido como un sólido blanquecino, p. f. 205 - 208 °C; EM *m / e* 622 (M+H)⁺.

Análisis para : C₂₅H₁₈BrF₆NO₆

Calculado : C, 48.25; H, 2.92; N, 2.25

Hallado : C, 48.47; H, 2.76; N, 2.16

Etapla b) 7 - Bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxi - 3 - (trifluorometil) fenil) - 1, 3 - benzoxazol.

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 20, Etapa d (Ruta a), a partir de 4 - metoxi - 3 - (trifluorometil) benzoato de 2 - bromo - 4 - metoxi - 6 - {[4 - metoxi - 3 - (trifluoro - metil) benzoil] amino} fenilo y del monohidrato del ácido *p* - tolueno - sulfónico. El producto fue obtenido como un sólido blanquecino, p. f. 183 - 185 °C; EM *m / e* 402 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₈H₁₁BrF₃NO₃

Calculado : C, 47.79; H, 2.76; N, 3.48

Hallado : C, 47.60; H, 2.50; N, 3.37

Etapas c) 7 - Bromo - 2 - (4 - hidroxil - 3 - (trifluorometil) fenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa e (Ruta b), a partir de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxi - 3 - (trifluorometil) fenil) - 1, 3 - benzoxazol, y fue obtenido como un sólido de color amarillo claro (50 % de rendimiento, p. f. 200 - 210 °C); EM m/e 372 (M - H)⁺.

Análisis para C₁₄H₇BrF₃NO₃ X 0.5 H₂O

Calculado : C, 43.89; H, 2.10; N, 3.65

Hallado : C, 43.59; H, 2.04; N, 3.6

Ejemplo 54

7 - (2 - Furil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapas a) 7 - (2 - Furil) - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol
7 - Bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol (300 mg, 0.90 mmol) y diclorobis (tri - o - toilfosfina) paladio (II) (71 mg, 0.09 mmol) fueron disueltos en *p* - xileno (3 mL) y agitados por 10 min. a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó 2 - (tributilestanil) furano (449 mg, 1.26 mmol) y la mezcla fue colocada bajo reflujo por 4 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con una solución saturada de cloruro de amonio y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua, luego salmuera y secados sobre MgSO₄ y concentrados. Purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (20 % - 30 %

EtOAc / éter de petróleo) dio el compuesto del título como un sólido blanco (99 % de rendimiento, p. f. 120 - 121 °C); EM m/e 322 (M+H)⁺.

Análisis para C₁₉H₁₅NO₄

Calculado : C, 71.02; H, 4.71; N, 4.36

Hallado : C, 70.23; H, 4.7; N, 4.19

Etapas b) 7 - (2 - Furil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y fue obtenido como un sólido de color rosado claro (64 % de rendimiento, p. f. 283 - 287 °C); EM m/e 294 (M+H)⁺.

Análisis para C₁₇H₁₁NO₄

Calculado : C, 69.62; H, 3.78; N, 4.78

Hallado : C, 69.11; H, 3.6; N, 4.64

Ejemplo 55

2 - (3 - Fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - (2 - furil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapas a) 2 - (3 - Fluoro - 4 - metoxifenil) - 7 - (2 - furil) - 5 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol.

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 53, Etapa a, a partir de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxi - 3 - (trifluorometil) fenil] - 1, 3 - benzoxazol, y fue obtenido como cristales de color ámbar (73 % de rendimiento, p. f. 155 °C); EM m/e 340 (M+H)⁺.

Análisis para $C_{19}H_{14}FNO_4$

Calculado : C, 67.25; H, 4.16; N, 4.13

Hallado : C, 66.88; H, 3.97; N, 4.04

Etapla b) 2 - (3 - Fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - (2 - furil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50, a partir de 2 - (3 - fluoro - 4 - metoxifenil) - 7 - (2 - furil) - 5 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol, y fue obtenido como un sólido de color gris (81 % de rendimiento, p. f. 245 - 250 °C); EM m/e 312(M+H)⁺.

