

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0807429-1 A2



* B R P I 0 8 0 7 4 2 9 A 2 *

(22) Data de Depósito: 30/01/2008

(43) Data da Publicação: 22/07/2014
(RPI 2272)

(51) Int.Cl.:

A61K 31/055

A61K 31/34

A61K 31/343

A61K 31/4184

A61K 31/423

A61K 31/428

A61P 43/00

A61P 11/00

(54) Título: MÉTODOS PARA TRATAR LESÃO PULMONAR AGUDA, PARA TRATAR PELO MENOS UM SINTOMA DE LESÃO PULMONAR AGUDA, E PARA EVITAR LESÃO PULMONAR AGUDA OU PELO MENOS UM SINTOMA DE LESÃO PULMONAR AGUDA EM UM INDIVÍDUO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 31/01/2007 US 60/887400

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): George P. Vlasuk, James C. Keith, Junior

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2008052415 de 30/01/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/094976de 07/08/2008

“USO DE UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE UM LIGANDO SELETIVO DE ERBETA OU SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Este pedido reivindica o benefício de prioridade para o pedido de patente provisória US no. de série 60/887.400, depositado em 31 de janeiro de 2007, que é por este meio incorporado por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se, em parte, ao uso de ligandos seletivos ER β ou suas composições, para o tratamento de lesões agudas do pulmão, tais como lesão aguda do pulmão induzida por peritonite durante sépsis, lesão aguda do pulmão induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis, lesão aguda do pulmão causada por inalação de fumaça, lesão aguda do pulmão ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, lesão aguda do pulmão causada por toxicidade de oxigênio ou lesão aguda do pulmão causada por barotrauma de ventilação mecânica. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é administrado oral ou intravenosamente. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é não-uterotrófico, não-mamotrófico ou não-uterotrófico e não-mamotrófico. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β usado é 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol ou 3-(3-fluoro-4-hidróxi-fenil)-7-hidróxi-naftaleno-1-carbonitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A presente invenção refere-se ainda ao uso de ligandos seletivos ER β ou suas composições, para a prevenção de lesões agudas dos pulmões.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se ao uso de ligandos seletivos ER β , para o tratamento de lesões agudas dos pulmões, tais como lesão aguda

do pulmão induzida por peritonite durante sépsis, lesão aguda do pulmão induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis, lesão aguda do pulmão causada inalação de fumaça, lesão aguda do pulmão ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, lesão aguda do pulmão causada por toxicidade de oxigênio ou lesão aguda do pulmão causada por barotrauma de ventilação mecânica.

Os efeitos pleiotróficos dos estrogênios em tecidos de mamífero têm sido bem documentado e é agora observado que os estrogênios afetam muitos sistemas orgânicos [Mendelsohn e Karas, *New England Journal of Medicine* 340: 1801 - 1811 (1999), Epperson, et al., *Psychosomatic Medicine* 61: 676 - 697 (1999), Crandall, *Journal of Womens Health & Gender Based Medicine* 8: 1155-1166 (1999), Monk e Brodaty, *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 11: 1 - 10 (2000), Hum e Macrae, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 20: 631 - 652 (2000), Calvin, *Maturitas* 34: 195 - 210 (2000), Finking, et al., *Zeitschrift fur Kardiologie* 89: 442-453 (2000), Brincat, *Maturitas* 35: 107-117 (2000), Al-Azzawi, *Postgraduate Medical Journal* 77: 292-304 (2001)]. Os estrogênios podem exercer efeitos sobre os tecidos de diversas maneiras e o mecanismo de ação mais bem caracterizado é sua interação com receptores de estrogênio, resultando em alterações na transcrição genética. Os receptores de estrogênio (ER) são fatores de transcrição ativados por ligando e pertencem à superfamília de receptor de hormônio nuclear. Outros membros desta família incluem a progesterona, androgênio, receptores de glicocorticóide e mineralocorticóide. Na ligação de ligando, estes receptores dimerizam e podem ativar a transcrição genética diretamente ligando-se a sequências específicas no DNA (conhecidas como elementos de resposta)(ou interagindo com outros fatores de transcrição (tais como AP1) que, por sua vez, ligam-se diretamente a sequências de DNA específicas [Moggs e Orphanides, *EMBO Reports* 2: 775 - 781 (2001), Hall, et al., *Journal of Biological Chemistry* 276: 36869 - 36872

(2001), McDonnell, Principles Of Molecular Regulation. p351 - 361 (2000)].

Uma classe de proteínas “co-reguladoras” pode também interagir com o receptor ligado a ligando e modular ainda sua atividade transcricional [McKenna, et al., Endocrine Reviews 20: 321 - 344 (1999)]. Foi também

5 mostrado que os receptores de estrogênio podem suprimir a transcrição mediada por NFkB em uma maneira tanto dependente como independente de ligando [Quaedackers, et al., Endocrinology 142: 1156 - 1166 (2001), Bhat, et al., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 67: 233 - 240 (1998), Pelzer, et al., Biochemical & Biophysical Research Communications
10 286: 1153 - 7 (2001)].

Os receptores de estrogênio podem também ser ativados por fosforilação. Esta fosforilação é mediada por fatores de crescimento, tais como EGF, e provoca mudanças na transcrição genética na ausência de ligando [Moggs e Orphanides, EMBO Reports 2: 775 - 781 (2001), Hall, et
15 al., Journal of Biological Chemistry 276: 36869 - 36872 (2001)].

Um meio menos bem caracterizado pelo qual os estrogênios podem afetar as células é através de um chamado receptor de membrana. A existência de tal receptor é controversa, porém foi bem documentado que os estrogênios podem eliciar respostas não-genômicas muito rápidas pelas
20 células. A entidade molecular responsável por transduzir estes efeitos não foi definitivamente isolada, porém há evidência que sugere que é pelo menos relacionada com as formas nucleares dos receptores de estrogênio [Levin, Journal of Applied Physiology 91: 1860 - 1867 (2001), Levin, Trends in Endocrinology & Metabolism 10: 374 - 377 (1999)].

25 Dois receptores de estrogênio foram descobertos até hoje. O primeiro receptor de estrogênio foi clonado há 15 anos atrás e é agora referido como ER α [Green, et al., Nature 320: 134 - 9 (1986)]. A segunda forma do receptor de estrogênio foi descoberta comparativamente recentemente e é chamada ER β [Kuiper, et al., Proceedings of the National Academy of

Sciences of the United States of America 93: 5925 - 5930 (1996)]. Trabalho antigo sobre ER β focalizou-se sobre a definição de sua afinidade para uma variedade de ligandos e, na verdade, algumas diferenças com ER α foram vistas. A distribuição de tecido de ER β foi bem mapeada no roedor e não é coincidente com ER α . Tecidos tais como o útero de camundongo e rato expressam predominantemente ER α , enquanto que o pulmão de camundongo e rato expressa predominantemente ER β [Couse, et al., Endocrinology 138: 4613 - 4621 (1997), Kuiper, et al., Endocrinology 138: 863 - 870 (1997)]. Mesmo dentro do mesmo órgão, a distribuição de ER α e ER β pode ser compartimentalizada. Por exemplo, no ovário de camundongo ER β é altamente expresso nas células da granulosa e ER α é restringido para as células tecaais e estromais [Sar e Welsch, Endocrinology 140: 963 - 971 (1999), Fitzpatrick, et al., Endocrinology 140: 2581 - 2591 (1999)]. Entretanto, há exemplos em que os receptores são coexpressos e há evidência de estudos in vitro de que ER α e ER β podem formar heterodímeros [Cowley, et al., Journal of Biological Chemistry 272: 19858 - 19862 (1997)].

Um grande número de compostos foi descrito que imitam ou bloqueiam a atividade de 17 β -estradiol. Os compostos tendo aproximadamente os mesmos efeitos que 17 β -estradiol, o estrogênio endógeno mais potente, são referidos como “agonistas de receptor de estrogênio”. Aqueles que, quando dados em combinação com 17 β -estradiol, bloqueiam seus efeitos são chamados “antagonistas do receptor de estrogênio”. Na realidade, há um continuum entre atividade de agonista do receptor de estrogênio e de antagonista do receptor de estrogênio e, na realidade, alguns compostos comportam-se como agonistas de receptor de estrogênio em alguns tecidos e antagonistas de receptor de estrogênio em outros. Estes compostos com atividade mista são chamados moduladores de receptor de estrogênio seletivos (SERMS) e são agentes terapeuticamente úteis (p. ex., EVISTA) [McDonnell, Journal of the Society for Gynecologic

Investigation 7: S10 - S15 (2000), Goldstein, et al., Human Reproduction Update 6: 212 - 224 (2000)]. A razão precisa pela qual o mesmo composto pode ter efeitos específicos de célula não foi elucidada, porém as diferenças na conformação do receptor e/ou no meio-ambiente das proteínas
 5 correguladoras foram sugeridas.

Tem sido sabido por algum tempo que os receptores de estrogênio adotam diferentes conformações quando ligando-se em ligandos. Entretanto, a consequência e sutileza destas mudanças foram somente recentemente reveladas. As estruturas tridimensionais de ER α e ER β foram
 10 solucionadas por cocristalização com vários ligandos e claramente mostram o reposicionamento da hélice 12, na presença de um antagonista do receptor de estrogênio, que estericamente impede as sequências de proteína requeridas para a interação da proteína correguladora do receptor [Pike, et al., Embo 18:
 4608 - 4618 (1999), Shiau, et al., Cell 95: 927 - 937 (1998)]. Além disso, a
 15 técnica de exibição de fato foi usada para identificar peptídeos que interagem com os receptores de estrogênio, na presença de diferentes ligandos [Paige, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 96: 3999 - 4004 (1999)]. Por exemplo, um peptídeo foi identificado que distinguia entre ER α ligado aos agonistas totais de receptor de estrogênio
 20 17 β -estradiol e dietilestilbesterol. Um peptídeo diferente foi mostrado distinguir entre clomifeno ligado a ER α e ER β . Estes dados indicam que cada ligando potencialmente coloca o receptor em uma única e imprevisível conformação, que é provável ter distintas atividades biológicas.

Os estrogênios mostraram ter propriedades antiinflamatórias
 25 em numerosos modelos preclínicos [Vegeto E, et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003;100(16):9614 - 9619; Harnish DC, et al, American Journal of Physiology Gastrointestinal & Liver Physiology 2004;286(1): G118 - G125.]. Os estrogênios podem inibir a atividade de NF κ B, um fator de transcrição

central para a cascata de inflamação [Tzagarakis - Foster C, et al, *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(47): 44772 - 44777; Evans MJ, et al, *Circulation Research* 2001;89(9): 823 - 830], e que podem representar um papel na mucosite.

5 Estudos antigos sobre a distribuição no tecido de ER β sugeriram que era um bom alvo de medicamento e havia muito otimismo inicial acerca de sua utilidade clínica [Nilsson S, et al, *Trends in Endocrinology & Metabolism* 1998;9(10): 387 - 395.]. O entendimento das contribuições relativas de ER α e ER β para a fisiologia do estrogênio foi
10 recentemente avançado pelo perfilamento in vivo dos agonistas seletivos de ER α e ER β [Harris HA, et al, *Endocrinology* 2002; 143 (11): 4172 - 4177; Harris HA, et al, *Endocrinology* 2003;144(10):4241 - 9.]. Estes estudos claramente mostram que ER α medeia os efeitos dos estrogênios sobre a instabilidade do útero, esqueleto e vasomotora. Os agonistas seletivos de
15 ER β , entretanto, são ativos em diversos modelos de inflamação preclínicos e têm um efeito positivo dramático sobre o epitélio colônico. Adicionalmente, foi recentemente mostrado que ER β é a forma predominante de receptor na mucosa oral [Valimaa H, et al, *J Endocrinol.* 2004;180(1): 55 - 62]. Não somente o pulmão expressa predominantemente ER β , ER β é expresso no
20 pulmão humano em níveis similares tanto em machos como fêmeas [Fasco MJ, et al., "gender - dependent expression of alpha e beta estrogen receptors inhuman nontumor e tumor lung tissue,"*Mol Cell Endocrinol.* 2002,188:125 - 40.

25 Como mencionado acima, os estrogênios afetam uma panóplia de processos biológicos. Em alguns exemplos, onde diferenças de gênero foram descritas (p. ex., frequências de doenças, respostas a provocações etc.), é possível que a explicação envolva a diferença nos níveis de estrogênio entre machos e fêmeas. Em alguns exemplos, onde um subtipo particular de receptor de estrogênio, tal como ER β , é expresso no mesmo tecido ou órgão

em níveis similares tanto em machos como fêmeas, a modulação de tal subtipo particular de receptor de estrogênio terá o mesmo efeito tanto em machos como em fêmeas.

Os ligandos seletivos de ER β são conhecidos daqueles hábeis na arte como compostos que preferivelmente ligam-se a ER β relativo a ER α . A preparação de certos ligandos seletivos de ER β exemplares, incluindo 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3- benzoxazol-5-ol (ER β -041), é descrita na Patente U.S. No. 6.794.403 e WO 03/050095, cada um dos quais é incorporado aqui por referência em sua totalidade. Além disso, os ligandos seletivos de ER β [p. ex., 3-(3-fluoro-4-hidróxi-fenil)-7-hidróxi-naifaleno-1-carbonitrila] incluem os compostos expostos na Patente U.S. No. 6.794.403, Patente U.S. No. 6.914.074; e Pedido de Patente U.S. No. Série 60/637.144, depositado em 17 de dezembro de 2004, cada um dos quais é incorporado aqui por referência em sua totalidade. Além disso, algumas composições farmacêuticas contendo ligandos seletivos de ER β são descritas no Pedido de Patente U.S. No. de Série 60/773.028, depositado em 14 de fevereiro de 2006, incorporado aqui por referência em sua totalidade. Além disso, algumas composições farmacêuticas contendo ligandos seletivos ER β são descritas no Pedido de Patente U.S. No. de Série 60/773.028, depositado em 14 de fevereiro de 2006, incorporado aqui por referência em sua totalidade.

O receptor de estrogênio beta (ER β) é expresso no pulmão em níveis similares, tanto em machos como fêmeas. Ao ligar-se a seu ligando, ER β medeia numerosos efeitos citosólicos e transcrpcionais, que podem proteger o hospedeiro em condições proinflamatórias [Cristofaro, P. A., et al., "WAY - 202196, a selective estrogen receptor-beta agonist, protects against death in experimental septic shock," Crit Care Med 2006 Vol. 34, págs. nos. 2188 - 93; Hsieh, Y.-C, "upregulation of mitochondrial respiratory complex IV by estrogen receptor- β is critical for inhibiting mitochondrial apoptotic signaling e restoring cardiac functions following trauma-hemorrhage,"

Journal of Molecular e Cellular Cardiology, 41 (2006), 511 - 521.]. Alguns exemplos de condições proinflamatórias incluem lesões agudas dos pulmões, tais como lesão aguda do pulmão induzida por peritonite durante sépsis, lesão aguda do pulmão induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis, lesão aguda do pulmão causada por inalação de fumaça, lesão aguda do pulmão ocorrendo em bebê prematuro com deficiência de tensoativo, lesão aguda do pulmão causada por toxicidade de oxigênio ou lesão aguda do pulmão causada por barotrauma de ventilação mecânica.

A infecção sistêmica e sépsis pneumocócica, em seguida a infecção das vias aéreas com *S. pneumoniae*, permanecem a causa principal de morbidez e mortalidade nos Estados Unidos. *Streptococcus pneumoniae* permanece a causa mais comum de pneumonia adquirida pela comunidade nos Estados Unidos, apesar de décadas de terapia antimicrobiana e vacinação pneumocócica eficazes. A taxa de mortalidade permanece na faixa de 15 – 25 por cento [The National Heart, Lung e Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. N Engl J Med 2006; 354:2564 - 2575]. Uma pronunciada e persistente resposta inflamatória local e sistêmica existe em pneumonia bacteriana complicada por eventos protrombóticos, atividade fibrinolítica diminuída, avaria de tecido e perda de função dos órgãos. Estratégias adjuvantes foram procuradas por muitos anos para auxiliar no controle da pneumonia pneumocócica.

A patogênese de sépsis envolve um processo complexo de ativação celular, resultando na liberação de mediadores proinflamatórios, tais como citocinas, ativação de neutrófilos, monócitos e células endoteliais microvasculares, envolvimento de reflexos neuroendócrinos e ativação do complemento, coagulação e sistemas fibrinolíticos ["The Last 100 Years of Sepsis," Vincent, J - L, et al., American Journal of Respiratory e Critical Care Medicine Vol. 173, pages 256 - 263, 2006].

A lesão pulmonar e vascular em lesão aguda do pulmão (ALI),

associada com sépsis, é principalmente mediada pelos leucócitos ativados (Murakami K, Okajima K, Uchiba M, et al., "Activated protein C attenuates endotoxininduced pulmonary vascular injury by inhibiting activated leukocytes in rats"; Blood; 1996; 87:642 - 647) bem como a formação de fibrina nas vias aéreas e microvasculatura pulmonar (Gunther A, Mosavi P, Heinemann S, et al.; "Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant e depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia: Comparison with the acute respiratory distress syndrome"; Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 454 - 462). [Maybauer, M.O., et al., "recombinant human activated protein C improves pulmonary function in ovine acute lung injury resulting from smoke inhalation e sepsis"; Crit. Care Med., 2006, Vol. 34, No. 9, páginas 2432 - 38]

A inalação severa de fumaça comumente resulta em síndrome da angústia respiratória (ARDS), que é frequentemente associada com superinfecção, resultando em mais exacerbação da severidade da lesão aguda do pulmão. A pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa* é frequentemente observada após inalação de fumaça e a pneumonia é uma causa frequente da sépsis nestas pacientes [Maybauer, M.O., et al., "recombinant human activated protein C improves pulmonary function in ovine acute lung injury resulting from smoke inhalation e sepsis"; Crit. Care Med., 2006, Vol. 34, No. 9, pages 2432 - 38].

Os bebês prematuros ficam em desvantagem de um ponto de vista respiratório a partir da ocasião do parto. A imaturidade dos pulmões, junto com a produção de tensoativo prejudicada, resulta em atelectasia muito difundida e desigualdade de ventilação/perfusão. A capacidade de satisfazer este aumento de trabalho respiratório é potencialmente comprometida por um impulso central imaturo e uma parede de tórax altamente condescendente. Níveis crescentes de oxigênio suplementar e ventilação assistida são necessários para manter adequada oxigenação. Isto é um catalisador para uma

resposta hospedeira de crescente mudança inflamatória com ativação de plaquetas, neutrófilos e macrófagos alveolares pulmonares. As citocinas proinflamatórias (TNF, 1 L-1, 1 L6), eicosanóides, quimiocinas (proteína inflamatória de macrófago, 1 L8) são liberados além de radicais livres de oxigênio, elastase e fibronectina. A imaturidade do sistema antioxidante intracelular e o desequilíbrio do sistema inibidor da elastase- α 1-proteinase resultam em mais lesão pulmonar. Segue-se então um processo reparador com supressão da cascata inflamatória, através de circuitos de retroalimentação e alterações dos níveis de mediadores antiinflamatórios [Kennedy, J. D.; "lung function outcome in children of premature birth"; J. Paediatr. Child Health (1999) 35, 516 - 521]. A principal complicação respiratória de longo-termo de um parto antes do tempo é displasia broncopulmonar (BPD), originalmente descrita por [Northway WH Jr, et al., "pulmonary disease following respirator therapy of hyaline - membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia"; N. Engl. J. Med. 1967; 276: 357 - 68]. A expressão doença pulmonar crônica (CLD) foi introduzida por Tooley e agora implica na necessidade de oxigênio suplementar em uma idade corrigida de 36 semanas [Tooley, W. H., "epidemiology of bronchopulmonary dysplasia," J. Pediatr. 1979, 95: 851 - 8; e Shennan AT., et al., "abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period," Pediatrics, 1988, 82: 527 - 32].

Em razão de novos e aperfeiçoados métodos para tratar condições médicas, tais como lesão aguda do pulmão, serem constantemente procurados, a presente invenção atende a esta e outras importantes finalidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em algumas formas de realização, a presente invenção provê métodos de tratar lesão aguda do pulmão em um indivíduo em necessidade desse tratamento, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade

terapeuticamente eficaz de um ligando seletivo de ER β ou uma sua composição farmacêutica. Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda, é lesão pulmonar aguda induzida por peritonite durante sépsis, lesão pulmonar aguda induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis, lesão pulmonar aguda causada por inalação de fumaça, lesão pulmonar aguda ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica.

Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda induzida por peritonite durante sépsis ou lesão pulmonar aguda induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis. Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda causada por inalação de fumaça. Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo. Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica. Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo.

Em algumas formas de realização, a presente invenção provê métodos de tratar pelo menos um sintoma de lesão pulmonar aguda em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, compreendendo administrar a dito indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ligando seletivo de ER β ou uma sua composição farmacêutica. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de hemorragia do pulmão, formação de membrana de hialina e lesão pulmonar. Em algumas formas de

realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de edema de pulmão e inflamação de pulmão.

Em algumas formas de realização, a presente invenção provê métodos de evitar lesão pulmonar aguda ou pelo menos um sintoma de lesão pulmonar aguda em um indivíduo, compreendendo administrar a dito indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligando seletivo de ER β ou uma sua composição farmacêutica, em que dito indivíduo é suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda. Em algumas formas de realização, a presente invenção fornece métodos de evitar lesão pulmonar aguda em um indivíduo que seja suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda. Em algumas formas de realização, a presente invenção fornece métodos de evitar pelo menos um sintoma e lesão pulmonar aguda em um indivíduo que seja suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda. Em algumas formas de realização, os métodos de evitar lesão pulmonar aguda ou pelo menos um sintoma de lesão pulmonar aguda no indivíduo compreende identificar o indivíduo que é suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda. Em algumas formas de realização, identificar o indivíduo que é suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda compreende diagnosticar o indivíduo. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de sépsis, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de sépsis severa, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de choque séptico, um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de inalação de fumaças nocivos, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de queimadura, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de transfusão de sangue maciça, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de pancreatite aguda e um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de overdose de medicamento. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de hemorragia pulmonar, formação de

membrana hialina, infiltrados pulmonares, edema do pulmão, inflamação do pulmão, aumentado fluxo de fluido perivascular, aumentado fluxo de fluido transvascular, edema intersticial prevalecente, colapso alveolar e frequência respiratória aumentada.

5 Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β ou sua composição farmacêutica é administrado oralmente. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β ou sua composição farmacêutica é administrado intravenosamente.

10 Em algumas de cada uma das formas de realização precedentes, o ligando seletivo de ER β é não-uterotrófico, não-mamotrófico ou não-uterotrófico e não-mamotrófico. Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, o indivíduo é um humano.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

15 Em algumas formas de realização, a presente invenção provê métodos de tratar lesão pulmonar aguda em um indivíduo em necessidade de tratamento, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligando seletivo de ER β ou uma sua composição farmacêutica. "Lesão pulmonar aguda" refere-se a uma síndrome de enfermidade crítica, consistindo de insuficiência respiratória hipoxêmica
20 aguda com infiltrados pulmonares bilaterais que não são atribuídos a hipertensão atrial esquerda [Vide, p. ex., Rubenfeld GD et al., "incidence e outcomes of acute lung injury," N. Engl. J. Med. 2005, 353:1685 - 93.] "Lesão pulmonar aguda " também refere-se a uma síndrome de insuficiência pulmonar progressiva ameaçadora da vida ou insuficiência respiratória
25 hipoxêmica, na ausência de doença pulmonar conhecida (tal como enfisema, bronquite ou doença pulmonar obstrutiva crônica), usualmente em seguida a um insulto sistêmico, tal como cirurgia ou trauma maior. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é induzida por doenças ou distúrbios que não doenças pulmonares. Em algumas

formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar causada/induzida por uma origem extrapulmonar, tal como lesão pulmonar neurogênica, trauma do CNS (sistema nervoso central) secundário ou severo. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda induzida por doenças extrapulmonares. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar indireta de trauma, sépsis e outros distúrbios, tais como pancreatite aguda, overdose de medicamento. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda induzida por inalação de fumaças nocivos, queimadura ou transfusão maciça de sangue. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda induzida por peritonite durante sépsis, lesão pulmonar aguda induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis, lesão pulmonar aguda causada por inalação de fumaça, lesão pulmonar aguda ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica.

Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda induzida por peritonite durante sépsis ou lesão pulmonar aguda induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis. Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda causada por inalação de fumaça. Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo. Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica. Em algumas formas de realização, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ocorrendo em um bebê

prematureo com deficiência de tensoativo ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo.

Em algumas formas de realização, a presente invenção fornece métodos de tratar pelo menos um sintoma de lesão pulmonar aguda em um indivíduo em necessidade de tratamento, compreendendo administrar a dito indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligando seletivo de ER β ou uma sua composição farmacêutica. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de hemorragia pulmonar, formação de membrana hialina e lesão pulmonar. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de edema pulmonar e inflamação pulmonar. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de aumentado fluxo de fluido transvascular, edema intersticial prevalecente e colapso alveolar. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de edema intersticial prevalecente e colapso alveolar.

Em algumas formas de realização, a presente invenção fornece métodos de evitar lesão pulmonar aguda ou pelo menos um sintoma de lesão pulmonar aguda em um indivíduo, compreendendo administrar a dito indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligando seletivo de ER β ou uma sua composição farmacêutica, em que dito indivíduo é suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda. Em algumas formas de realização, a presente invenção provê métodos de evitar lesão pulmonar aguda em um indivíduo que é suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de sépsis, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de sépsis severa, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de choque séptico, um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, um indivíduo sendo suspeito

de estar sob risco de inalação de fumaças nocivos, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de queimadura, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de transfusão maciça de sangue, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de pancreatite aguda e um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de overdose de medicamento. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de sépsis, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de sépsis severa, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de choque séptico, e um bebê prematuro com deficiência de tensoativo. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um indivíduo que tenha sido anteriormente diagnosticado de sépsis, sépsis severa ou choque séptico. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é um bebê prematuro. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é um prematuro que está sujeito a oxigênio suplementar, ventilação assistida ou oxigênio suplementar e ventilação assistida. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é um bebê prematuro com deficiência de tensoativo. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, que está sujeito a oxigênio suplementar, ventilação assistida ou oxigênio suplementar e ventilação assistida. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de inalação de fumaças nocivos, queimadura, transfusão maciça de sangue, pancreatite aguda ou overdose de droga. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de inalação de fumaças nocivos, tais como fumos de um

incêndio. Em algumas formas de realização, a presente invenção provê métodos de evitar pelo menos um sintoma de lesão pulmonar aguda em um indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de hemorragia pulmonar, formação de membrana hialina, infiltrados pulmonares, edema pulmonar, inflamação do pulmão, fluxo de fluido perivascular aumentado, fluxo de fluido transvascular aumentado, edema intersticial prevalente, colapso alveolar e aumentada frequência respiratória.

Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β ou sua composição farmacêutica é administrado oralmente. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β ou sua composição farmacêutica é administrado intravenosamente. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β ou sua composição farmacêutica é administrado via injeção intravenosa.

Em alguma de cada uma das formas de realização precedentes, o ligando seletivo de ER β é não-uterotrófico, não-mamotrófico ou não-uterotrófico e não-mamotrófico. Em algumas de cada uma das formas de realização precedentes, o ligando seletivo de ER β é um agonista de ER β (isto é, um agonista seletivo de ER β). Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, o indivíduo é um humano.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, a afinidade de ligação do ligando seletivo de ER β para ER β é de pelo menos cerca de 20 vezes maior do que sua afinidade de ligação para ER α . Em outras formas de realização, a afinidade de ligação do ligando seletivo de ER β para ER β é de pelo menos cerca de 50 vezes maior do que sua afinidade de ligação para ER α .

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo de ER β provoca um aumento do peso uterino úmido menor do que cerca de 25 % daquele observado para uma dose maximamente eficaz

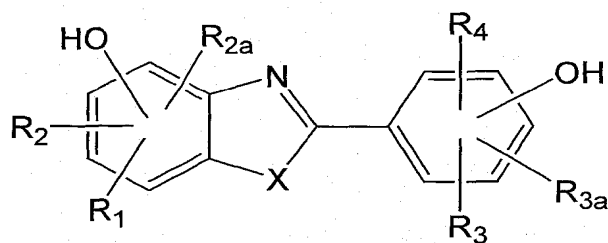
de 17 β -estradiol em um procedimento de teste farmacológico padrão medindo a atividade uterotrófica, por exemplo, o procedimento de teste uterotrófico como aqui descrito.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo de ER β causa um aumento no mRNA da defensina B1 que é menor do que cerca de 25% daquele observado para uma dose maximamente eficaz de 17 β -estradiol em um procedimento de teste farmacológico medindo a atividade mamotrófica, por exemplo, o Procedimento de Teste de Botão Terminal Mamário como aqui descrito.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo de ER β causa um aumento do peso uterino úmido que é menor do que cerca de 10 % daquele observado para uma dose maximamente eficaz de 17 β -estradiol em um procedimento de teste farmacológico medindo a atividade uterotrófica. Em algumas outras formas de realização, o ligando seletivo de ER β causa um aumento de mRNA da defensina β 1 que é menor do que cerca de 10% daquele observado para uma dose maximamente eficaz de 17 β -estradiol em um procedimento de teste farmacológico padrão medindo atividade mamotrófica. Em algumas formas de realização, o mRNA da defensina β 1 é detectado utilizando-se uma ou mais das SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 ou SEQ ID NO:3.

Em algumas outras formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo de ER β não aumenta significativamente ($p > 0,05$) o peso uterino, em comparação com um controle que é desprovido de atividade uterotrófica e não aumenta significativamente ($p > 0,05$) o mRNA da defensina β 1, em comparação com um controle é desprovido de atividade mamotrófica.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula I:



I

ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R_1 é hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, cicloalquila de 3 - 8 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, tioalquila de 1 - 6 átomos de carbono, sulfoxoalquila de 1 - 6 átomos de carbono, sulfonoalquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos cada um independentemente selecionado de O, N ou S, -NO₂, -NR₅R₆, -N(R₅)COR₆, -CN, -CHFCN, -CF₂CN, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, ou alquenila de 2 - 7 átomos de carbono; em que os componentes alquila ou alquenila são opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

R_2 e R_{2a} são, cada um independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 4 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, ou alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono; em que os componentes alquila ou alquenila são opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

R_3 , R_{3a} e R_4 são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 4 átomos de

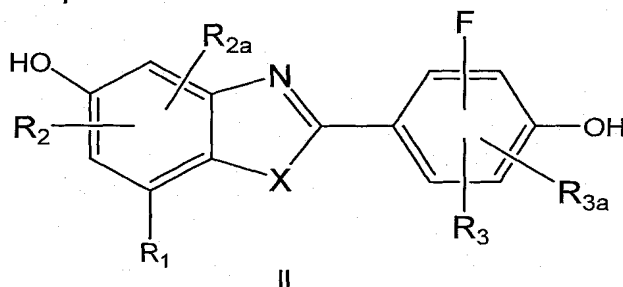
carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono; em que os componentes alquila ou alquenila são opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

5 R₅, R₆ são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono;

X é O, S ou NR₇;

R₇ é hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ ou -SO₂R₅.

10 Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo de ERβ tem a Fórmula II:



ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

15 R₁ é alquenila de 2 - 7 átomos de carbono; em que o componente alquenila é opcionalmente substituído por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

20 R₂ e R_{2a} são, cada um independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 4 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono; em que os componentes alquila, alquenila ou alquinila são opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆,
25 NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

R_3 , e R_{3a} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 4 átomos de carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono; em que os componentes alquila, alquenila ou alquinila são
5 opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

R_5 , R_6 são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono;

10 X é O, S, ou NR₇;

R_7 é hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ ou -SO₂R₅.

Em algumas formas de realização em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula II ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X
15 é O.

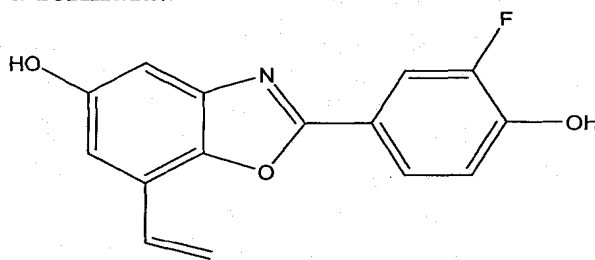
Em algumas formas de realização, em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula II ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é alquenila de 2 - 3 átomos de carbono, que é opcionalmente substituída por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -
20 CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆. Em algumas outras formas de realização, R_1 é alquenila de 2 átomos de carbono (i.e., vinila), que é opcionalmente substituída por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆. Em
25 ainda outras formas de realização, R_1 é vinila opcionalmente substituída por CN ou halogênio. Em ainda outras formas de realização, R_1 é vinila.

Em algumas formas de realização em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula II ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é O, e R_1 é alquenila de 2 - 3 átomos de carbono, que é opcionalmente substituída por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -

COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆. Em algumas outras formas de realização, R₁ é alquenila de 2 átomos de carbono (i.e., vinila), que é opcionalmente substituída por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆. Em
 5 ainda outras formas de realização, R₁ é vinila opcionalmente substituída por -CN ou halogênio. Em ainda outras formas de realização, R₁ é vinila.

Em algumas formas de realização em que o ligando seletivo de ERβ tem a Fórmula II ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R₂ e R_{2a} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de
 10 carbono, ou halogênio. Em algumas outras formas de realização, R₂ e R_{2a} são cada um hidrogênio. Em ainda outras formas de realização X é O e R₂ e R_{2a} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio. Em ainda outras formas de realização, X é O e R₂ e R_{2a} são cada um hidrogênio.