Análisis para $C_{17}H_{10}FNO_4 \times 0.7 C_3H_6O$

Calculado : C, 65.04; H, 4.37; N, 3.79

Hallado : C, 64.84; H, 4.29; N, 3.70

Ejemplo 56

2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - tien - 2 - il - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

Etapla a) 5 - Metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 7 - tien - 2 - il) - 1, 3 - benzoxazol

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 53, Etapa a, a partir de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol y 2 - (tributilestanil) tiofeno. El producto fue obtenido como un sólido blanco (95 % de rendimiento), p. f. 95 - 100 °C); EM m/e 338 (M+H).

Etapla b) 2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - tien - 2 - il - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50, a partir de 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 7 - tien - 2 - il) - 1, 3 - benzoxazol y fue obtenido como un sólido de color gris (80 % de rendimiento, p. f. 278 - 280 °C); EM *m / e* 310 (M+H) ⁺.

Análisis para C₁₇H₁₁NO₃S x 0.25 H₂O

Calculado : C, 65.06; H, 3.69; N, 4.46

Hallado : C, 64.93; H, 3.84; N, 4.21

Ejemplo 57**2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - (1,3 - tiazol - 2 - il) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol**

Etapla a) 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 7 - (1,3 - tiazol - 2 - il) - 1,3 - benzoxazol.

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 53, Etapa a, a partir de 7 - bromo - 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 1, 3 - benzoxazol y 2 - (tributilestanil) tiazol. El producto fue obtenido como un sólido blanquecino (93 % de rendimiento, p. f. 132 - 136 °C); EM *m / e* 339 (M+H)⁺.

Análisis para C₁₈H₁₄N₂O₃S

Calculado : C, 63.89; H, 4.17; N, 8.28

Hallado : C, 63.53; H, 3.94; N, 8.15

Etapas b) 2 - (4 - Hidroxifenil) - 7 - (1, 3 - tiazol - 2 - il) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol.

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50, a partir de 5 - metoxi - 2 - (4 - metoxifenil) - 7 - (1, 3 - tiazol - 2 - il) - 1, 3 - benzoxazol, y fue obtenido como un sólido amarillo (55 % de rendimiento, p. f. 245 - 255 °C); EM m/e 311(M+H)⁺.

Análisis para C₁₈H₁₀N₂O₃S x 1.5 H₂O

Calculado : C, 58.97; H, 3.88; N, 8.30

Hallado : C, 57.24; H, 3.95; N, 7.50

Ejemplo 58

2 - (3 - Fluoro - 4 - hidroxifenil) - 5 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbonitrilo

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35, de 7 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - metoxifenil) - 5 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol, y cianuro de zinc. El producto fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 308 - 310 °C, EM m/e 269 (M - H)⁺.

Análisis para C₁₄H₇FN₂O₃ x 1.5 H₂O

Calculado : C, 61.01; H, 2.77; N, 10.16

Hallado : C, 60.68; H, 2.46; N, 9.77

Ejemplos 59 y 60

4 - Bromo - 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol
(Ejemplo 59)

4,6 - Dibromo - 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol
(Ejemplo 60)

Los compuestos de los títulos fueron preparados de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 28, de 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol, y *N* - bromosuccinimida. El producto (a) fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 246 - 248 °C, EM *m / e* 336 (M+H)⁺.

Análisis para C₁₄H₁₀BrNO₄ x .1 H₂O

Calculado : C, 49.49; H, 3.08; N, 4.12

Hallado : C, 49.28; H, 2.89; N, 3.87.

El producto (b) fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 260 - 262 C, EM *m / e* 414 (M+H)⁺.

Análisis para C₁₄H₉Br₂NO₄

Calculado : C, 40.52; H, 2.19; N, 3.37

Hallado : C, 40.21; H, 2.00; N, 3.3

Ejemplo 61

7 - Bromo - 2 - (3, 5 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 21, a partir del ácido 3, 5 - difluoro - 4 - metoxibenzoico, y del 2 - amino - 6 - bromo - 4 - metoxifenol, y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 270 - 272 °C; EM m/e 340 (M - H)⁺.

Análisis para : C₁₃H₆BrF₂NO₃

Calculado : C, 45.64; H, 1.77; N, 4.09

Hallado : C, 45.81; H, 1.73; N, 3.89

Ejemplo 62

2 - (3, 5 - Difluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 24, Ruta b, a partir de 7 - bromo - 2 - (3, 5 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol, y fue obtenido como un sólido blanco, p. f. 160 - 262 °C; EM m/e 288 (M - H)⁺.

Análisis para : C₁₆H₉F₂NO₃ x 0.1 H₂O

Calculado : C, 61.52; H, 3.23; N, 4.78

Hallado : C, 61.53; H, 3.10; N, 4.72

Ejemplo 63**7 - Bromo - 2 - (4 - hidroxil - 2 - metilfenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol**

El compuesto del título fue preparado en sustancialmente la misma forma como se describe en el Ejemplo 21, a partir del ácido 4 - metoxi - 2 - metilbenzoico, y del 2 - amino - 6 - bromo - 4 - metoxifenol, y fue obtenido como un sólido de color morado claro, p. f. 120 - 135 °C; EM *m / e* 320 (M+H)⁺.

Análisis para : C₁₄H₁₀BrNO₃

Calculado : C, 52.52; H, 3.15; N, 4.38

Hallado : C, 52.24; H, 2.97; N, 4.15

Ejemplo 64**2 - (3 - Fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - (1 - fluorovinil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol**

Se adicionó fluoruro de hidrógeno piridina (1.14 mL) gota a gota dentro de una solución fría (0 °C) de acetato de 2 - [4 - (acetiloxi) - 3 - fluorofenil] - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ilo (0.25 g, 0.7 mmol), en sulfolano (3 mL). La mezcla de reacción fue agitada por 5 min. y luego 1,3 - dibromo - 5,5 - dimetilimidazolidin - 2, 4 - diona (120 mg) se adicionó en una porción. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 24 h, diluida con HCl (1 N) y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (CH₂Cl₂ / alcohol isopropílico 0.3 %) dio 7 - (2 - bromo - 1 - fluoroetil) - 2 - (3 -

fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol como un sólido blanco (0.25 g, p. f. 185 - 186 °C). El producto fue recogido en acetonitrilo (2 mL) y se adicionó 1,8 - diazabicyclo [5.4.0] undec - 7 - eno (150 mg). La mezcla de reacción fue agitada por 24 h, vertida dentro de HCl (1 N, 10 mL) frío (0 °C) y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados sobre MgSO₄. La evaporación y la purificación por medio de cromatografía instantánea (flash) (20 % EtOAc / hexanos) dio un sólido blanco (160 mg, p. f. 213 - 214 °C); EM m/e 290 (M+H)⁺.

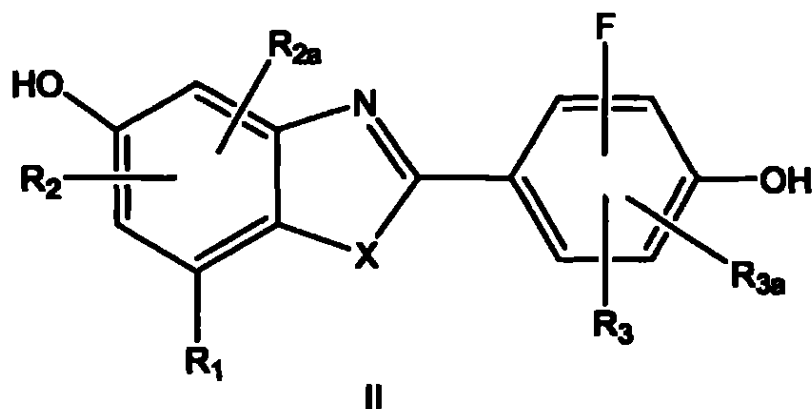
Análisis para : C₁₅H₉BrF₂NO₃ x 0.3 H₂O

Calculado : C, 61.15; H, 3.28; N, 4.75

Hallado : C, 60.84; H, 3.41; N, 4.57

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula II, que tiene la estructura