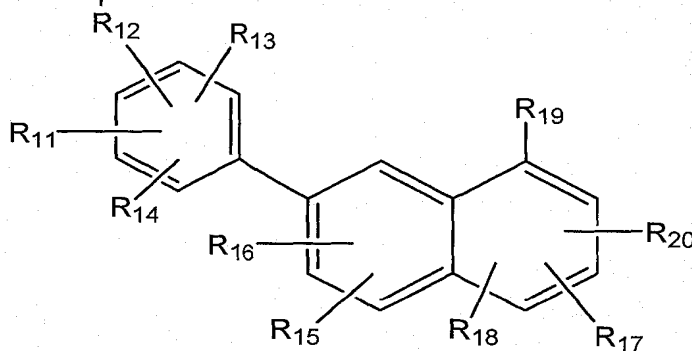
Em algumas formas de realização em que o ligando seletivo de ERβ tem a Fórmula II ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R₃ e R_{3a} são, cada um independentemente, hidrogênio ou halogênio. Em algumas
 15 outras formas de realização, R₃ e R_{3a} são cada um hidrogênio. Em ainda outras formas de realização X é O e R₃ e R_{3a} são, cada um independentemente, hidrogênio ou halogênio. Em ainda outras formas de
 20 realização, X é O e R₃ e R_{3a} são cada um hidrogênio. Em algumas formas de realização preferidas dos métodos precedentes, o ligando seletivo de ERβ é um composto tendo a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (Composto
 25 2 ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo)

A preparação dos compostos de Fórmulas I e II, incluindo 2-(3-fluoro-4-hidroxifenila)-7-vinila-1,3-benzoxazol-5-ol (ER β -041, Composto 2), é descrita no Pedido Publicado US 2003/0199562 (Pedido de Patente US No. 10/309,699 depositado em 4 de dezembro de 2002), Patente U.S. No. 6.794.403 e PCT/US2002/038513, depositados em 2 de dezembro de 2002, cada um dos quais é incorporado por referência aqui em sua totalidade.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula III:



III

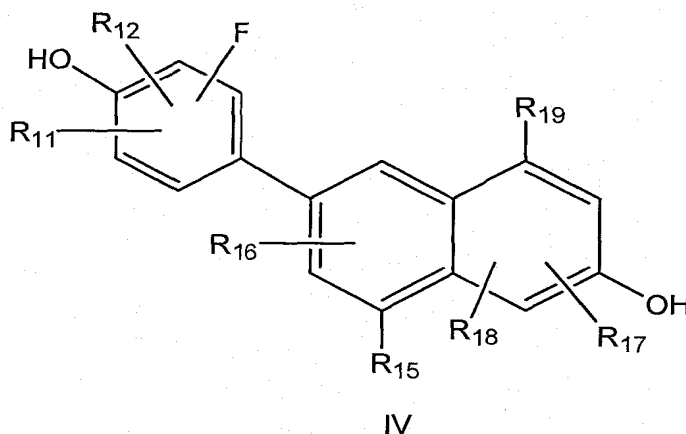
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R₁₁, R₁₂, R₁₃, e R₁₄ são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio;

R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ e R₂₀ são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, -CHO, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos, cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, ou R₂₀ podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, NO₂, ou fenila; em que o componente fenila de R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, ou R₂₀ podem ser opcionalmente mono-, di- ou trissubstituídos por alquila de 1 - 6 átomos de carbono,

alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, CN, $-\text{NO}_2$, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, ou benzoíla; em que pelo menos um de R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{17} , R_{18} , R_{19} ou R_{20} é hidroxila.

Em algumas de tais formas de realização, o ligando seletivo de $\text{ER}\beta$ tem a Fórmula IV:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

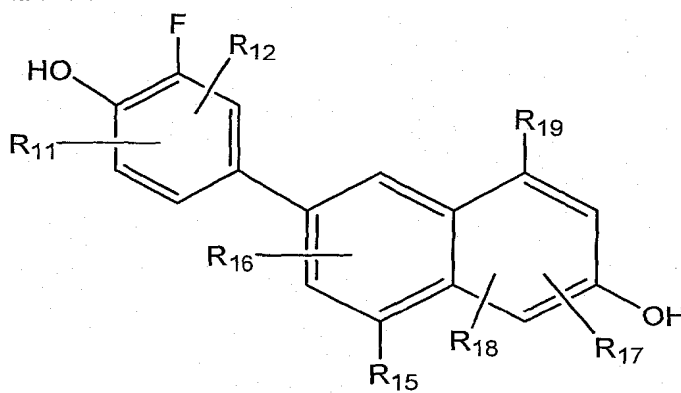
R_{11} e R_{12} são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, e alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio;

R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , e R_{19} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, trifluorometila, fenilalquila de 7 - 12 átomos de carbono, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , ou R_{19} podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, $-\text{CN}$, halogênio, trifluoroalquila,

trifluoroalcóxi, $-\text{NO}_2$, ou fenila; em que o componente fenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , ou R_{19} podem ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituídos por alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcoxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, ou benzoila;

em que pelo menos um de R_{15} ou R_{19} não é hidrogênio.

Em algumas de tais formas de realização, o ligando seletivo de $\text{ER}\beta$ tem a Fórmula V:



V

ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R_{11} e R_{12} são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono e alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio;

R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , e R_{19} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, trifluorometila, fenilalquila de 7 - 12 átomos

de carbono, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos, cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , ou R_{19} podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, NO_2 , ou fenila; em que o componente fenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} ou R_{19} podem ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituídos por alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, CN, $-NO_2$, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, ou benzoíla;

em que pelo menos um de R_{15} ou R_{19} não é hidrogênio.

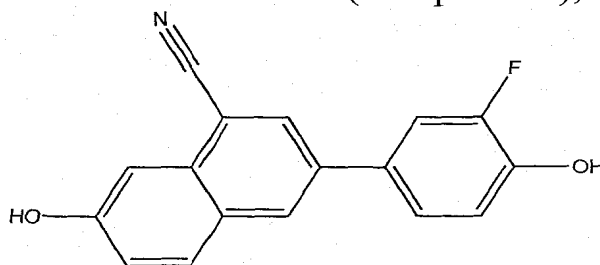
Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $ER\beta$ tem a Fórmula V, R_{11} e R_{12} são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio e halogênio. Em algumas outras formas de realização, R_{11} e R_{12} são cada um hidrogênio. Em algumas formas de realização dos métodos precedentes em que o ligando seletivo de $ER\beta$ tem a Fórmula V, R_{15} e R_{19} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, $-CN$, $-CHO$, trifluorometila; em que cada um dos componentes alquila ou alquenila de R_{15} ou R_{19} podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, $-CN$, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, $-NO_2$, ou fenila. Em algumas outras formas de realização, R_{15} é alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, $-CN$, $-CHO$, ou trifluorometila, em que cada um dos componentes alquila ou alquenila podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, $-CN$, halogênio, trifluoroalquila,

trifluoroalcóxi, $-\text{NO}_2$, ou fenila. Em ainda outras formas de realização, R_{15} é -CN.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $\text{ER}\beta$ tem a Fórmula V, R_{19} é hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, -CN, -CHO, ou trifluorometila, em que cada um dos componentes alquila ou alquenila pode ser opcionalmente substituído por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, $-\text{NO}_2$, ou fenila. Em algumas outras formas de realização, R_{19} é hidrogênio, -CN, ou halogênio. Em ainda outras formas de realização, R_{15} é -CN, e R_{19} é hidrogênio ou halogênio.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $\text{ER}\beta$ tem a Fórmula V, R_{16} , R_{17} , e R_{18} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio. Em algumas outras formas de realização, R_{16} , R_{17} , e R_{18} são, cada um independentemente, hidrogênio ou halogênio.

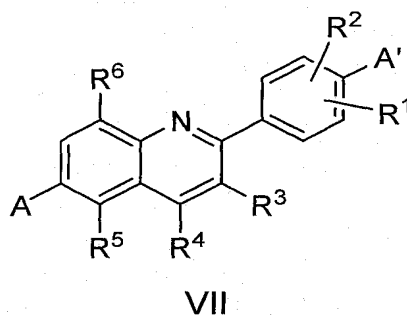
Em algumas formas de realização em que o ligando seletivo de $\text{ER}\beta$ tem a Fórmula V, o anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos, cada um independentemente selecionado de O, N ou S, é furano, tiofeno ou piridina, e R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , e R_{19} são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, -CN, ou alquinila de 2 - 7 átomos de carbono. Em algumas de tais formas de realização, R_{16} , R_{17} , e R_{18} são hidrogênio. Em algumas outras formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo $\text{ER}\beta$ é o composto 3-(3-fluoro-4-hidróxi-fenila)-7-hidróxi-naftaleno-1-carbonitrila (Composto 1), que tem a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A preparação dos compostos de Fórmulas III, IV e V é descrita no Pedido Publicado US 2003/0181519, Patente U.S. No. 6,914,074, e PCT US 02 /39883, depositado em 2 de dezembro de 2002, cada um dos quais é
5 incorporado por referência aqui em sua totalidade.

Em algumas outras formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula VII:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um seu
10 N-óxido, em que:

A e A' são, cada um independentemente, OH ou OP;

P é alquila, alquenila, benzila, acila, aroíla, alcoxycarbonila, sulfonila ou fosforila;

R¹ e R² são, cada um independentemente, H, halogênio, C₁ -
15 C₆ alquila, C₂ - C₇ alquenila, ou C₁ - C₆ alcóxi;

R³ é H, halogênio, ou C₁ - C₆ alquila;

R⁴ é H, halogênio, C₁ - C₆ alquila, C₂ - C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, C₃-C₇ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi, -CN, -CHO, acila, ou heteroarila;

R⁵ e R⁶ são, cada um independentemente, H, halogênio, C₁-C₆
20 alquila, C₂-C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, C₃-C₇ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi, -CN, -CHO, acila, fenila, arila ou heteroarila, desde que pelo menos um de R⁴, R⁵ e R⁶ seja halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, C₃-C₇ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi, -CN, -CHO, acila, fenila, arila ou heteroarila;

em que os componentes alquila ou alquenila de R⁴, R⁵ ou R⁶

podem ser opcionalmente substituídos por halogênio, OH, -CN, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -NO₂, ou fenila;

em que o componente alquinila de R⁴, R⁵ ou R⁶ podem ser opcionalmente substituídos por halogênio, -CN, -CHO, acila, trifluoroalquila, trialquilsilila, ou fenila opcionalmente substituído;

em que o componente fenila de R⁵ ou R⁶ podem ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituídos por halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, OH, C₁-C₆ alcóxi, -CN, -CHO, -NO₂, amino, C₁-C₆ alquilamino, di - (C₁-C₆)alquilamino, tiol, ou C₁-C₆ alquiltio;

desde que quando cada um de R⁴, R⁵ e R⁶ for H, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, ou C₁-C₆ alcóxi, então pelo menos um de R¹ e R² seja halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, ou C₁-C₆ alcóxi;

desde que pelo menos um de R⁴ e R⁶ seja outro que não H.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ERβ tem a Fórmula VII, pelo menos um de A e A' é OH. Em algumas outras formas de realização, A e A' são cada um OH.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ERβ tem a Fórmula VII, R¹, R², e R³ são, cada um independentemente H ou halogênio. Em algumas outras formas de realização, pelo menos um de R¹ e R² seja halogênio.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ERβ tem a Fórmula VII, R⁴ é H, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, -CN, -CHO, ou acila. Em algumas outras formas de realização, R⁴ é halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, ou -CN. Em ainda outras formas de realização, R⁴ é halogênio, C₂-C₇ alquinila, ou -CN.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ERβ tem a Fórmula VII, R⁵ é H, halogênio, ou CN. Em algumas outras formas de realização, R⁵ é H.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula VII, R⁶ é H, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, -CN, -CHO, acila, ou fenila opcionalmente substituída.

5 Em algumas outras formas de realização, R⁶ é H, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, -CN, ou fenila opcionalmente substituída. Em ainda outras formas de realização, R⁶ é halogênio, C₂-C₇ alquinila, ou -CN.

10 Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula VII, R⁴ e R⁶ são, cada um independentemente, halogênio, C₂-C₇ alquinila, ou -CN.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula VII, A e A' são cada um OH; e R¹, R², e R³ são, cada um independentemente H ou halogênio.

15 Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula VII, A e A' são cada um OH; e R⁵ é H, halogênio, ou CN.

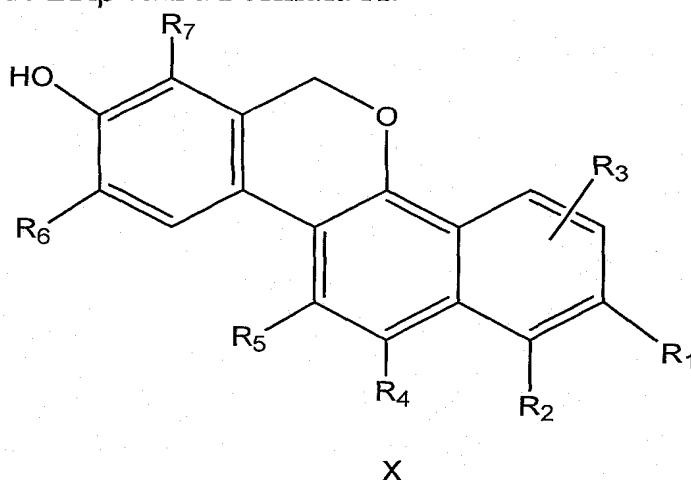
20 Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula VII, A e A' são cada um OH; R⁴ é H, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, -CN, -CHO, ou acila; R⁶ é H, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, -CN, -CHO, acila, ou fenila opcionalmente substituída; e R⁵ é H, halogênio, ou CN.

25 Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula VII, A e A' são cada um OH; R⁴ é halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, ou -CN; e R⁶ é H, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₇ alquenila, C₂-C₇ alquinila, -CN, ou fenila opcionalmente substituída. Em algumas outras formas de realização, R⁵ é H, halogênio, ou CN.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula VII, A e A' são cada um OH; e pelo menos um de R¹ e R² é halogênio.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula VII, A e A' são cada um OH; e R⁴ e R⁶ são, cada um independentemente, halogênio, C₂-C₇ alquinila, ou -CN. Em algumas outras formas de realização, R⁵ é H.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo de ER β tem a Fórmula X:



ou é um seu sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável em que:

R₁ e R₂ são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 6 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio; em que os componentes alquila ou alquenila de R₁, ou R₂ podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -NO₂, ou fenila; e desde que pelo menos um de R₁ ou R₂ seja hidroxila;

R₃, R₄, R₅, R₆, e R₇ são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2

- 7 átomos de carbono, -CHO, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R_4 , R_5 , R_6 , ou R_7 podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -NO₂, ou fenila; em que o componente fenila de R_4 ou R_5 podem ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituídos por alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, -NO₂, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, ou benzoíla.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $ER\beta$ tem a Fórmula X, R_1 é hidrogênio, hidroxila, ou halogênio. Em algumas outras formas de realização, R_1 é hidroxila.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $ER\beta$ tem a Fórmula X, R_2 é hidrogênio, hidroxila, ou halogênio.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $ER\beta$ tem a Fórmula X, R_3 é hidrogênio, hidroxila, ou halogênio.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $ER\beta$ tem a Fórmula X, R_1 , R_2 , e R_3 são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, e halogênio. Em algumas outras formas de realização, R_1 é hidroxila.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $ER\beta$ tem a Fórmula X, R_4 e R_5 são, cada um

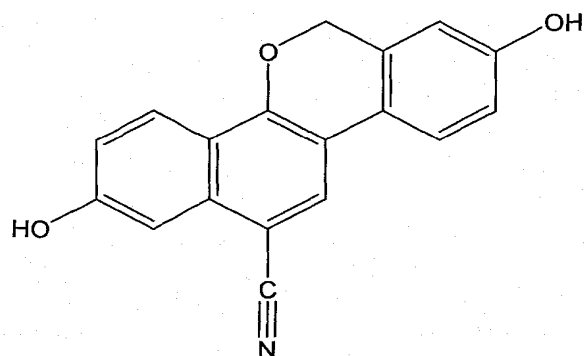
independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, ou -CN, furila, ou tienila.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $ER\beta$ tem a Fórmula X, R_4 é outro que não hidrogênio. Em algumas outras formas de realização, R_4 é alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, ou alquenila de 2 - 7 átomos de carbono. Em ainda outras formas de realização, R_4 é -CN ou alquenila de 2 - 7 átomos de carbono. Em ainda outras formas de realização, R_4 é -CN.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $ER\beta$ tem a Fórmula X, R_6 e R_7 são, cada um independentemente, hidrogênio ou halogênio.

Em algumas formas de realização dos métodos precedentes, em que o ligando seletivo de $ER\beta$ tem a Fórmula X, R_6 e R_7 são, cada um independentemente, hidrogênio ou halogênio; e R_4 e R_5 são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, halogênio, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, -CN, furila, ou tienila. Em algumas outras formas de realização, R_1 , R_2 , e R_2 são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, e halogênio. Em ainda outras formas de realização, R_4 é outro que não hidrogênio. Em ainda outras formas de realização, R_- é hidroxila e R_4 é -CN ou alquenila de 2 - 7 átomos de carbono.

Em algumas outras formas de realização dos métodos precedentes, o ligando seletivo $ER\beta$ um composto tendo a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A preparação dos ligandos seletivos de ER β , tendo Fórmula VII, é descrita no pedido de patente U.S. 10/846.216, Pedido Publicado US 2005/0009784, publicado em 13 de janeiro de 2005, e WO 04/103973. A
 5 preparação dos ligandos seletivos ER β , tendo Fórmula X, é descrita no Pedido Publicado US US2003/0176491, publicado em 18 de setembro de 2003 (Pedido U.S. No. 10/317163, depositado em 11 de dezembro de 2002, Patente U.S. No. 6.723.746 e PCT US 02/39802, depositado em 12 de
 10 dezembro de 2002. Cada um das patentes e pedidos precedentes é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

A presente invenção também fornece composições compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligando seletivo de ER β , e uma medicação tradicional para lesões pulmonares agudas
 15 descritas aqui. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é aplicado topicamente. Em algumas outras formas de realização, o ligando seletivo de ER β é não-uterotrófico, não-mamotrófico, ou não-uterotrófico e não-mamotrófico.