en donde

R₁ es alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono; en donde el radical alquenilo es substituido de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅, - NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R₂ y **R_{2a}** son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono; en donde los radicales alquilo, alquenilo, o alquinilo son substituidos de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅, - NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R₃, y **R_{3a}** son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 - 7 átomos de carbono, alquinilo de

2 - 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 - 4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono; en donde los radicales alquilo, alquenilo, o alquinilo son substituidos de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅, - NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R₅, R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, o arilo de 6 - 10 átomos de carbono;

X es O, S, o NR₇;

R₇ es hidrógeno, alquilo de 1 - 6 átomos de carbono, arilo de 6 - 10 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅ o - SO₂R₅;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es O.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R₁ es alquenilo de 2 - 3 átomos de carbono, el cual es substituido de manera opcional con hidroxilo, - CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 - 6 átomos de carbono, - COR₅, - CO₂R₅, - NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2 - (2 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 4 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 4,6 - dibromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 7 - (1 - bromovinil) - 2 - (2 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 7 - (1 - bromovinil) - 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 7 - alil - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2 - (3, 5 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - (1 - fluorovinil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto el cual es,

- a) 2 - (5 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1,4 - diol;
- b) 3 - (5 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 2 - diol;
- c) 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- d) 2 - (3 - cloro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- e) 2 - (2 - cloro - 4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol;
- f) 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol;
- g) 2 - (3 - *ter* - butil - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol;
- h) 2 - (6 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 4 - diol;
- i) 3 - (6 - hidroxil - 1,3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 2 - diol;
- j) 4 - (6 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1,2 - diol;
- k) 2 - (3 - cloro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol;
- l) 4 - (5 - hidroxil - 1, 3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 3 - diol;
- m) 4 - (6 - hidroxil - 1,3 - benzoxazol - 2 - il) benceno - 1, 3 - diol;
- n) 6 - cloro - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- o) 6 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;

- p) 6 - cloro - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- q) 5 - cloro - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 6 - ol;
- r) 7 - bromo - 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- s) 7 - bromo - 2 - (2 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- t) 7 - bromo - 2 - (2, 3 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- u) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - vinil - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol;
- v) 7 - (1, 2 - dibromoetil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- w) 7 - (1 - bromovinil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol;
- x) 7 - etinil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- y) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - propil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- z) 7 - butil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- aa) 7 - ciclopentil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- bb) 5 - hidroxi - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carboxilato de etilo;
- cc) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - fenil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- dd) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- ee) 7 - etil - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1,3 - benzoxazol - 5 - ol;
- ff) 7 - etil - 2 - (2 - etil - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- gg) 5 - hidroxi - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - carbaldehído;
- hh) 7 - (hidroximetil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- ii) 7 - (bromometil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;

- jj) [5 - hidroxí - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 7 - il]
acetonitrilo;
- kk) 7 - (1 - hidroxí - 1 - metiletil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 -
benzoxazol - 5 - ol];
- ll) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - isopropenil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- mm) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - isopropil - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol];
- nn) 7 - bromo - 2 - (4 - hidroxí - 3 - (trifluorometil) fenil) - 1, 3 -
benzoxazol - 5 - ol;
- oo) 7 - (2 - furil) - 2 - (4 - hidroxifenil) - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- pp) 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 7 - (2 - furil) - 1, 3 - benzoxazol -
5 - ol;
- qq) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - tien - 2 - il - 1, 3 - benzoxazol - 5 - ol;
- rr) 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - (1, 3 - tiazol - 2 - il) - 1, 3 - benzoxazol -
5 - ol;
- ss) 2 - (3 - fluoro - 4 - hidroxifenil) - 5 - hidroxí - 1, 3 - benzoxazol - 7
- carbonitrilo;
- tt) 4 - bromo - 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - metoxi - 1, 3 - benzoxazol -
5 - ol;
- uu) 4,6 - bibromo - 2 - (4 - hidroxifenil) - 7 - metoxi - 1, 3 -
benzoxazol - 5 - ol
- vv) 7 - bromo - 2 - (3, 5 - difluoro - 4 - hidroxifenil) - 1, 3 -
benzoxazol - 5 - ol;