Métodos Terapêuticos

Métodos de tratar ou evitar lesão pulmonar aguda

A presente invenção fornece métodos de tratar lesão pulmonar aguda em um indivíduo em necessidade de tratamento, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um
 20 ligando seletivo de ER β ou uma sua composição farmacêutica. O método

compreende fornecer ao indivíduo uma quantidade eficaz de um ou mais, preferivelmente um, de ligandos seletivos ER β . Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é administrado oralmente. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é administrado via injeção intravenosa. Em algumas outras formas de realização, o ligando seletivo de ER β é não-uterotrófico, não-mamotrófico, ou não-uterotrófico e não-mamotrófico. Em algumas formas de realização o indivíduo é um humano. Como aqui usados, os termos “tratamento”, “tratando”, “tratar” e similares referem-se à obtenção de um efeito farmacológico e/ou fisiológico desejado. O efeito pode ser terapêutico em termos de uma estabilização ou cura parcial ou completa de uma doença e/ou efeito adverso atribuível à doença. “Tratamento” ou “tratando” como aqui usado cobre qualquer tratamento de uma doença em um indivíduo, particularmente um humano, e inclui: (a) inibir a doença; por exemplo, inibir uma doença (incluindo um ou mais de seus sintomas), condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, deter mais desenvolvimento da patologia e/ou sintomatologia; ou aliviar o sintoma da doença, isto é, provocar regressão da doença ou sintoma); e (b) melhorar a doença; por exemplo, melhorar uma doença (incluindo um ou mais de seus sintomas), condição ou distúrbio em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, reverter a patologia e/ou sintomatologia).

Como usados aqui, os termos “prevenindo”, “prevenção”, “prevenir” e similares referem-se a obtenção de um efeito farmacológico e/ou fisiológico desejado, que pode ser profilático em termos de completa ou parcialmente evitar uma doença ou sintoma. “Evitar uma doença” ou “prevenção de uma doença” como aqui usado cobre evitar a doença (incluindo um ou mais de seus sintomas), condição ou distúrbio em um indivíduo que pode ser predisposto à doença, condição ou distúrbio, porém

não ainda experimenta ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença. Em algumas formas de realização, “evitar uma doença” compreende ainda a etapa de identificar o indivíduo que pode ser predisposto à doença, condição ou distúrbio, porém não ainda experimenta ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença. Em algumas formas de realização, identificar o indivíduo que pode ser predisposto à doença, condição ou distúrbio, porém não experimenta ainda ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença, compreende diagnosticar o indivíduo.

Os termos “indivíduo”, “hospedeiro” e “paciente” são usados intercambiavelmente e referem-se a qualquer indivíduo para o qual diagnóstico, tratamento ou terapia é desejado, particularmente humanos. Outros indivíduos podem incluir gado, cães, gatos, porquinho da índica, coelhos, ratos, camundongos, cavalos e similares. Em algumas formas de realização preferidas o indivíduo é um humano.

Como usado aqui, “lesão pulmonar aguda” refere-se a uma síndrome de doença crítica, consistindo de insuficiência respiratória hipoxêmica aguda com infiltrados pulmonares bilaterais, que não são atribuídos a hipertensão atrial esquerda. “Lesão pulmonar aguda” também refere-se a uma síndrome de insuficiência pulmonar progressiva ameaçadora da vida ou insuficiência respiratória hipoxêmica, na ausência de doença pulmonar conhecida (tal como enfisema, bronquite ou doença pulmonar obstrutiva crônica), usualmente em seguida a um insulto sistêmico, tal como cirurgia ou trauma maior. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é induzida por doenças ou distúrbios que não doenças pulmonares. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar causada/induzida por uma origem extrapulmonar, tal como lesão pulmonar neurogênica, trauma do CNS secundário a severo. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão

pulmonar aguda induzida por doenças extrapulmonares. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar indireta de trauma, sépsis e outros distúrbios, tais como pancreatite aguda, overdose de medicamento. Em algumas formas de

5 realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda induzida por inalação de fumaças nocivos, queimadura ou transfusão maciça de sangue. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda induzida por peritonite durante sépsis, lesão pulmonar aguda induzida por

10 bacteremia intravenosa durante sépsis, lesão pulmonar aguda causada por inalação de fumaça, lesão pulmonar aguda ocorrendo em bebê prematuro com deficiência de tensoativo, lesão pulmonar aguda induzida/causada por toxicidade de oxigênio ou lesão pulmonar aguda induzida/causada por barotrauma de ventilação mecânica. Em algumas formas de realização dos

15 métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda induzida por toxicidade de oxigênio ou barotrauma de ventilação mecânica em um bebê prematuro. Em algumas formas de realização dos métodos da presente invenção, a lesão pulmonar aguda é lesão pulmonar aguda induzida por toxicidade de oxigênio ou barotrauma de ventilação

20 mecânica ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo.

Como usado aqui, o termo “bacteremia” refere-se à presença de bactérias viáveis circulando no sangue. Febre, calafrios, taquicardia e taquipnéia são manifestações agudas comuns de bacteremia. A maior parte dos casos de bacteremia são vistos em pacientes já hospitalizados, a maioria

25 dos quais têm doenças subjacentes ou procedimentos que tornam suas correntes sanguíneas susceptíveis a invasão.

Como aqui usado, o termo “barotrauma” refere-se a lesão em seguida a mudanças de pressão; inclui lesão do pulmão.

Como aqui usados, os termos “administrando” ou “provendo”

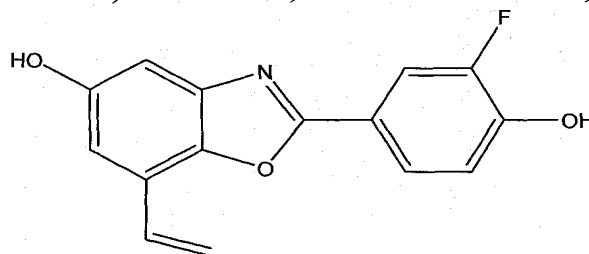
significa diretamente administrar o ligando seletivo de ER β ou administrar um pró-droga, derivativo ou análogo do ligando seletivo de ER β que formará uma quantidade eficaz do ligando seletivo de ER β dentro do corpo. Os termos incluem vias de administração que são sistêmicas (p. ex., via injeção tal como injeção intravenosa, oralmente em um tablete, pílula, cápsula ou outra forma de dosagem útil para administração sistêmica de farmacêuticos e similares, tais como descrito aqui abaixo) e tópica (p. ex., cremes, soluções e similares, incluindo soluções tais como colutórios, para administração tópica ou oral).

A expressão “em necessidade de tratamento” e similares como aqui usada refere-se a um indivíduo que foi determinado estar em necessidade de tratamento para uma doença tal como, por exemplo, lesão pulmonar aguda, preferivelmente lesão pulmonar aguda induzida por peritonite durante sépsis, lesão pulmonar aguda induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis, lesão pulmonar aguda causada por inalação de fumaça, lesão pulmonar aguda ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica. Tal determinação pode ser um resultado de um diagnóstico médico. Além disso, os indivíduos “em necessidade” dos métodos da presente invenção incluem aqueles sabidos ou suspeitos de terem sido anteriormente diagnosticado de lesão pulmonar aguda, sépsis, sépsis severa ou choque séptico.

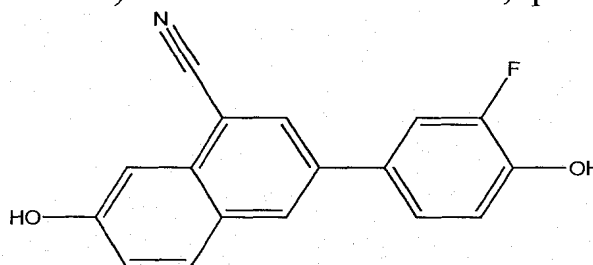
Os ligandos seletivos ER β são conhecidos daqueles hábeis na arte como compostos que preferencialmente ligam-se a ER β em relação a ER α . A preparação de certos ligandos seletivos ER β exemplares, incluindo aqueles de Fórmulas I e II, tais como 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol (ER β -041), é descrita na Patente U.S. No. 6.794.403 e WO 03/050095, cada um dos quais é incorporado aqui por referência em sua totalidade. Em algumas formas de realização, os ligandos seletivos ER β incluem compostos expostos na Patente U.S. No. 6.794.403, WO 03/050095,

Pedido de Patente U.S. No. 10/316,640, depositado em 11 de dezembro de 2002 e publicado como US 20030181519 em 25 de setembro de 2003; Pedido de Patente U.S. No. de Série 60/637.144, depositado em 17 de dezembro de 2004 e pedido PCT no. US2005/045375, cada um dos quais é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

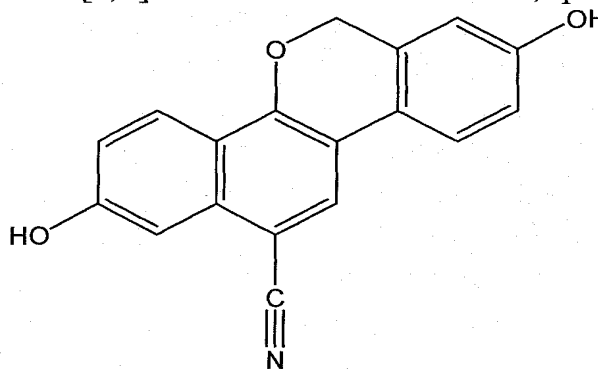
Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é 2-(3-fluoro-4-hidroxifenila)-7-vinila-1,3-benzoxazol-5-ol, que tem a fórmula:



Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é 3-(3-fluoro-4-hidroxifenila)-7-hidróxi-1-naftonitrila, que tem a fórmula:



Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é 2,8-diidróxi-6H-dibenzo[c,h]cromeno-12-carbonitrila, que tem a fórmula:



Como aqui usado, a expressão “ligando seletivo de ER β ” significa um composto que preferencialmente liga-se a ER β relativo a ER α [isto é, a afinidade de ligação (como medida por IC₅₀) do ligando para ER β é

maior do que sua afinidade de ligação para ER α em um procedimento de teste farmacológico padrão, que mede as afinidades de ligação para ER β e ER α]. Em algumas formas de realização preferidas, a afinidade de ligação (quando medida por IC₅₀, onde a IC₅₀ DO 17 β -estradiol não é mais do que 3 vezes diferente entre ER α e ER β) do ligando para ER β é de pelo menos cerca de 10 vezes maior do que sua afinidade de ligação para ER α em um procedimento de teste farmacológico padrão, que mede as afinidades de ligação para ER β e ER α . Prefere-se que o ligando seletivo de ER β tenha uma afinidade de ligação para ER β que seja pelo menos de cerca de pelo menos cerca de 20 vezes maior do que sua afinidade de ligação para ER α . é mais preferido que o ligando seletivo de ER β tenha uma afinidade de ligação para ER β que é de pelo menos cerca de 50 vezes maior do que sua afinidade de ligação para ER α . É ainda preferido que o ligando seletivo de ER β seja não-uterotrófico e não-mamotrófico. Em algumas formas de realização, os ligandos seletivos ER β usados para os métodos da presente invenção são agonistas seletivos de ER β . Além disso, a afinidade de ligação de um ligando seletivo de ER β para o receptor de ER β é menor do que cerca de 100 nM, cerca de 50 nM, cerca de 40 nM, cerca de 30 nM, cerca de 20 nM, 10 nM, cerca de 5 nM ou cerca de 2 nM. Em algumas formas de realização, a afinidade de ligação para o receptor de ER β dos ligandos seletivos ER β descritos aqui é menor do que cerca de 50 nM, cerca de 40 nM, cerca de 30 nM, cerca de 20 nM, 10 nM, cerca de 5 nM ou cerca de 2 nM.

Como usado de acordo com esta invenção, a expressão “não-uterotrófica” significa produzir um aumento do peso uterino úmido em um procedimento de teste farmacológico padrão de menos do que cerca de 50% do aumento do peso uterino observado para uma dose maximamente eficaz de um controle positivo no mesmo procedimento. Em algumas formas de realização preferidas, o procedimento de teste farmacológico padrão medindo a atividade uterotrófica é o procedimento de teste farmacológico publicado

em Harris HA, et al, Endocrinology 2002;143 (11): 4172 - 4177, referido a seguir como “procedimento de teste uterotrófico”. Em algumas formas de realização, o controle positivo é 17β -estradiol, 17α -etinil- 17β -estradiol ou dietilestilbesterol (DES). Prefere-se que o aumento do peso uterino úmido seja menor do que cerca de 25% daquele observado para o controle positivo e, mais preferido, que o aumento do peso uterino úmido seja menor do que cerca de 10% daquele observado para o controle positivo. É mais preferido que o ligando seletivo de $ER\beta$ não-uterotrófico não aumente significativamente o peso uterino úmido ($p > 0,05$), como determinado por análise de variância utilizando um teste de diferença menos significativa, em comparação com um controle que é desprovido de atividade uterotrófica (p. ex., veículo). A dose maximamente eficaz do controle positivo variará dependendo de numerosos fatores, incluindo mas não limitado à metodologia de ensaio específica, da identidade do controle positivo, quantidade e identidade do veículo etc. Em algumas formas de realização, o controle positivo é 17β -estradiol e a dose maximamente eficaz é entre 0,1 $\mu\text{g/kg}$ e 100 $\mu\text{g/kg}$, preferivelmente entre 1,0 $\mu\text{g/kg}$ e 30 $\mu\text{g/kg}$; mais preferivelmente entre 3 $\mu\text{g/kg}$ e 30 $\mu\text{g/kg}$; e mais preferivelmente entre 10 $\mu\text{g/kg}$ e 20 $\mu\text{g/kg}$. Em algumas formas de realização, o controle positivo é 17α -etinil- 17β -estradiol e a dose maximamente eficaz é entre 0,1 $\mu\text{g/kg}$ e 100 $\mu\text{g/kg}$, preferivelmente entre 1,0 $\mu\text{g/kg}$ e 30 $\mu\text{g/kg}$; mais preferivelmente entre 3 $\mu\text{g/kg}$ e 30 $\mu\text{g/kg}$; e, mais preferivelmente, entre 10 $\mu\text{g/kg}$ e 20 $\mu\text{g/kg}$. Em algumas formas de realização, o controle positivo é DES e a dose maximamente eficaz é entre 0,1 $\mu\text{g/kg}$ e 100 $\mu\text{g/kg}$, preferivelmente entre 1,0 $\mu\text{g/kg}$ e 30 $\mu\text{g/kg}$; mais preferivelmente entre 3 $\mu\text{g/kg}$ e 30 $\mu\text{g/kg}$; e mais preferivelmente entre 10 $\mu\text{g/kg}$ e 20 $\mu\text{g/kg}$.

Como aqui usada, a expressão “não-mamotrófico” significa um composto que não estimula o desenvolvimento da glândula mamária. Em algumas formas de realização, “não-mamotrófico” refere-se à produção de um aumento do mRNA da defensina $\beta 1$ em um procedimento de teste

farmacológico padrão menor do que cerca de 50% do aumento de mRNA da defensina $\beta 1$ observados para uma dose maximamente eficaz de 17β -estradiol (dado em combinação com progesterona) no mesmo procedimento. Em algumas formas de realização, o procedimento de teste farmacológico padrão medindo a atividade mamotrófica é o Procedimento de Teste de Botão Terminal Mamário. Em algumas formas de realização, prefere-se que o aumento do mRNA da defensina $\beta 1$ seja menor do que cerca de 25% daquele observado para um controle positivo e, mais preferido, que o aumento do mRNA da defensina $\beta 1$ seja menor do que cerca de 109% daquele observado para o controle positivo. É mais preferido que o ligando seletivo de $ER\beta$ não-mamotrófico não aumente significativamente o mRNA da defensina $\beta 1$ ($p > 0,05$), em comparação com um controle que é desprovido de atividade mamotrófica (p. ex., veículo). Em algumas formas de realização, os compostos “não-mamotróficos” podem ser identificados utilizando-se ensaios para medir os níveis da defensina $\beta 1$, incluindo mas não limitado a PCR-RT, Northern blots, hibridização in situ, imunistoquímica (IHC) e Western blots. Em algumas formas de realização, os compostos que são “não-mamotróficos” podem ser determinados utilizando-se histologia, p. ex., confirmando-se a ausência de marcadores físicos de desenvolvimento da glândula mamária. Em algumas formas de realização, os indicadores incluem sem limitação alongamento dutal e aparência dos botões terminais lóbulo-alveolares.

A presente invenção também provê métodos de evitar lesão pulmonar aguda no indivíduo que é suspeito de estar sob risco de lesão aguda do pulmão. Em algumas formas de realização, o método da presente invenção compreende ainda identificar o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda. Em algumas outras formas de realização, identificar o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda compreende diagnosticar o indivíduo. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um

indivíduo suspeito de estar sob risco de sépsis, sépsis severa ou choque séptico, e um bebê prematuro com deficiência de tensoativo. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um indivíduo que foi anteriormente diagnosticado de sépsis, sépsis severa ou choque séptico. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é um bebê prematuro. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é um bebê prematuro sujeito a oxigênio suplementar, ventilação assistida ou oxigênio suplementar e ventilação assistida. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é um bebê prematuro com deficiência de tensoativo. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é um bebê prematuro com deficiência de tensoativo que está sujeito a oxigênio suplementar, ventilação assistida ou oxigênio suplementar e ventilação assistida. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um indivíduo suspeito de estar sob risco de inalação de fumaças nocivos, queimadura, transfusão maciça de sangue, pancreatite aguda ou overdose de medicamento. Em algumas formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um indivíduo suspeito de estar sob risco de inalação de fumaças nocivos, tais como fumaça de um incêndio.

Métodos de tratar ou evitar sintomas de lesões pulmonares agudas

A presente invenção provê ainda métodos de tratar pelo menos um sintoma de lesões pulmonares agudas. Os métodos compreendem prover ao indivíduo uma quantidade eficaz de um ligando seletivo de $ER\beta$, uma sua composição farmacêutica. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de hemorragia do pulmão e formação de membrana hialina. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é

selecionado de infiltrados pulmonares. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de edema de pulmão e inflação de pulmão. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de fluxo de fluido perivascular aumentado, fluxo de fluido transvascular aumentado, edema intersticial prevalecente e colapso alveolar. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de edema intersticial alveolar e colapso alveolar. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é administrado oralmente. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é administrado intravenosamente. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é administrado via injeção, tal como injeção intravenosa. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ER β é não-uterotrófico, não-mamotrófico ou não-uterotrófico e não-mamotrófico.

A presente invenção também provê métodos de evitar pelo menos um sintoma de lesões agudas em um indivíduo que é suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda. Os métodos compreendem prover ao indivíduo uma quantidade eficaz de um ligando seletivo de ER β uma sua composição farmacêutica. Em algumas formas de realização, os métodos compreendem identificar o indivíduo que é suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda. Em ainda outras forma de realização, identificar o indivíduo que é suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda compreende diagnosticar o indivíduo. Em algumas outras formas de realização, identificar o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda compreende diagnósticos. Em algumas outras formas de realização, o indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda é selecionado de um indivíduo suspeito de estar sob risco de sépsis, um indivíduo suspeito de estar sob risco de sépsis severa, um indivíduo suspeito de estar sob risco de choque séptico, um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, um indivíduo sendo suspeito de estar sob risco de inalação de

fumaças nocivos, um indivíduo suspeito de estar sob risco de queimadura, um indivíduo suspeito de estar sob risco de transfusão maciça de sangue, um indivíduo suspeito de estar sob risco de pancreatite aguda e um indivíduo suspeito de estar sob risco de overdose de medicamento. Em algumas formas de realização, o pelo menos um sintoma é selecionado de hemorragia pulmonar, formação de membrana hialina, infiltrados pulmonares, edema de pulmão, inflamação do pulmão, aumentado fluxo de fluido perivascular, aumentado fluxo de fluido transvascular, edema intersticial prevalecente, colapso alveolar e aumentada frequência respiratória.

Como usado aqui, o termo “alquila” refere-se a um grupo hidrocarbonado saturado, que seja de cadeia reta ou ramificada. Exemplos de grupos alquila incluem metila (Me), etila (Et), propila (p. ex., n-propila e isopropila), butila (p. ex., n-butila, isobutila, s-butila, t-butila), pentila (p. ex., n-pentila, isopentila, neopentila) e similares. Os grupos alquila podem conter de 1 a cerca de 20, 1 a cerca de 10, 1 a cerca de 8, 1 a cerca de 6, 1 a cerca de 4 ou 1 a cerca de 3 átomos de carbono. Em algumas formas de realização, os grupos alquila podem ser substituídos com até quatro grupos substituintes, como descrito abaixo. Como aqui usado, o termo “alquila inferior” é destinado a significar grupos alquila tendo até seis átomos de carbono.

Como aqui usado, “alquenila” refere-se a um grupo alquila tendo uma ou mais duplas ligações carbono-carbono. Um grupo alquenila pode conter de 2 a cerca de 20, de 2 a cerca de 10, de 2 a cerca de 8, de 2 a cerca de 6, de 2 a cerca de 4 ou de 2 a cerca de 3 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquenila incluem etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila, e similares. Em algumas formas de realização, os grupos alquenila podem ser substituídos por até quatro grupos substituintes, como descrito abaixo.

Como usado aqui, “alquinila” refere-se a um grupo alquila tendo uma ou mais tripla ligações carbono-carbono. Um grupo alquinila pode

conter de 2 a cerca de 20, de 2 a cerca de 10, de 2 a cerca de 8, de 2 a cerca de 6, de 2 a cerca de 4, ou de 2 a cerca de 3 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquinila incluem etinila, propinila, butinila, pentinila, e similares. Em algumas formas de realização, os grupos alquinila podem ser substituídos por até quatro grupos substituintes, como descrito abaixo.

Como usado aqui, "cicloalquila" refere-se a grupos carbocíclicos não-aromáticos incluindo alquila ciclizada, alquenila, e os grupos alquinila. Os grupos cicloalquila podem ser monocíclicos (p. ex., cicloexila) ou policíclicos (p. ex. 2, 3, ou 4 componentes hidrocarbonados saturados, monovalentes, de anel fundido, em ponte ou espiro), em que os átomos de carbono são localizados dentro ou fora do sistema de anéis. Um grupo cicloalquila pode ter de 3 a cerca de 20 átomos de carbono, 3 a cerca de 14 átomos de carbono, 3 a cerca de 10 átomos de carbono, 3 a 7 átomos de carbono, 3 a cerca de 6 ac 3 a cerca de 5 átomos de carbono, 3 a 4 átomos de carbono ou 4 a cerca de 7 átomos de carbono. Os grupos cicloalquila podem ainda ter 0, 1, 2 ou 3 duplas ligações e/ou 0, 1 ou 2 triplas ligações. Qualquer posição de anel adequada do componente cicloalquila pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloexilmetila, cicloexiletila, cicloeptila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloexadienila, cicloeptatrienila, norbornila, norpinila, norcarnila, adamantila, espiro[4,5]deanila, homólogos, isômeros e similares. Também incluídos na definição de cicloalquila estão os componentes que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com o) no anel cicloalquila, por exemplo, derivativos benzo de ciclopentano (indanila), cicloexano (tetraidronaftila) e similares. Em algumas formas de realização, os grupos cicloalquila podem ser substituídos com até quatro grupos substituintes, como descrito abaixo.

Como usado aqui, "hidróxi" ou "hidroxila" refere-se a OH.

Como usado aqui, "halo" ou "halogênio" inclui fluoro, cloro, bromo, e iodo.

Como usado aqui, "ciano" refere-se a CN.

Como usado aqui, "alcóxi" refere-se a um grupo -O-alquila.

- 5 Exemplos de grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi (p. ex., n-propóxi e isopropóxi), t-butóxi, e similares. Um grupo alcóxi pode conter de 1 a cerca de 20, 1 a cerca de 10, 1 a cerca de 8, 1 a cerca de 6, 1 a cerca de 4, ou 1 a cerca de 3 átomos de carbono. Em algumas formas de realização, os grupos alcóxi podem ser substituídos por até quatro grupos substituintes, como
- 10 descrito abaixo.

Como usado aqui, o termo "perfluoroalcóxi" indica um grupo de fórmula -O-perfluoroalquila.

- Como usado aqui, "haloalquila" refere-se a um grupo alquila tendo um ou mais substituintes halogênio. Exemplos de grupos haloalquila
- 15 incluem CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , e similares. Um grupo alquila em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio podem ser referidos como "per-haloalquila". Exemplos de grupos per-haloalquila incluem CF_3 e C_2F_5 .

- Como usado aqui, "haloalcóxi" refere-se a um grupo -O-
- 20 haloalquila.

- Como usado aqui, "arila" refere-se a grupos carbocíclicos aromáticos incluindo hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou policíclicos tais como, por exemplo, fenila, 1-naftila, 2-naftila antracenila, fenantrenila, e similares. Em algumas formas de realização, os grupos arila
- 25 têm de 6 a cerca de 20 átomos de carbono ou de 6 a cerca de cerca de 10 átomos de carbono. Em algumas formas de realização, os grupos arila podem ser substituídos por até quatro grupos substituintes, como descrito abaixo. Como usado aqui, "anel heterocíclico" é destinado a referir-se a um sistema de anéis aromáticos ou não-aromáticos monocíclicos tendo de 5 a 10 átomos

no anel e contendo 1 - 3 heteroátomos no anel, cada um independentemente selecionado de O, N e S. Em algumas formas de realização, um ou mais átomos de nitrogênio do anel podem conter um substituinte como descrito aqui. Em algumas formas de realização, um ou mais átomos de carbono do anel podem conter um substituinte como descrito aqui. Em algumas formas de realização, os grupos de anel heterocíclico podem ser substituídos com até quatro grupos substituintes, como descrito abaixo. Exemplos de anéis heterocíclicos de 5-6 membros incluem furano, tiofeno, pirrol, isopirrol, pirazol, imidazol, triazol, ditiol, oxatiol, isoxazol, oxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, furazano, oxatriazol, dixazol, oxatiazol, tetrazol, pirano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, oxazina, oxatiazina e oxadiazina. Em algumas formas de realização, exemplos de anel heterocíclico incluem furano, tiofeno e tiazol.

Como aqui usado, “arilalquila” ou “aralquila” refere-se a um grupo de fórmula –alquil-arila. Preferivelmente, a parte alquila do grupo arilalquila é um grupo alquila inferior, isto é, um grupo alquila C₁₋₆, mais preferivelmente um grupo alquila C₁₋₃. A parte arila do grupo arilalquila pode ter de 6 a cerca de 20 átomos de carbono ou de 6 a cerca de 10 átomos de carbono. Exemplos de grupos aralquila incluem grupos benzila e naftilmetila. Em algumas formas de realização, os grupos arilalquila podem ser substituídos por até quatro grupos substituintes, como descrito abaixo.

Exemplos de grupos substituintes adequados (para alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, anel heterocíclico, cicloalquila, arila, e arilalquila) incluem hidroxila, CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, NO₂, fenila, fenila opcionalmente substituída, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de

carbono, alcóxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, benzoíla, -CHO, carbóxi, acila, trialquilsilila, e fenila opcionalmente substituída. Exemplos de fenila opcionalmente substituída incluem fenila opcionalmente substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes cada

5 um independentemente selecionado de alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, CN, -NO₂, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono,

10 alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, e benzoíla. Em algumas formas de realização, exemplos de grupos substituintes para alquila ou alquenila incluem hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi,

15 NO₂, e fenila. Em algumas formas de realização, exemplos de grupos substituintes para arila, arilalquila, cicloalquila, ou anel heterocíclico incluem alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2-7 átomos de carbono, alquinila de 2-7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, CN, -NO₂, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio,

20 alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxicarbonila de 2-7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2-7 átomos de carbono, e benzoíla. Em algumas formas de realização, exemplos de grupos substituintes para

25 alquenila ou alquinila incluem halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, -CHO, acila, trifluoroalquila, trialquilsilila, e fenila opcionalmente substituída.

Em vários locais do presente relatório os substituintes dos compostos da invenção são descritos em grupos ou em faixas. É

especificamente pretendido que a invenção inclua cada uma e toda subcombinação individual dos membros de tais grupos e faixas. Por exemplo, a expressão "C₁₋₆ alquila" ou "alquila de 1 - 6 átomos de carbono" é especificamente destinada a individualmente descrever metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, etc.

Administração e Composições Farmacêuticas

O ligando seletivo de ER β pode ser administrado sozinho ou pode ser suprido em uma mistura com outros medicamentos, tais como proteína C ativada humana recombinante [Maibauer, M.O., et al., "recombinant human activated protein C improves pulmonary function in ovine acute lung injury resulting from smoke inhalation e sepsis"; Crit. Care Med., 2006, Vol. 34, No. 9, páginas 2432-38], para tratar lesões pulmonares agudas. Em algumas formas de realização, um veículo de administração comum (p. ex., pílula, tablete, implante, solução injetável etc.) conteria tanto um ligando seletivo de ER β como agente(s) terapêuticos adicionais. Assim, a presente invenção também provê composições farmacêuticas para uso médico, que compreendem o ligando seletivo de ER β da invenção, junto com um ou mais de seus veículos farmacêuticamente aceitáveis e, opcionalmente, outros ingredientes terapêuticos.

De acordo com a presente invenção, o tratamento pode também incluir terapia de combinação. Como aqui usado, "terapia de combinação" significa que o paciente em necessidade de tratamento é tratado ou recebe outro medicamento ou modalidade de tratamento para a doença, em conjunto com o ligando seletivo de ER β da presente invenção. Esta terapia de combinação pode ser terapia sequencial, em que o paciente é tratado primeiro com uma e em seguida a outra ou as duas ou mais modalidades de tratamento são dadas simultaneamente. Preferivelmente, as modalidades de tratamento, administradas em combinação com os ligandos seletivos ER β , não interferem com a atividade terapêutica do ligando seletivo de ER β .

Quando administrado para o tratamento ou inibição de um estado ou distúrbio doentio particular, entende-se que a dosagem eficaz pode variar, dependendo do composto particular utilizado, de seu modo de administração, condição e severidade, da condição sendo tratada, bem como dos vários fatores físicos relacionados com o indivíduo sendo tratado. É projetado que a administração eficaz dos compostos desta invenção pode ser feita em uma dose oral diária de cerca de 5 µg/kg a cerca de 100 mg/kg. As dosagens diárias projetadas são esperadas variarem com a via de administração e a natureza do composto administrado. Em algumas formas de realização, os métodos da presente invenção compreendem administrar ao indivíduo escalando doses de um ligando seletivo de ERβ. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ERβ é administrado oralmente. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ERβ é administrado via injeção, tal como injeção intravenosa. Em algumas formas de realização, o ligando seletivo de ERβ é não-uterotrófico, não-mamotrófico ou não-uterotrófico e não-mamotrófico.

Tais doses podem ser administradas de qualquer maneira útil de enviar os compostos ativos aqui para a corrente sanguínea do receptor, incluindo oralmente, via implantes, parenteralmente (incluindo injeções intravenosas, intraperitoneais e subcutâneas), intraarticularmente, retalmente, intranasalmente, intraocularmente, vaginalmente ou transdermicamente.

As formulações orais contendo os compostos ativos desta invenção podem compreender quaisquer formas orais convencionalmente usadas, incluindo tabletes, cápsulas, formas bucais, trociscos, pastilhas e líquidos orais, suspensões ou soluções. As cápsulas podem conter misturas do(s) composto(s) ativo(s) com cargas e/ou diluentes inertes, tais como os amidos farmacêuticamente aceitáveis (p. ex., amido de milho, batata ou tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas em pós, tais como celulose cristalinas e microcristalinas, farinhas de trigo, gelatinas, gomas etc.

As formulações em tabletes úteis podem ser produzidas por métodos de compressão convencional, granulação úmida ou granulação seca e utilizar diluentes, agentes aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, agentes modificadores de superfície (incluindo tensoativos, agentes de suspensão ou estabilizantes farmacêuticamente aceitáveis, incluindo mas não limitado a estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato de sódio, celulose microcristalina, carboximetilcelulose cálcio, povidona, gelatina, ácido algínico, goma acácia, goma xantana, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, dextrina, sacarose, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, talco, amidos secos e açúcar em pó. Agentes de modificação de superfície preferidos incluem agentes de modificação de superfície não-iônicos e aniônicos. Exemplos representativos de agentes de modificação de superfície incluem mas não são limitados a poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, cetostearyl álcool, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de magnésio alumínio e trietanolamina. As formulações orais aqui podem utilizar formulações de liberação retardada ou no tempo para alterar a absorção do(s) composto(s) ativo(s). A formulação oral pode também consistir da administração do ingrediente ativo em água ou um suco de fruta contendo apropriados solubilizantes ou emulsificantes, como necessário.

Em alguns casos pode ser desejável administrar os compostos diretamente às vias aéreas na forma de um aerossol.

Os compostos desta invenção podem também ser administrados parenteralmente (tal como diretamente dentro do espaço da junta) ou intraperitonealmente. As soluções ou suspensões destes compostos ativos como uma base livre ou sal farmacologicamente aceitável podem ser preparadas em água adequadamente misturados com um tensoativo, tal como hidróxi-propilcelulose. As dispersões podem também ser preparadas em

glicerol, polietileno glicóis líquidos e suas misturas em óleos. Sob condições ordinárias de armazenagem e uso, estas preparações contêm um preservativo para evitar o crescimento de microorganismos.

5 As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos, a forma deve ser estéril e deve ser fluida na extensão de que exista fácil seringabilidade. Deve ser estável sob as condições de manufatura e armazenagem e deve ser preservada contra a ação contaminante de
10 microorganismos, tais como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (p. ex., glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), suas misturas adequadas e óleos vegetais.

Em algumas formas de realização, os métodos da invenção são
15 realizados via administração intravenosa (p. ex., injeção intravenosa) do ligando seletivo de ER β . As composições contendo os ligandos seletivos ER β adequadas para administração intravenosa podem ser selecionadas, por exemplo, de composições farmacêuticas aquosas contendo ligandos seletivos ER β descritos no Pedido de Patente U.S. No. de Série 60/773.028, depositado
20 em 14 de fevereiro de 2006, incorporado aqui por referência em sua totalidade. Em algumas formas de realização, é vantajoso administrar o ligando seletivo de ER β via injeção intravenosa, especialmente quanto administração oral é difícil ou não prática para o indivíduo.

Para fins desta descrição, administrações transdérmicas são
25 entendidas incluir todas as administrações através da superfície do corpo e dos revestimentos internos das passagens corporais, incluindo tecidos epiteliais e mucosos. Tais administrações podem ser realizadas utilizando-se os presentes compostos ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em loções, cremes, espumas, emplastros, suspensões, soluções e supositórios (retais e

vaginais).

A administração transdérmica pode ser realizada através do uso de um emplastro transdérmicos contendo o composto ativo e um veículo que não seja inerte ao composto ativo, não seja tóxico para a pele e permita o suprimento do agente para absorção sistêmica dentro da corrente sanguínea via a pele. O veículo pode tomar qualquer número de formas, tais como cremes e pomadas, pastas, géis e dispositivos oclusivos. Os cremes e pomadas podem ser líquido viscoso ou emulsões semissólidas do tipo óleo-em-água ou água-em-óleo. Pastas compreendendo pós absorventes dispersos em vaselina ou vaselina hidrofílica contendo o ingrediente ativo podem também ser adequadas. Uma variedade de dispositivos oclusivos pode ser usada para liberar o ingrediente ativo dentro da corrente sanguínea, tal como uma membrana semi-permeável cobrindo um reservatório contendo o ingrediente ativo com ou sem um veículo, ou uma matriz contendo o ingrediente ativo. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos na literatura.

As formulações supositórias podem ser produzidas de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão do supositório e glicerina. As bases supositórias solúveis em água, tais como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, podem também ser usadas.

Numerosos vários excipientes adicionais, formas de dosagem, agentes de dispersão e similares, que são adequados para uso com relação a dispersões sólidas da invenção, são conhecidos na arte e descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a. ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Kits

Em algumas formas de realização, é provido um kit compreendendo um ou mais ligandos seletivos ER β úteis para o tratamento

das doenças ou distúrbios descritos aqui. Em algumas outras formas de realização, o kit compreende um ou mais ligandos seletivos ER β úteis para o tratamento das doenças ou distúrbios descritos aqui e instruções compreendendo orientação de como administrar tais ligandos seletivos ER β

5 para o tratamento das doenças ou distúrbios descritos aqui. Em algumas formas de realização, o kit compreende um recipiente e uma legenda ou inserção de pacote no ou associada com o recipiente. Recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas etc. Os recipientes podem ser formados de uma variedade de materiais, tais como vidro ou plástico. O

10 recipiente retém ou contém uma composição que é eficaz para tratar a doença ou distúrbio de escolha e pode ter um orifício de acesso estéril (por exemplo, o recipiente pode ser um saco de solução intravenosa ou um frasco tendo um tampão perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica. Pelo menos um agente ativo da composição é um ligando seletivo de ER β . A inserção de

15 legenda ou pacote indica que a composição é usada para tratar um paciente tendo ou predisposto a lesões pulmonares agudas, tais como lesão pulmonar aguda induzida por peritonite durante sépsis, lesão pulmonar aguda induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis, lesão pulmonar aguda causada por inalação de fumaça, lesão pulmonar aguda ocorrendo em um bebê prematuro

20 com deficiência de tensoativo, lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica. O artigo de manufatura pode ainda incluir um segundo recipiente tendo um tampão diluente farmacologicamente aceitável, tal como água bacteriostática para injeção (BWHI), solução salina tamponada com fosfato,

25 solução de Ringer e solução de dextrose. Pode ainda incluir outros materiais desejáveis de um ponto de vista comercial ou de usuário, incluindo outros tamponantes, diluentes, filtros, agulhas e seringas. Opcionalmente, o kit pode conter outros compostos incluindo, sem limitações, medicamentos tradicionais para o tratamento das doenças ou distúrbios aqui descritos. Os

ligandos seletivos ER β podem ser testados utilizando-se numerosos métodos conhecidos daqueles hábeis na arte. Tais métodos incluem, por exemplo, mediar as afinidades de ligação relativas de ER β e ER α e avaliar uma ou mais atividades em ensaios bem conhecidos.

5 A invenção será descrita em maior detalhe por meio de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são oferecidos para fins ilustrativos e não se destinam a limitar a invenção de nenhuma maneira. Aqueles hábeis na arte reconhecerão prontamente uma variedade de parâmetros não críticos, que podem ser mudados ou modificados para
10 produzir essencialmente os mesmos resultados.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Avaliação das afinidades de ligação com ER β e ER α

Os compostos podem ser avaliados quanto a sua capacidade de competir com 17 β -estradiol usando-se tanto ER β como ER α . Este
15 procedimento de teste provê a metodologia para uma pessoa determinar as afinidades de ligação relativas para ER β ou ER α . O procedimento usado é como descrito em Harris HA et al, Steroids 2002; 67(5): 379 – 384.

Exemplo 2: Avaliação da Atividade Uterotrófica

A atividade uterotrófica de um composto de teste pode ser
20 medida de acordo com o procedimento de teste farmacológico padrão como publicado em Harris HA et al, Endocrinology 2002; 143(11): 4171 – 4177. Para fins de brevidade, o procedimento de teste farmacológico padrão, como publicado por Harris et al, será referido como o “procedimento de teste uterotrófico”.

Exemplo 3: Avaliação do Procedimento de Teste de Botão Terminal Mamário

25 Estrogênios são requeridos para alongamento ductal total e ramificação dos dutos mamários e o subsequente desenvolvimento dos botões terminais lóbulo-alveolares sob a influência da progesterona. Neste procedimento de teste, a atividade mamotrófica dos compostos seletivos de

ER β pode ser avaliada como segue. Camundongos C57/bl6 com a idade de sete semanas (Taconic Farms, Germantown, NY) são ovariectomizados e repousados por cerca de nove dias. Os animais são alojados sob um ciclo de luz/escuridão de 12-horas e alimentados com uma Dieta 5K96 de Roedor de Laboratório Purina baseada em caseína (Purina, Richmond, IN) e água *ad libitum*. Os camundongos são dosados por sete dias com veículo, 17 β -estradiol (1 μ g/kg, subcutaneamente em um veículo de 50% DMSO/50% 1x solução salina tamponada com fosfato da Dulbecco) ou um ligando seletivo de ER β (várias doses, oralmente em um veículo de 2% Tween-80/0,05% metilcelulose). Para os quatro dias finais, os camundongos foram também dosados subcutaneamente com progesterona (30 mg/kg, subcutaneamente em um veículo de 50% DMSO/50% solução salina tamponada com fosfato da Dulbecco 1x). No sétimo dia, os camundongos são eutanasiados e a glândula mamária inguinal número 4 ou 9 e o coxim gorduroso subjacente são excisados. O coxim gorduroso é analisado quanto à expressão de mRNA da defensina β 1 como um marcador de proliferação do botão terminal. O RNA total é preparado individualmente de cada glândula mamária. Cada amostra é homogeneizada em 2 ml de reagente de lise AIAzol (Qiagen; Valencia, CA) por 15 – 25 segundos utilizando-se um homogeneizador Polytron PT3100 (Brinkmann; Westbury, NY). Após 1 ml deste homogenado ser extraído com 0,2 ml de clorofórmio e centrifugado a 4 °C por 15 minutos, cerca de 0,5 ml de fase aquosa são coletados. O RNA da fase aquosa é então purificado usando-se kits Qiagen RNeasy de acordo com o protocolo do fabricante. O DNA genômico traço da amostra de RNA é removido no tratamento de DNase Livre-RNase de coluna durante purificação do RNA. A concentração de RNA é ajustada a 0,05 mg/ml para ensaio. A expressão do RNA mensageiro é analisada utilizando-se PCR quantitativa em tempo real em um Sistema de Detecção de Sequência ABI PRISM 7700, de acordo com o protocolo do fabricante (Applied Biosystems Inc; Foster City CA).

As sequências de defensina $\beta 1$ são conhecidas do artífice hábil na arte e incluem, por exemplo, números de acesso ao GenBank BC024380 (camundongo) e NM_005218 (humano). As sequências de iniciadores e sondas rotuladas usadas para a detecção do mRNA da defensina $\beta 1$ são como seguem;

5 iniciador para diante, 5'- AATGCCTTCAACATGGAGGATT-3 (SEQ ID NO:1); iniciador inverso, 5'-TTACAGGTTCCCTGTAGTTTGGTATTAG-3' (SEQ ID NO:2); sonda, 5'-FAM-TGTCTCCGCTCCAGCTGCCCA-TAMRA-3' (SEQ ID NO:3). Para comparar os níveis de expressão de mRNA entre amostras, a expressão de mRNA da defensina $\beta 1$ é normalizada à expressão de RNA 18S

10 empregando-se os iniciadores e sondas rotuladas de um kit de controle de RNA ribossomal Applied Biosystems TaqMan (sonda VIC) para detecção de mRNA de 18S. O resultado esperado é que o mRNA da defensina $\beta 1$ será fortemente supra regulado pela combinação de 17β -estradiol e progesterona, porém não por cada composto fornecido sozinho. Os compostos de teste, então, serão avaliados

15 quanto a sua capacidade de serem substituídos por 17β -estradiol neste regime.

Exemplo 4: Preparação de 100 ml de uma Formulação Aquosa Contendo 10 mg/ml do Composto 1 em 15% de Hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD)/0,06N NaOH pH 9,1.

1. 1,0 g de 3-(3-fluoro-4-hidróxi-fenil)-7-hidróxi-naftaleno-1-Carbonitrila (Composto 1) foi pesado dentro de um recipiente tarado.

20

2. 15,00g de HPBCD foram pesados antes e transferidos para o recipiente.

3. 82,35 g de Água Estéril para Injeção foram adicionados ao recipiente.

4. 6,25 g (6 ml) de 1N NaOH foram adicionados ao recipiente

25

5. O conteúdo do recipiente foi misturado com agitação contínua para dissolver os sólidos. Até 30 minutos podem ser necessários para completamente dissolver o Composto 1.

6. Quando a dissolução estava completa, o pH foi confirmado

ser ~9,0 – 9,3.

7. A solução foi então filtrada através de filtro Millipore Millex-GV 0,22u PVDF.

8. O pH final foi então reconfirmado ser de 9,1.

5

A composição da Formulação é mostrada abaixo na Tabela 1.

Tabela 1

Ingrediente	Composição Percentual (p/v)	Quantidade em 100 ml
Composto 1	1,00	1,00 g
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	15,00	15,00 g
NaOH 1N	6,25	6,25 g (= 6 ml)
Água estéril para injeção	qs	82,35 g
Total		104,6 g = 100 ml

A densidade da solução final foi de 1,046 g/ml

Exemplo 5: Avaliação de um Agonista Seletivo de Receptor- β de Estrogênio (Composto 1) em Modelo de Ligação e Perfuração Cecal (CLP) de Murino de Sépsis Polimicrobiana

10

A ligação e perfuração cecal de murino é um modelo de sépsis aceito e foram realizadas de acordo com um protocolo previamente publicado [Opal et al., "evaluation of the safety of recombinant P-selectin glycoprotein ligand-immunoglobulin G fusion protein in experimental models of localized e systemic infection," Shock 2001;15:285 - 90]. O composto 1, quando administrado começando na ocasião de indução CLP, fornece uma vantagem de sobrevivência neste modelo [Cristofaro et al. Critical Care Medicine 2006; 34: 2188 - 2193]. A lesão pulmonar aguda é um componente documentado desta sépsis induzida por peritonite e o modelo tem sido usado para estudar os efeitos de outros agentes farmacêuticos sobre a porca anular em sépsis [Tsujimoto et al. Shock 2005;23:39 - 44; e Singleton et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol (January 18, 2007)].

15

20

Camundongos foram eutanasiados a 48 h em seguida a CLP e tratamento com veículo ou Composto 1, ambos os tratamentos tendo começado na ocasião de CLP.

25

O composto 1 foi dado em uma faixa de doses oralmente no tempo de 0, 24 e 48 horas em seguida a CLP e tratamento com veículo ou Composto 1, ambos os tratamentos tendo começado na ocasião de CLP.

5 O composto 1 foi dado em uma faixa de doses oralmente no tempo de 0, 24 e 48 horas em seguida a CLP em camundongos BALB/c machos e fêmeas. Os parâmetros de sobrevivência, marcadores inflamatórios, histopatologia do pulmão e microbiológicos foram avaliados.

Múltiplos espécimes do pulmão foram retirados na necrópsia de 8 animais tratados com veículo e 8 com Composto 1 e avaliados por um patologista independente não conhecedor das atribuições do grupo de tratamento. O tratamento com o Composto 1 reduziu as lesões pulmonares (tais como edema do pulmão e inflamação do pulmão) em comparação com aquele com veículo (Composto 1: $1,0 \pm 0,76$ vs. veículo: $3,08 \pm 0,74$, $p < 0,001$). Um esquema de classificação padrão foi usado: 0: normal, 1: edema suave, inflamação, 2: inflamação moderada, 3: segmental marcado, 4: inflamação e avaria difusa marcada.

Exemplo 5a. Expressão Genética de Tecido do Pulmão no modelo mCLP

A fim de definir ainda a atividade do Composto 1 em CLP de murino, grupos satélites foram tratados intravenosamente na ocasião da cirurgia de indução de CLP com veículo ou Composto 1. Um grupo adicional de camundongos (grupo de imitação cirúrgica) foi submetido a anestesia e laparotomia, o ceco foi manipulado porém não ligado e em seguida o abdome foi fechado. Em razão de mCLP produzir um estado de sépsis progressiva, os animais ficaram extremamente doentes e começaram a sucumbir entre 48 – 72 horas após mCLP. Assim, estes animais foram eutanasiados a 48 horas e amostras de tecido pulmonar coletadas para análise de expressão genética.

O RNA mensageiro foi preparado por técnicas padrão e as amostras foram processadas na formação comercial Mouse430_2 Affymetrix, contendo 45037 conjuntos de sonda de não-controle. Os conjuntos de sonda

que foram chamados presentes pelo algoritmo de detecção Affymetrix para pelo menos uma amostra de qualquer coorte e também tinham um valor de sinal Affymetrix normalizado médio maior do que cinquenta para o mesmo coorte (conjuntos de sonda robustos).

5 *A. Conjuntos de Sondas Correlacionados com Início de Sépsis Induzida por CLP*

Os conjuntos de sonda que significativamente mudaram como resultado do modelo de sépsis induzido por CLP, quando comparados com os animais operados por imitação, foram derivados via teste-t. Os coortes IV
10 produziram um conjunto de 3747 conjuntos de sonda, que são diferencialmente expressos em um nível significante ($p < 0,05$). Para identificar o conjunto de conjuntos de sondas correlacionados com o início da sépsis induzida-CLP, os dois grupos foram intersectados de modo que somente conjuntos de sonda significativos, comuns a ambos conjuntos de
15 análise, com a mesma direção de mudança de prega, permaneceram. Na lista de 369 de conjuntos de sonda resultantes, empregando Análise de Trajetos de Ingenuidade (IPA), 211 dos 369 conjuntos de sonda foram elegíveis para gerar trajetos. Esta análise mostrou que três trajetos eram significativamente super-representados nos dados. Estes trajetos são identificados na Tabela 2.

Trajetos	Significância (valor-p)
Sinalização IL-10	2,73E-03
Cascatas de Complemento e Coagulação	5,99E-03
Metabolismo do Enxofre	6,12E-03

20 *Tabela 2: Três trajetos que foram significativamente super-representados no modelo CLP da sépsis por Análise de Trajetos de Ingenuidade (IPA) baseada em 211 de 369 conjuntos de sonda significativamente regulados em tecido de pulmão.*

Adicionalmente, a IPA mostrou que numerosas funções foram
25 super-representadas nos dados. Estas incluem morte celular, ciclo celular, doença neurológica, doença inflamatória, resposta imune, doença

hematológica e câncer, entre outras.

Trajetos	Significância (valor-p)
Sinalização JAK/Stat	2,67E-03
Sinalização IL-10	4,19E-03
Sinalização PI3K/AKT	9,36E-03
Sinalização NF-kB	1,34E-02

Tabela 3: Conjuntos de sonda comuns a modelo de sépsis induzida por CLP em tecidos pulmonares.

B. Genes Correlacionados com Atividade de Tratamento do

5 Composto 1 no Modelo de Sépsis Induzida-CLP

Os conjuntos de sonda que são significativamente responsivos ao tratamento do Composto 1 no modelo de sépsis induzido por CLP, são aqueles que são primeiro significativamente responsivos no modelo de sépsis induzido por CLP, quando comparados com animais operados-imitação, e são também significativamente responsivos ao tratamento pelo Composto 1, quando comparados com os animais não tratados com CLP, de modo que o perfil tratado-Composto 1 aproxima-se do perfil operado-imitação. Um mapa térmico de expressão genética diferencial foi usado para detectar aqueles transcritos genéticos com expressão genética decrescente e aqueles transcritos genéticos com expressão genética crescente.

Empregando-se a Análise de Trajetos de Ingenuidade (IPA), 277 dos 522 conjuntos de sonda foram elegíveis para gerar trajetos. Esta análise mostrou que sete trajetos foram significativamente super-representados nos dados. Estes trajetos são identificados na Tabela 4.

Trajetos	Significância (valor-p)
Biossíntese do Esterol	1,17E-02
Sinalização MAPK p38	1,92E-02
Sinalização Hipoxia no Sistema Cardiovascular	2,53E-02
Sinalização Receptor Célula B	2,70E-02
Sinalização SAPK/JNK	3,45E-02
Sinalização ERK/MAPK	3,58E-02
Sinalização Receptor Morte	4,07E-02

20 Tabela 4: Sete trajetos que são significativamente super-representados n tratamento do Composto 1 do modelo de sépsis induzido-CLP pela Análise de

Trajetos de Ingenuidade (IPA), com base em 277 de 522 conjuntos de sonda significativamente regulados de tecido de pulmão.

Em resumo, o Composto 1 significativamente diminuiu os múltiplos trajetos proinflamatórios dos pulmões de camundongos submetidos a CLP. A diminuição destes transcritos genéticos, que foram relacionados com lesão pulmonar aguda, é consistente com a diminuição de lesões histológicas e aumentada sobrevivência vistas em animais tratados com o Composto 1.

Exemplo 6: Avaliação de um Agonista Seletivo do Receptor de Estrogênio- β (Composto 1) em um Modelo de Provocação de E.Coli Intravenoso em Babuínos

O modelo de sépsis de infusão de *E.coli* intravenoso em babuínos foi usado por muitos anos em pesquisa de sépsis [Taylor FB Crit Care Med 2001; 29:S78-89] e ele tem lesão pulmonar aguda como um de seus aspectos patofisiológicos [Sabharwal AK et al. Am J Resp Crit Care 1995; 151: 758 - 67].

O composto 1 foi dado em uma faixa de doses no tempo de 0, 24 e 48 horas intravenosamente, em uma dose de 10 mg/kg em babuínos 5 minutos antes e em seguida a 2, 24, 48, 72 e 96 horas em seguida a provocação por *E.coli*. Foram avaliados sobrevivência, marcadores inflamatórios, histopatologia do pulmão e parâmetros microbiológicos.

No estudo de babuínos os pulmões foram examinados na eutanásia dos animais quando moribundos ou no final do experimento do dia 7. Os animais foram designados para provocação de *E. coli* de veículo e Composto 1. Os espécimes pulmonares foram avaliados por um patologista independente não conhecedor das designações do grupo de tratamento. O composto 1 atenuou os sinais clínicos de lesão pulmonar no modelo de babuíno, conforme medido pela mudança percentual da frequência respiratória de valores de linha de referência e exame histopatológico revelou

diminuída avaria pulmonar, como evidenciado por hemorragia intrapulmonar diminuída e ausência de formação de membrana hialina nos animais tratados com o composto 1.

Exemplo 6a: Proteoma de Plasma e Transcrição Genética de Análise de Células Mononucleares Sanguíneas Periféricas no Modelo de Provocação de E.Coli Vivo IV em Babuíno.

O proteoma de plasma e transcrição genética de células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC) foram investigados utilizando-se o modelo de sépsis de babuíno para avaliar o efeito do Composto 1 na progressão da doença. O estudo consistiu de três grupos de tratamento – tratados-imitação, veículo e Composto 1 – de três babuínos cada. Amostras de sangue foram tiradas em múltiplos pontos de tempo (0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 24, 48 e 168 horas) de cada babuíno. RNA amplificado NuGen foi preparado de células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC) isoladas de amostras sanguíneas de 0, 1, 6 e 24 horas. Os níveis de RNA foram então medidos usando-se macaco reso Affymetrix Genechips, que interrogou 52.865 transcritos. De interesse foi se os níveis de expressão de um ou mais destes transcritos diferiam entre os três grupos de tratamento durante o curso do estudo.

A. Métodos Estatísticos

Dados Genechip foram processados usando-se Affymetrix MAS 5 software, para calcular os valores-p de detecção e valores de sinal (expressão). Os valores-p de detecção foram usados para gerar chamadas Affymetrix Ausentes, Marginais ou Presentes (valor-p $\geq 0,065$: Ausentes; $0,05 \leq$: Presentes). Os valores de sinal foram normalizados pelo procedimento MAS 5 padrão.

Uma filtragem nominal inicial dos transcritos foi realizada para eliminar aqueles para os quais nenhuma das amostras tinha uma chamada Presente. Este filtro reduziu o número de transcritos para mais análise a

43.181.

Para ajustar as diferenças entre animais dos valores de expressão de linha de referência, foi analisada mudança da expressão da linha de referência. Mudança dos valores de expressão da linha de referência foram calculados usando-se valores de sinal transformados-log2. Para cada transcrito, o valor de sinal log2 para um animal no tempo de amostragem de 0 hora (linha de referência) foi subtraído do valor de sinal log2 para o mesmo animal para cada tempo de amostragem posterior, para produzir mudança dos valores de linha de referência para 1, 6 e 24 horas para aquele animal.

Análise de variância de medições repetidas (ANOVA) foi usada para comparar mudança (transformada-log2) dos valores de expressão de linha de referência nos grupos de tratamento, através da amostragem dos pontos de tempo. O modelo ANOVA incluiu termos para grupo de tratamento e tempo de amostragem e um termo para a interação entre grupo de tratamento e tempo. O modelo também incluiu um parâmetro de covariância de simetria de composto para ser responsável por qualquer correlação dentro-do-animal entre medições em diferentes tempos de amostragem do mesmo animal. ANOVAs separadas foram realizadas para cada transcrito. Comparações pareadas entre grupos de tratamento foram computadas para concentrações médias através de todos os tempos, bem como para cada ponto de tempo separado. Estas comparações pareadas foram baseadas em testes-t de dois lados, com o termo de erro para os testes-t baseados no termo de erro total de ANOVA.

Devido ao número substancial de testes estatísticos realizados, taxas de descobertas falsas (FDRs) foram usadas para ajustar os valores-p brutos dos testes-F e testes-T para múltiplas comparações. As FDRs foram computadas para controlar o nível de erro semelhante a família, calculando-se as FDRs através dos transcritos separadamente para cada conjunto de comparações (p. ex., cada comparação pareada em um tempo de amostragem

particular).

B. Resultados

As ANOVAs forneceram evidência de diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos de tratamento em níveis de expressão PBMC para um grande número de transcritos. A relevância estatística pode ser julgada usando-se os valores-p brutos obtidos por ANOVA e/ou testes de comparação pareados, ou utilizando-se FDRs, que ajustam quanto ao fato de que um grande número de testes estatísticos foram realizados. Se os valores-p brutos forem usados, um critério relativamente rigoroso, tal como a $p < 0,001$, deve ser empregado para compensar o fato de que um grande número de testes foi realizado.

“Proteção” estatística adicional pôde ser provida primeiro subajustando-se a somente aqueles transcritos que têm um pequeno valor-p ou FDR para o teste F de interação de “tratamento-por-tempo” da ANOVA. Empregando-se um critério de valor-p bruto de $< 0,001$, há 1130 de tais transcritos; um critério FDR de $< 0,05$ produz 1538 transcritos.

Três transcritos genéticos, relacionados com lesão pulmonar aguda foram detectados nas PBMCs derivadas de sangue periférico. Eles incluíram: resposta de crescimento precoce 3 (EGR-3), subfamília de receptor Nuclear 4, grupo A, membro 3 (NR4A3), fator-2 Alfa indutível por hipoxia (HIF-2-ALFA). As primeiras duas são reguladas pelo Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e HIF-Alfa regula VEGF. Todas 3 originam-se de uma infusão de 1 a 6 horas após E. coli, porém o tratamento do composto 1 diminuiu todas 3 em 24 horas, quando comparado com animais tratados com veículo. Os trajetos de VEGF e HIF são ativados em lesão pulmonar aguda e pensa-se serem respostas compensatórias protetoras. Dada a redução da lesão pulmonar produzida pelo composto 1, como evidenciado pela diminuição das lesões histológicas e normalização da frequência de ventilação, inferimos que a melhoria do estado prejudicial diminuiu a necessidade deste trajeto protetor

e, assim, os níveis de expressão genética diminuiram.

Amostras de plasma coletadas como descrito acima foram analisadas e MIP-1 alfa e MCP-1, duas quimiocinas associadas com lesão pulmonar aguda, foram inicialmente aumentadas com a provocação de *E. coli*,
5 porém elas foram significativamente reduzidas pelo tratamento com o Composto 1.

Exemplo 7: Avaliação do Composto 1 e Composto 2 no Modelo de Pneumonia de Murino

Os efeitos do Composto 1 e Composto 1 [2-(3-fluoro-4-
10 hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol, ou ER β -041], inicialmente dosados a 3 mg/kg IV estavam sendo avaliados no dia-7 de sobrevivência, depuração microbiana e atenuação dos efeitos proinflamatórios agudos e crônicos de pneumonia pneumocócica invasiva em tecido de pulmão e órgãos distantes no modelo de pneumonia de murino [Mohler J et al. Intensive Care Med 2003;
15 29:808 - 816]. O Composto 1 e Composto 2 foram testados para determinar sua capacidade de modular a patofisiologia de infecção severa e mortalidade de inflamação sistêmica de pneumonia bacteriana severa. Os compostos foram supridos IV a 24 e 48 horas após inoculação com *S. pneumoniae* em
20 uma dose LD₉₀. Moxifloxacina foi dada a 6, 24 e 48 horas. Os animais tornaram-se bacterêmicos e desenvolveram uma infecção pulmonar e sistêmica letal entre 48 e 72 horas após a inoculação primária. Todos os animais tratados com veículo sucumbiram próximo de 80 horas (3 dias e 8 horas), enquanto a 7 dias 20% dos animais tratados com o Composto 1 estavam vivos e 60% dos animais tratados com o Composto 2 sobreviveram.

25 Os materiais, métodos e exemplos apresentados aqui são destinados a serem ilustrativos e não são destinados a limitar o escopo da invenção. Todas as publicações, incluindo pedidos de patente, patentes, registros de acesso ao Genbank e outras referências mencionadas aqui são incorporados por referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligando seletivo de ER β ou de uma composição farmacêutica do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar lesão pulmonar aguda em um indivíduo.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita lesão pulmonar aguda compreender lesão pulmonar aguda induzida por peritonite durante sépsis, lesão pulmonar aguda induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis, lesão pulmonar aguda causada por inalação de fumaça, lesão pulmonar aguda ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita lesão pulmonar aguda compreender lesão pulmonar aguda induzida por peritonite durante sépsis ou lesão pulmonar aguda induzida por bacteremia intravenosa durante sépsis.

4. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita lesão pulmonar aguda compreender lesão pulmonar aguda causada por inalação de fumaça.

5. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita lesão pulmonar aguda compreender lesão pulmonar aguda ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo.

6. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita lesão pulmonar aguda compreender lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica.

7. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita lesão pulmonar aguda compreender lesão pulmonar aguda

causada por toxicidade de oxigênio ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo ou lesão pulmonar aguda causada por barotrauma de ventilação mecânica ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo.

5 8. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligando seletivo de ER β ou de uma composição farmacêutica do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar pelo menos um sintoma de lesão pulmonar aguda em um indivíduo.

10 9. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de o pelo menos um sintoma ser selecionado de hemorragia pulmonar, formação de membrana hialina, infiltrados pulmonares, edema pulmonar, inflamação do pulmão, fluxo de fluido perivascular aumentado, fluxo de fluido transvascular aumentado, edema intersticial prevaiente, colapso alveolar e aumentada frequência respiratória.

15 10. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de o pelo menos um sintoma ser selecionado de edema de pulmão e inflamação pulmonar.

20 11. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligando seletivo de ER β ou de uma composição farmacêutica do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para evitar lesão pulmonar aguda ou pelo menos um sintoma de lesão pulmonar aguda em um indivíduo, em que dito indivíduo é suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda.

25 12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de dito indivíduo suspeito de estar sob risco de lesão pulmonar aguda ser selecionado de um indivíduo suspeito de estar sob risco de sépsis, um indivíduo suspeito de estar sob risco de sepsis severa, um indivíduo suspeito de estar sob risco de choque séptico, um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, um indivíduo suspeito de estar sob risco de inalação de fumaças

nocivas, um indivíduo suspeito de estar sob risco de queimadura, um indivíduo suspeito de estar sob risco de transfusão maciça de sangue, um indivíduo suspeito de estar sob risco de pancreatite aguda e um indivíduo suspeito de estar sob risco de overdose de medicamento.

5 13. Uso de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de pelo menos um sintoma ser selecionado de hemorragia de pulmão, formação de membrana hialina, infiltrados pulmonares, edema pulmonar, inflamação do pulmão, fluxo de fluido perivascular aumentado, fluxo de fluido transvascular aumentado, edema intersticial prevalecente,
10 colapso alveolar e frequência respiratória aumentada.

 14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de ER β ou sua composição farmacêutica ser administrado oralmente.

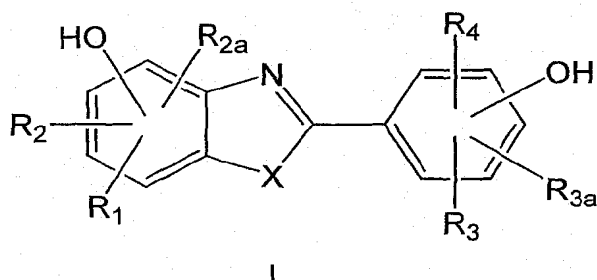
 15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
15 13, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de ER β ou sua composição farmacêutica ser administrado intravenosamente.

 16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 15, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de ER β ser não-uterotrófico e não-mamotrófico.

20 17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de a afinidade de ligação do ligando seletivo de ER β para ER β ser de pelo menos 20 vezes maior do que sua afinidade de ligação para ER α .

 18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
25 18, caracterizado pelo fato de o indivíduo ser um humano.

 19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de ER β ter a Fórmula I:



ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R_1 é hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, cicloalquila de 3 - 8 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, tioalquila de 1 - 6 átomos de carbono, sulfoxoalquila de 1 - 6 átomos de carbono, sulfonoalquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono, um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos, cada um independentemente selecionado de O, N ou S, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{CHFCN}$, $-\text{CF}_2\text{CN}$, alquinila de 2-7 átomos de carbono, ou alquenila de 2-7 átomos de carbono; em que os componentes alquila ou alquenila são opcionalmente substituídos por hidroxila, $-\text{CN}$, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 ou $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$;

R_2 e R_{2a} são, cada um independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 4 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, ou alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono; em que os componentes alquila ou alquenila são opcionalmente substituídos por hidroxila, $-\text{CN}$, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 ou $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$;

R_3 , R_{3a} , e R_4 são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 4 átomos de

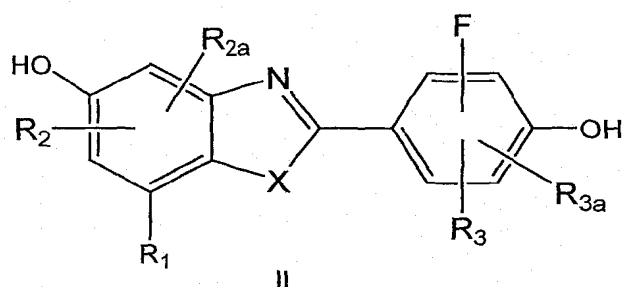
carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono; em que os componentes alquila ou alquenila são opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

5 R₅, R₆ são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono;

X é O, S, ou NR₇;

R₇ é hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ ou -SO₂R₅;

10 ou o ligando seletivo de ERβ ter a Fórmula II:



ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R₁ é alquenila de 2 - 7 átomos de carbono; em que o componente alquenila é opcionalmente substituído por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

R₂ e R_{2a} são, cada um independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 4 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono; em que os componentes alquila, alquenila ou alquinila são opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

25 R₃, e R_{3a} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila

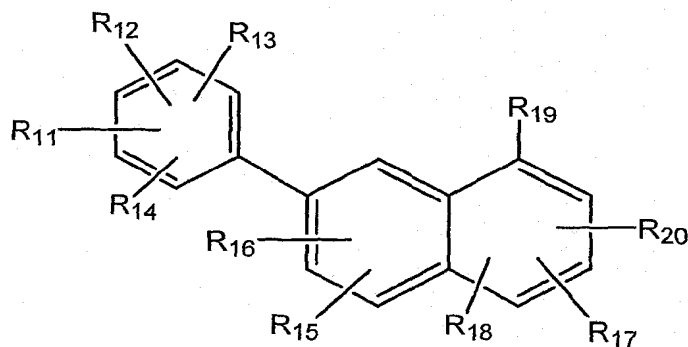
de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 4 átomos de carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono; em que os componentes alquila, alquenila ou alquinila são
 5 opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

R₅, R₆ são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono;

X é O, S, ou NR₇;

10 R₇ é hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ ou -SO₂R₅;

ou o ligando seletivo de ER β ter a Fórmula III:



III

ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

15 R₁₁, R₁₂, R₁₃, e R₁₄ são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio;

R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, e R₂₀ são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, -CHO, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R₁₅, R₁₆, R₁₇,

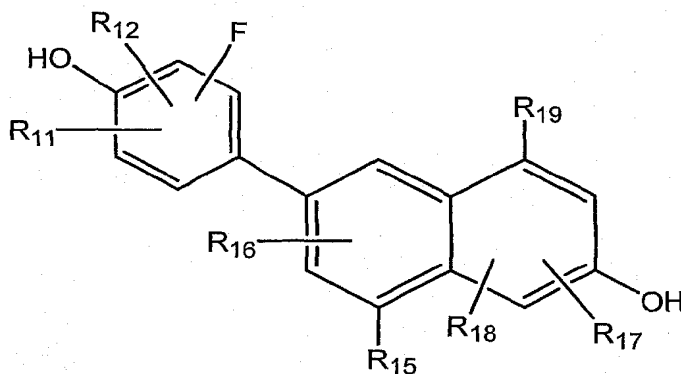
20

R_{18} , R_{19} ou R_{20} podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, NO_2 , ou fenila;

em que o componente fenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , ou R_{20} podem ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituídos por alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, CN, $-NO_2$, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcoxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, ou benzoíla;

em que pelo menos um de R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{17} , R_{18} , R_{19} ou R_{20} é hidroxila, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

ou o ligando seletivo de $ER\beta$ ter a Fórmula IV:



IV

ou ser um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R_{11} e R_{12} são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, e alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio;

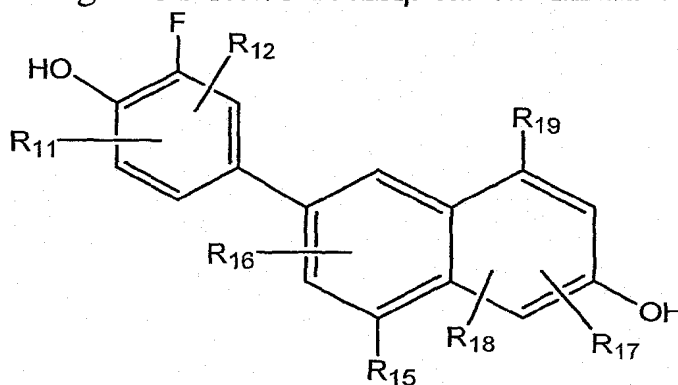
R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , e R_{19} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6

átomos de carbono, -CN, -CHO, trifluorometila, fenilalquila de 7 - 12 átomos de carbono, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , ou R_{19} podem ser

5 opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -NO₂, ou fenila; em que o componente fenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , ou R_{19} pode ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituído por alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, -NO₂, amino, alquilamino

10 de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, ou benzoíla;

15 em que pelo menos um de R_{15} ou R_{19} não é hidrogênio; ou o ligando seletivo de ER β ter a Fórmula V:



V

ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

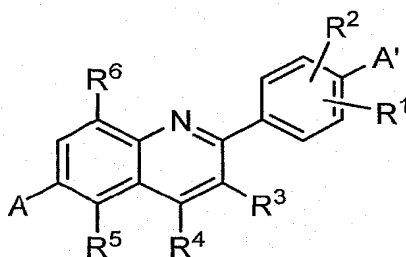
R_{11} e R_{12} são, cada um independentemente, selecionados de

20 hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, e alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio;

R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , e R_{19} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, -CHO, trifluorometila, fenilalquila de 7 - 12 átomos de carbono, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos, cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , ou R_{19} podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, NO_2 , ou fenila; em que o componente fenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} ou R_{19} podem ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituídos por alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, CN, - NO_2 , amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, ou benzoíla;

em que pelo menos um de R_{15} ou R_{19} não é hidrogênio;

ou o ligando seletivo de $ER\beta$ ter a Fórmula VII:



VII

ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um seu N-óxido, em que:

A e A' são, cada um independentemente, OH ou OP;

P é alquila, alquenila, benzila, acila, aroíla, alcóxicarbonila,

sulfonila ou fosforila;

R^1 e R^2 são, cada um independentemente, H, halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_7 alquenila, ou C_1 - C_6 alcóxi;

R^3 é H, halogênio, ou C_1 - C_6 alquila;

5 R^4 é H, halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_7 alquenila, C_2 - C_7 alquinila, C_3 - C_7 cicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, -CN, -CHO, acila, ou heteroarila;

R^5 e R^6 são, cada um independentemente, H, halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_7 alquenila, C_2 - C_7 alquinila, C_3 - C_7 cicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, -CN, -CHO, acila, fenila, arila ou heteroarila, desde que pelo menos um de R^4 , R^5 e R^6 seja halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_7 alquenila, C_2 - C_7 alquinila, C_3 - C_7 cicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, -CN, -CHO, acila, fenila, arila ou heteroarila;

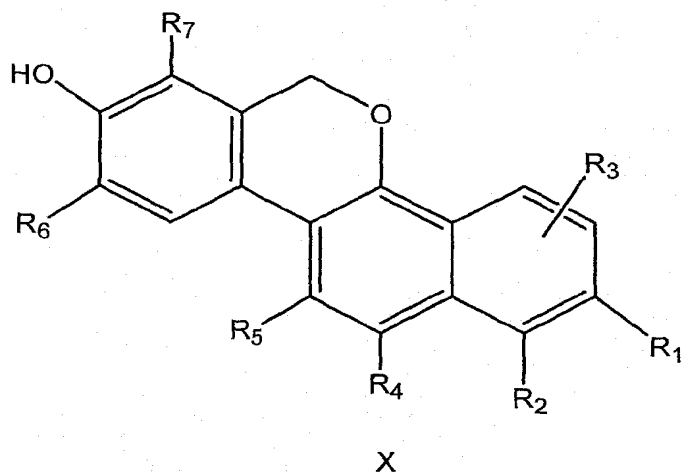
em que os componentes alquila ou alquenila de R^4 , R^5 ou R^6 podem ser opcionalmente substituídos por halogênio, OH, -CN, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -NO₂, ou fenila;

15 em que o componente alquinila de R^4 , R^5 ou R^6 pode ser opcionalmente substituído por halogênio,

-CN, -CHO, acila, trifluoroalquila, trialquilsilila, ou fenila opcionalmente substituída; em que o componente fenila de R^5 ou R^6 pode ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituído por halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_7 alquenila, OH, C_1 - C_6 alcóxi, -CN, -CHO, -NO₂, amino, C_1 - C_6 alquilamino, di - (C_1 - C_6)alquilamino, tiol, ou C_1 - C_6 alquiltio;

20 desde que, quando cada um de R^4 , R^5 e R^6 for H, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_7 alquenila, ou C_1 - C_6 alcóxi, então pelo menos um de R^1 e R^2 seja halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_7 alquenila, ou C_1 - C_6 alcóxi;

25 desde que pelo menos um de R^4 e R^6 seja outro que não H; ou o ligando seletivo de ER β ter a Fórmula X:



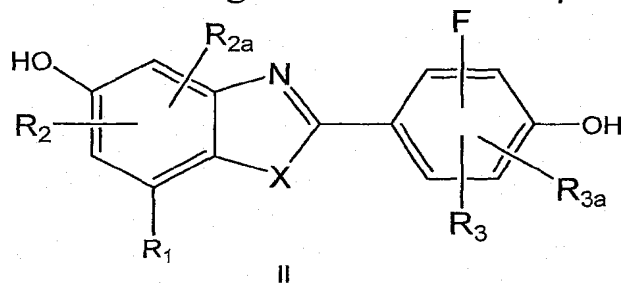
ou é um seu sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável, em que:

R_1 e R_2 são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio; em que os componentes alquila ou alquenila de R_1 , ou R_2 podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -NO₂, ou fenila; e desde que pelo menos um de R_1 ou R_2 seja hidroxila;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, -CHO, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R_4 , R_5 , R_6 , ou R_7 podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -NO₂, ou fenila; em que o componente fenila de R_4 ou R_5 podem ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituídos por alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, -NO₂, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de

carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, ou benzoíla.

- 5 20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de ER β ter a Fórmula II:



ou é um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

- 10 R_1 é alquenila de 2 - 7 átomos de carbono; em que o componente alquenila é opcionalmente substituído por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

- 15 R_2 e R_{2a} são, cada um independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 4 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos de carbono; em que os componentes alquila, alquenila ou alquinila são opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆,
20 NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

- R_3 , e R_{3a} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 4 átomos de carbono, trifluoroalquila de 1 - 6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1 - 6 átomos
25 de carbono; em que os componentes alquila, alquenila ou alquinila são

opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆;

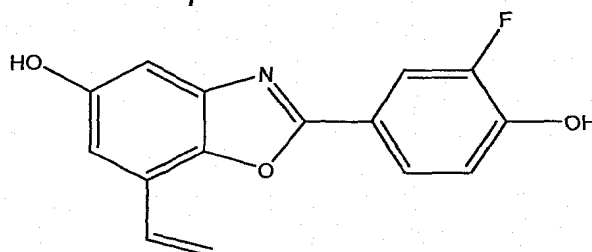
R₅, R₆ são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono;

5 X é O, S, ou NR₇; e

R₇ é hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, arila de 6 - 10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ ou -SO₂R₅.

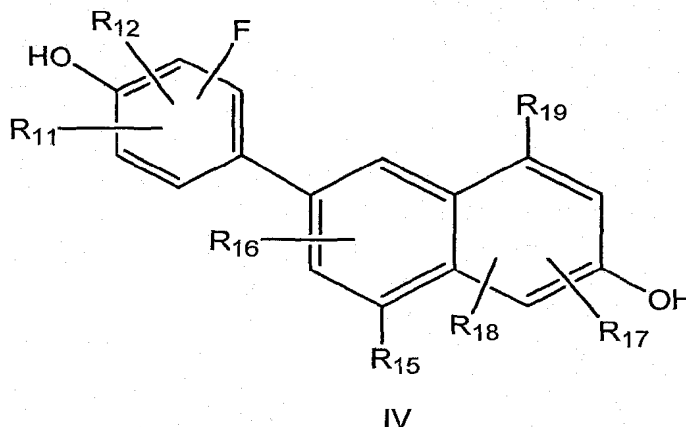
21. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de X ser O e R₁ ser alquenila de 2 - 3 átomos de carbono, que é
10 opcionalmente substituída por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ ou N(R₅)COR₆.

22. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de ERβ ter a Fórmula:



15 ou ser um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

23. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 18, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de ERβ ter a Fórmula IV:



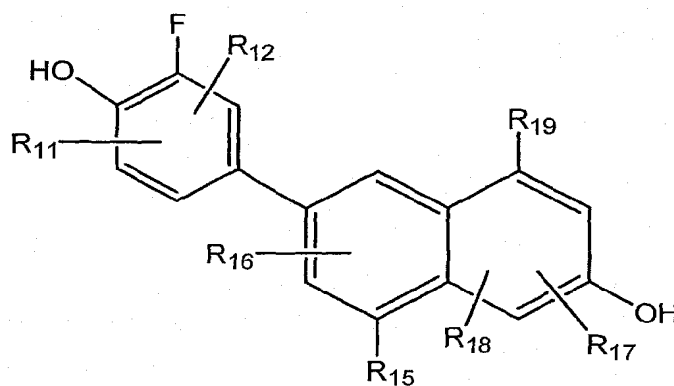
ou ser um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R_{11} e R_{12} são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, e alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio;

R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , e R_{19} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, -CHO, trifluorometila, fenilalquila de 7 - 12 átomos de carbono, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos, cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , ou R_{19} podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, -NO₂, ou fenila; em que o componente fenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , ou R_{19} pode ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituído por alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, -NO₂, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcoxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, ou benzoíla; e

em que pelo menos um de R_{15} ou R_{19} não é hidrogênio.

24. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 18, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de ER β ter a Fórmula V:



V

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R_{11} e R_{12} são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, e alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio;

R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , e R_{19} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, -CHO, trifluorometila, fenilalquila de 7 - 12 átomos de carbono, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos, cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , ou R_{19} podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, NO_2 , ou fenila; em que o componente fenila de R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} ou R_{19} pode ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituído por alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, CN, - NO_2 , amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcóxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de

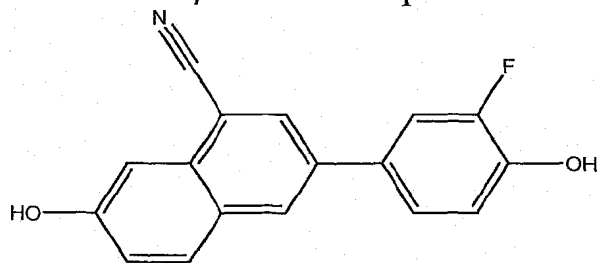
carbono, ou benzoila; e

em que pelo menos um de R_{15} ou R_{19} não é hidrogênio.

25. Uso de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de o anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, tendo 1 a 4 heteroátomos, cada um independentemente selecionado de O, N ou S, ser furano, tiofeno ou piridina, e R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} serem, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, -CN, ou alquinila de 2 - 7 átomos de carbono.

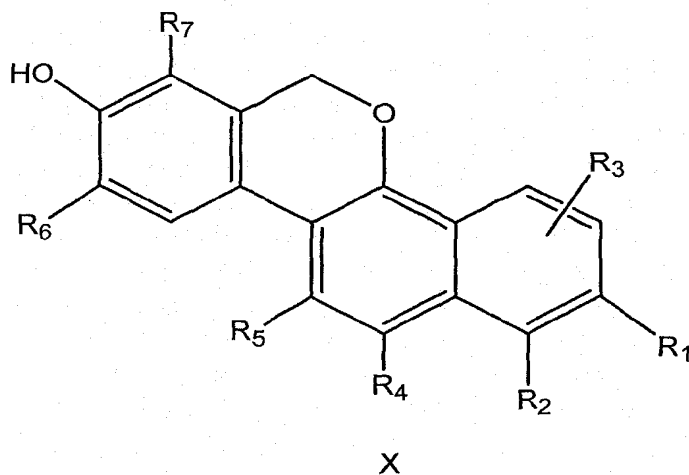
26. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de R_{16} , R_{17} , e R_{18} serem hidrogênio.

27. Uso de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de $ER\beta$ ser um composto tendo a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

28. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 1 a 18, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de $ER\beta$ ter a fórmula X:

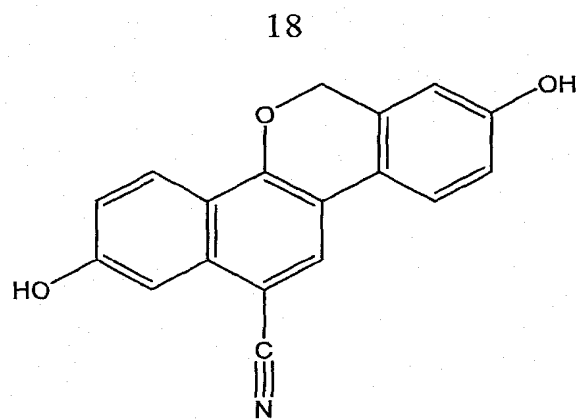


ou ser um seu sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável, em que:

R_1 e R_2 são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, hidroxila, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, ou halogênio; em que os componentes alquila ou alquenila de R_1 , ou R_2 podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, $-\text{NO}_2$, ou fenila; e desde que pelo menos um de R_1 ou R_2 seja hidroxila;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , e R_7 são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila de 1 - 6 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, alquinila de 2 - 7 átomos de carbono, -CHO, fenila, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos cada um independentemente selecionado de O, N ou S; em que os componentes alquila ou alquenila de R_4 , R_5 , R_6 , ou R_7 podem ser opcionalmente substituídos por hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquila, trifluoroalcóxi, $-\text{NO}_2$, ou fenila; em que o componente fenila de R_4 ou R_5 podem ser opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituídos por alquila de 1 - 6 átomos de carbono, alquenila de 2 - 7 átomos de carbono, halogênio, hidroxila, alcóxi de 1 - 6 átomos de carbono, -CN, $-\text{NO}_2$, amino, alquilamino de 1 - 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 - 6 átomos de carbono por grupo alquila, tio, alquiltio de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1 - 6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1 - 6 átomos de carbono, alcoxicarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, alquilcarbonila de 2 - 7 átomos de carbono, ou benzoíla.

29. Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de o ligando seletivo de $\text{ER}\beta$ ser um composto tendo a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

“MÉTODOS PARA TRATAR LESÃO PULMONAR AGUDA, PARA TRATAR PELO MENOS UM SINTOMA DE LESÃO PULMONAR AGUDA, E PARA EVITAR LESÃO PULMONAR AGUDA OU PELO MENOS UM SINTOMA DE LESÃO PULMONAR AGUDA EM UM INDIVÍDUO”

A presente invenção provê um método de tratar lesões pulmonares agudas, tais como lesão pulmonar aguda induzida por peritonite durante sépsis, lesão pulmonar aguda induzida por bacteremia intravenosa, lesão pulmonar aguda causada por inalação de fumaça, lesão pulmonar aguda ocorrendo em um bebê prematuro com deficiência de tensoativo, lesão pulmonar aguda causada por toxicidade de oxigênio ou lesão pulmonar aguda causada por barotraumas de ventilação mecânica, empregando-se um ligando seletivo de $ER\beta$, tal como 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol ou 3-(3-fluoro-4-hidróxi-fenil)-7-hidróxi-naftaleno-1-carbonitrila. A presente invenção refere-se ainda ao uso de ligandos seletivos $ER\beta$ ou suas composições, para a prevenção de lesões agudas dos pulmões naqueles estando sob risco delas.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> KEITH, Jr., James C.
 VLASUK, George P.

<120> USO DE LIGANDOS SELETIVOS DE ERbeta PARA TRATAR LESÕES PULMONARES AGUDAS

<130> 103250.21102

<150> 60/887400
 <151> 2007-01-31

<160> 3

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Sequência Artificial

<220>
 <223> Iniciador

<400> 1
 aatgccttca acatggagga tt 22

<210> 2
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Sequência Artificial

<220>
 <223> Iniciador

<400> 2
 ttacaggttc cctgtagttt ggtattag 28

<210> 3
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Sequência Artificial

<220>
 <223> Iniciador Modificado

<400> 3
 tgtctccgct ccagctgccc a 21