o un sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la prostatitis o de la cistitis intersticial.

16. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la enfermedad inflamatoria del intestino, de la enfermedad de Crohn, de la proctitis ulcerativa, o de la colitis.

17. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la hipertrofia prostática, los leiomiomas uterinos, el cáncer de seno, el cáncer endometrial, el síndrome poliquístico de los ovarios, los pólipos endometriales, el cáncer de seno benigno, la adenomiosis, el cáncer de ovario, el melanoma, el cáncer de próstata, el cáncer de colon, el glioma o la astioblastoma.

18. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para la reducción de los niveles de colesterol, triglicéridos, Lp (a), o LDL; la inhibición o el tratamiento de la hipercolesterolemia; la hiperlipidemia; la enfermedad cardiovascular; la aterosclerosis; la hipertensión; la enfermedad vascular periférica; la restenosis, o el vasospasmo; o la inhibición del daño de la pared vascular por los eventos celulares que conducen hacia el daño vascular mediado por el sistema inmune.

19. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para proporcionar aumento en el conocimiento o neuroprotección; o para el tratamiento o la inhibición de demencias seniles, la enfermedad de

Alzheimer, la disminución cognoscitiva, la apoplejía, la ansiedad, o los trastornos neurodegenerativos.

20. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de los estados de enfermedad inducidos por los radicales libres.

21. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la atrofia vaginal o vulvar; la vaginitis atrófica; la sequedad vaginal; el prurito; la dispareunia; la disuria; la urinación frecuente; la incontinencia urinaria; las infecciones del tracto urinario.

22. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de los síntomas vasomotores.

23. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para inhibir la concepción en un mamífero.

24. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la artritis.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la artritis es la artritis reumatoide, la osteoartritis, o las espondiloartropatías.

26. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la hinchazón o erosión de las articulaciones; o para el tratamiento o la inhibición del daño de las articulaciones secundario a los procedimientos atroscópicos o quirúrgicos.

27. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la psoriasis o la dermatitis.

28. Un compuesto con el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la isquemia, la lesión por reperfusión, el asma, la pleuresía, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la uvelitis, la sepsia, el ataque hemorrágico, o la diabetes tipo II.

29. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la endometriosis.

30. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador farmacéutico.

31. Un ligando selectivo de ER - β , en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER - β al ER - β es al menos alrededor de 20 veces más grande que su afinidad de unión al ER α , útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la enfermedad inflamatoria del intestino.

32. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la colitis indeterminada, la colitis infecciosa, o la proctitis ulcerativa.

33. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER - β al ER - β es al menos alrededor de 50 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

34. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 33, en donde dicho ligando selectivo de ER β ocasiona un incremento en el peso húmedo uterino, el cual es menos de alrededor del 10% de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17 β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad uterotrófica, y el ligando selectivo de ER β ocasiona un incremento en el mRNA de la caseína cinasa II, el cual es menos de alrededor del 10 % de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17 β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad mamotrófica.

35. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 34, en donde dicho ligando selectivo de ER β no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el peso húmedo uterino comparado con un control que está desprovisto de actividad uterotrófica, y no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el mRNA de la caseína cinasa II comparada con un control que está desprovisto de actividad mamotrófica.

36. Un ligando selectivo de ER β no - uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER β al ER β es al menos alrededor de 20 veces más grande que su afinidad de unión al ER α , útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la artritis.

37. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la artritis es la artritis reumatoide, la osteoartritis, o las espondiloartropatías.

38. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER β al ER β es al menos alrededor de 50 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

39. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicho ligando selectivo de ER β ocasiona un incremento en el peso húmedo uterino, el cual es menos de alrededor del 10% de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17 β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad uterotrófica, y el

ligando selectivo de ER β ocasiona un incremento en el mARN de la caseína cinasa II, el cual es menos de alrededor del 10 % de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17 β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad mamotrófica.

40. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho ligando selectivo de ER β no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el peso húmedo uterino comparado con un control que está desprovisto de actividad uterotrófica, y no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el mARN de la caseína cinasa II comparada con un control que está desprovisto de actividad mamotrófica.

41. Un ligando selectivo de ER β no uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER - β al ER - β es al menos alrededor de 20 veces más grande que su afinidad de unión al ER α , útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la hinchazón o erosión de las articulaciones; o para el tratamiento o la inhibición del daño de las articulaciones secundario a los procedimientos atroscópicos o quirúrgicos.

42. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER β al ER β es al menos alrededor de 50 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

43. Un ligando selectivo de ER - β , en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER - β al ER - β es al menos alrededor de 20 veces más

grande que su afinidad de unión al ER α , útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de la endometriosis.

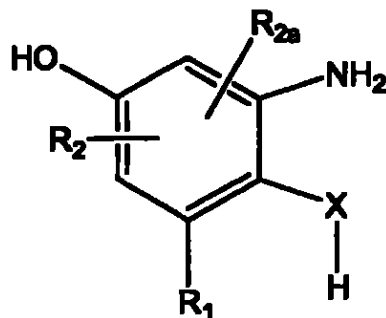
44. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 43, en donde la afinidad de unión del ligando selectivo de ER - β al ER - β es al menos alrededor de 50 veces más grande que su afinidad de unión al ER α .

45. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 44, en donde el ligando selectivo de ER β ocasiona un incremento en el peso húmedo uterino, el cual es menos de alrededor del 10% de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17 β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad uterotrófica, y el ligando selectivo de ER β ocasiona un incremento en el mRNA de la caseína cinasa II, el cual es menos de alrededor del 10 % de aquel observado para una dosis máxima eficaz del 17 β - estradiol en un procedimiento estándar de prueba farmacológica que mide la actividad mamotrófica.

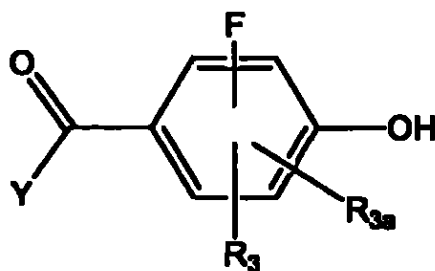
46. El ligando selectivo de ER - β de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el ligando selectivo de ER - β no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el peso húmedo uterino comparado con un control que está desprovisto de actividad uterotrófica, y no incrementa de manera significativa ($p > 0.05$) el mRNA de la caseína cinasa II comparada con un control que está desprovisto de actividad mamotrófica.

47. Un proceso para la preparación de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una de las siguientes:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde R_1 , R_2 , R_{2a} y X son como se definieron en la reivindicación 1 con un compuesto de la fórmula



en donde R_3 y R_{3a} son como se definieron en la reivindicación 1 y Y es halógeno, - OH o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

o

b) convertir un compuesto de la fórmula II como se definió en la reivindicación 1 a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o

c) resolver una mezcla isomérica de los compuestos de la fórmula II para aislar un enantiómero de un compuesto de la fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 67
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



220
217

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
apoderado
WYETH

Oficio N° 00125

ASUNTO:	Radicación N°	04-50963
	Solicitud Internacional	PCT/US02/38513
	Fecha inicio fase nacional	05/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 02 JUL. 2004

202059

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia