



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/575 (2006.01); A61K 2121/00 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2014112784, 13.09.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.09.2012Дата регистрации:
25.04.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.09.2011 US 61/534,194

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2015 Бюл. № 29

(45) Опубликовано: 25.04.2018 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.04.2014(86) Заявка РСТ:
US 2012/055248 (13.09.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/040269 (21.03.2013)Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", С.В. Новоселовой

(72) Автор(ы):

ГЕНБЕРГ Карл (US),
САВАЖ Пол Б. (US)

(73) Патентообладатель(и):

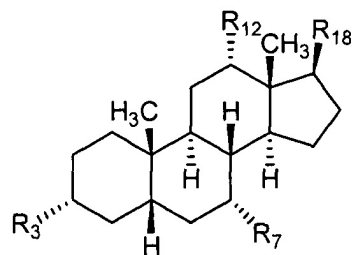
БРАЙЕМ ЯНГ ЮНИВЕРСИТИ (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 6767904 B2, 27.07.2004. US
428800 B2, 06.08.2002. S. Guo et al. Factors
Affecting Wound Healing / Journal of Dental
Research, 2010, V.89, N.3, pages 219-229. Robert
Bucki et al. Resistance of the antibacterial agent
ceragenin CSA-13 to inactivation by DNA or
F-actin and its activity in cystic fibrosis sputum
/ Journal of Antimicrobial (см. прод.)

(54) СПОСОБЫ И ПРОДУКТЫ ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН ТКАНЕЙ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области
медицины и фармацевтической промышленности,
а именно к применению катионного стероидного
антимикробного (CSA) соединения или его
фармацевтически приемлемой соли для ускорения
заживления раны ткани или к его применению
для производства медикамента для ускорения
заживления раны ткани, при этом указанное CSA
соединение имеет формулу (Ia)



(Ia)

где R₃, R₇ и R₁₂ независимо представляют
собой незамещенный (C₁-C₅)-аминоалкилокси
или незамещенный (C₁-C₅)-аминоалкилкарбоксил,
а R₁₈ является незамещенным (C₁-C₁₆)-

алкиламино-(C₁-C₅)-алкилом, незамещенным ди(C₁-C₅алкил)амино-(C₁-C₅)-алкилом, C₆-алкоксикарбонил-C₄-алкилом, C₈-алкоксикарбонил-C₄-алкилом, незамещенным (C₁-C₁₆)-алкилкарбокси-(C₁-C₅)-алкилом или

(56) (продолжение):

Chemotherapy, 2007, V.60, pp.535-545.

незамещенным C-карбокси-C₄-алкилом. Группа изобретений обеспечивает расширение арсенала средств, эффективных для увеличения скорости заживления ран ткани. 2 н. и 20 з.п. ф-лы, 7 пр., 3 табл.

RU 2 6 5 2 3 0 8 C 2

RU 2 6 5 2 3 0 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/575 (2006.01); A61K 2121/00 (2006.01)

(21)(22) Application: 2014112784, 13.09.2012

(24) Effective date for property rights:
13.09.2012Registration date:
25.04.2018

Priority:

(30) Convention priority:
13.09.2011 US 61/534,194

(43) Application published: 20.10.2015 Bull. № 29

(45) Date of publication: 25.04.2018 Bull. № 12

(85) Commencement of national phase: 14.04.2014

(86) PCT application:
US 2012/055248 (13.09.2012)(87) PCT publication:
WO 2013/040269 (21.03.2013)Mail address:
197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, "ARS-PATENT",
S.V. Novoselovoj

(72) Inventor(s):

GENBERG Karl (US),
SAVAZH Pol B. (US)

(73) Proprietor(s):

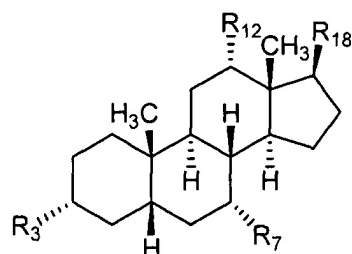
BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY (US)

(54) METHODS AND PRODUCTS FOR HEALING TISSUE WOUNDS

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the field of medicine and the pharmaceutical industry, specifically the use of a cationic steroid antimicrobial (CSA) compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof for accelerating wound tissue healing or its use for the manufacture of a medicament for accelerating wound tissue healing, said CSA compound having the formula (Ia)



(Ia)

where R_3 , R_7 and R_{12} are independently unsubstituted (C_1 - C_5)-aminoalkyloxy or unsubstituted (C_1 - C_5)-aminoalkylcarboxyl, and R_{18} is unsubstituted (C_1 - C_{16})-alkylamino(C_1 - C_5)-alkyl, unsubstituted di(C_1 - C_5 alkyl)amino-(C_1 - C_5)-alkyl,

C₆-alkoxycarbonyl-C₄-alkyl,
C₈-alkoxycarbonyl-C₄-alkyl, unsubstituted (C₁-C₁₆)-
alkylcarboxy-(C₁-C₅)-alkyl or unsubstituted C-
carboxy-C₄-alkyl.

EFFECT: group of inventions widens the range of
agents that are effective in speeding up tissue wound
healing.

22 cl, 7 ex, 3 tbl

R U 2 6 5 2 3 0 8 C 2

R U 2 6 5 2 3 0 8 C 2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной Заявки на патент США - US 61/534194, поданной 13 сентября 2011 г., под названием "Compositions and Methods For Wound Healing (Композиции и способы для заживления ран)", которая тем самым

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к композициям и способам для ускорения заживления ран тканей у животных при использовании катионных стероидных антимикробных препаратов (CSA, от англ. cationic steroid antimicrobials).

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Заживление ран представляет собой сложный динамический процесс самовосстановления клеточных структур и слоев тканей после повреждения. Процесс заживления ран у человека подразделяется на три отдельные фазы: фазу воспаления, фазу пролиферации и фазу ремоделирования. Кроме того, помимо этих трех общих фаз процесс заживления ран может подразделяться на сложные и координированные серии биохимических процессов, включающих в себя хемотаксис, фагоцитоз, неокollaгеноз, разрушение коллагена и реконструкцию коллагена для восстановления повреждения. Помимо этого, жизненно важными для процесса заживления ран являются ангиогенез, эпителизация и синтез новых гликозаминогликанов (GAG, от англ. glycosaminoglycans) и протеогликанов. Кульминацией этих биологических процессов является замещение нормальных кожных структур опосредованной фибробластами рубцовой тканью.

Перед началом фазы воспаления каскад коагуляции начинает приостанавливать кровопотерю за счет коагуляции. После начала коагуляции крови высвобождаются различные растворимые факторы, включающие в себя хемокины и цитокины, для привлечения клеток к месту повреждения. Факторы роста, являющиеся цитокинами, выделяемыми тромбоцитами, стимулируют клетки к увеличению скорости их деления, приводя к ускоренным темпам заживления. Тромбоциты также высвобождают другие провоспалительные факторы, такие как серотонин, брадикинин, простагландины, простациклины, тромбоксан и гистамин, служащие для целого ряда целей, в том числе для увеличения пролиферации клеток и перемещения их в область воспаления, а также для того чтобы вызвать дилатацию кровеносных сосудов и сделать их пористыми.

Фаза воспаления может дополнительно подразделяться на четыре биохимических процесса. Во-первых, сразу после повреждения кровеносного сосуда разорванные клеточные мембраны высвобождают факторы воспаления, такие как тромбоксаны и простагландины, что приводит к вазоконстрикции (сосудистому спазму) для предотвращения потери крови и накопления воспалительных клеток и факторов. Во-вторых, полиморфоядерные нейтрофилы (ПМЯ) поступают к месту раны, фагоцитируют продукты распада ткани (дебрис) и бактерии. Нейтрофилы также очищают рану за счет секреции протеаз, что разрушает поврежденную ткань. В-третьих, нейтрофилы очищают поврежденную область посредством фагоцитоза дебриса, бактерий, нейтрофилов, поврежденных клеток и тканей и любых других чужеродных клеток или материалов. Макрофаги также секретируют ряд факторов, продвигающих заживление ран к следующей фазе. И, наконец, воспаление затихает, выделяется меньшее количество воспалительных факторов, имеющиеся факторы разрушаются, и в области раны уменьшается количество нейтрофилов и макрофагов.

Фаза пролиферации начинается с появления фибробластов на раневом участке, отмечающего начало фазы пролиферации, которая биологически начинается с ангиогенеза. Ангиогенез или неоваскуляризация представляет собой процесс,

протекающий одновременно с пролиферацией фибробластов, когда эндотелиоциты мигрируют к области раны. Фиброблазия и грануляция начинаются во время ангиогенеза в результате накопления фибробластов и образования внеклеточного матрикса. Далее на участке тканевой грануляции с помощью фибробласта осаждаются коллаген и фибронектин. После осаждения коллагена происходит эпителизация в результате присутствия кератиноцитов, поступающих в свежесосаженный внеклеточный матрикс. Конечной стадией фазы пролиферации является сокращение, требующее присутствия неомиобластов для присоединения рубцовой ткани к окружающей здоровой ткани и стягивания концов рубцовой ткани вместе, восстанавливая прочность кожи, окружающей поврежденную прежде область.

Существует необходимость в усовершенствовании композиций и способов для улучшения заживления ран.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данной работе описаны способы и композиции для лечения раны у пациента путем ускорения заживления. Ускорение заживления достигается за счет использования катионного стероидного антимикробного (CSA) соединения. CSA соединения содержат стерольную основную цепь и множество катионных групп, прикрепленных к ней.

Обработка ран тканей с помощью CSA дает удивительный и неожиданный результат в плане ускорения заживления ран. Экспериментальные данные показывают, что ускорение заживления ран отличается от известных антимикробных эффектов CSA. При нанесении на раневые участки у живых субъектов CSA соединения, описанные в данной работе, оказывают сильное и неожиданное воздействие на скорость заживления ран. Увеличение скорости заживления во многих случаях в несколько раз превосходит темпы заживления при использовании традиционных антимикробных препаратов.

Исследования показывают, что такое ускорение заживления ран по меньшей мере частично отличается от антимикробного действия. Было установлено, что CSA ускоряет заживление даже таких ран, для которых антимикробная нагрузка оказывается очень низкой, или в случаях, где инфекция не является результатом.

Ускоренное заживление приводит к более здоровому и более естественному образованию ткани по сравнению с лечением с помощью традиционных антимикробных соединений. Механизм действия для ускорения заживления в настоящее время изучается. Хотя настоящее изобретение не ограничивается каким-либо конкретным механизмом, можно предположить, что ускорение заживления ткани происходит за счет увеличения миграции фибробластов и усиления эпителиальных факторов роста на раневом участке.

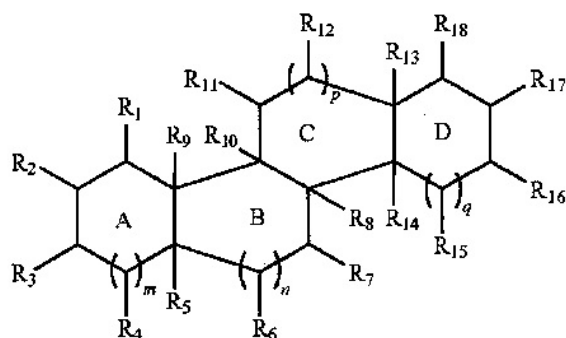
Пациенты также продемонстрировали значительно сниженную чувствительность к боли. Эти эффекты являются неожиданными применительно к CSA, которые, как предполагалось, были активны лишь в отношении чужеродных микробов.

Согласно некоторым вариантам осуществления, описан способ ускорения заживления ран у пациента. Способ включает в себя (i) обеспечение композиции для обработки тканей, содержащей катионное стероидное антимикробное (CSA) соединение, при этом CSA соединение включает в себя стероидную группу и множество катионных групп, прикрепленных к ней; (ii) выявление пациента, нуждающегося в ускоренном заживлении раны ткани; и (iii) приведение в контакт раны ткани с композицией для обработки тканей для ускорения заживления раны.

Согласно некоторым вариантам осуществления, изобретение относится к CSA для использования в новом способе лечения ран. В частности, изобретение относится к фармацевтически приемлемому CSA соединению, содержащему стерольную основную цепь и множество катионных групп, прикрепленных к ней, где CSA соединение

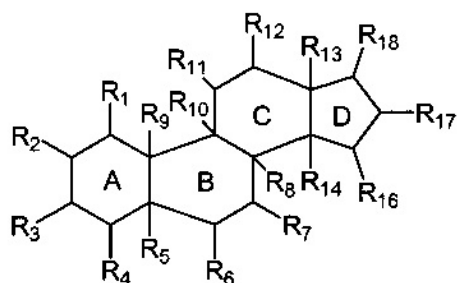
предназначается для ускорения заживления ран у пациента.

Согласно некоторым вариантам осуществления, CSA представляет собой соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль:



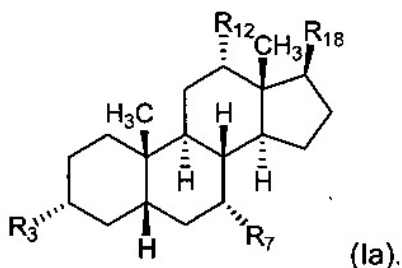
(V).

Согласно некоторым вариантам осуществления, CSA или его фармацевтически приемлемую соль выбраны из соединения формулы (I)



(I).

Согласно некоторым вариантам осуществления, CSA или его фармацевтически приемлемую соль выбраны из соединения формулы (Ia)



(Ia).

Согласно некоторым вариантам осуществления, кольца A, B, C и D независимо друг от друга являются насыщенными либо полностью или частично ненасыщенными при условии, что по меньшей мере два из колец A, B, C и D являются насыщенными; m, n, p и q независимо друг от друга равны 0 или 1; R₁ - R₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆ и R₁₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гидроксильного алкила, замещенного или незамещенного алкилоксиалкила, замещенного или незамещенного алкилкарбоксииалкила, замещенного или незамещенного алкиламиноалкила, замещенной или незамещенной алкиламиноалкиламиногруппы, замещенной или незамещенной алкиламиноалкиламиноалкиламиногруппы, замещенного или незамещенного аминоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного ариламиноалкила, замещенного или незамещенного галогеналкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, оксогруппы, связывающей группы, присоединенной ко второму стероиду, замещенного или

незамещенного аминокилокси, замещенного или незамещенного
 аминокилоксиалкила, замещенного или незамещенного аминокилкарбоксила,
 замещенного или незамещенного аминокиламинокарбонила, замещенного или
 незамещенного аминокилкарбоксамида, замещенного или незамещенного ди(алкил)
 5 аминокила, замещенного или незамещенного С-карбоксиалкила, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-$
 $O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, замещенного или незамещенного азидоалкилокси,
 замещенного или незамещенного цианоалкилокси, P.G. $-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-$,
 замещенного или незамещенного гуанидиноалкилокси, замещенного или незамещенного
 10 алкилкарбоксильного соединения четвертичного аммония и замещенного или
 незамещенного гуанидиноалкилкарбоксила, где Q_5 является боковой цепью любой
 аминокислоты (включая боковую цепь глицина, то есть H), а P.G. (англ. protecting group
 - защитная группа) является защитной группой аминокислоты; а R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14}
 и R_{17} независимо отсутствуют, когда одно из колец А, В, С или D является
 15 ненасыщенным, для заполнения валентности атома углерода в этом положении, или
 R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} и R_{14} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода,
 гидроксильного, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного
 гидроксилалкила, замещенного или незамещенного алкилоксиалкила, замещенного или
 20 незамещенного аминокила, замещенного или незамещенного арила, замещенного
 или незамещенного галогеналкила, замещенного или незамещенного алкенила,
 замещенного или незамещенного алкинила, оксогруппы, связывающей группы,
 присоединенной ко второму стероиду, замещенного или незамещенного аминокилокси,
 замещенного или незамещенного аминокилкарбоксила, замещенного или
 25 незамещенного аминокиламинокарбонила, замещенного или незамещенного ди
 (алкил)аминокила, замещенного или незамещенного С-карбоксиалкила, $H_2N-HC(Q_5)-$
 $C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, азидоалкилокси, цианоалкилокси, P.G. $-HN-HC(Q_5)-C$
 $(O)-O-$, гуанидиноалкилокси и гуанидиноалкилкарбоксила, где Q_5 является боковой
 цепью любой аминокислоты, P.G. является защитной группой аминокислоты, при условии,
 30 что по меньшей мере два или три из R_{1-4} , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} независимо
 выбраны из группы, состоящей из замещенного или незамещенного аминокила,
 замещенного или незамещенного аминокилокси, замещенного или незамещенного
 алкилкарбоксиалкила, замещенной или незамещенной алкиламиноалкиламиногруппы,
 замещенной или незамещенной алкиламиноалкиламиноалкиламиногруппы, замещенного
 35 или незамещенного аминокилкарбоксила, замещенного или незамещенного
 ариламинокила, замещенного или незамещенного
 аминокилоксиаминоалкиламинокарбонила, замещенного или незамещенного
 аминокиламинокарбонила, замещенной или незамещенной
 аминокилкарбоксамидогруппы, алкилкарбоксильного соединения четвертичного
 40 аммония, замещенного или незамещенного ди(алкил)аминокила, замещенного или
 незамещенного С-карбоксиалкила, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$,
 азидоалкилокси, цианоалкилокси, P.G. $-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-$, замещенного или
 незамещенного гуанидиноалкилокси и замещенного или незамещенного
 гуанидиноалкилкарбокси.

45 Согласно некоторым вариантам осуществления, $R_1 - R_4$, R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} и
 R_{18} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксильного, замещенного
 или незамещенного (C_1-C_{18}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -

гидроксилалкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксокси-(C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного ариламино-(C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-галогеналкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкинила, оксогруппы, связывающей группы, присоединенной ко второму стероиду, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксоксила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксамидо, замещенного или незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного C-карбоксокси-(C₁-C₁₈)-алкила, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-N(H)-, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-азидоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-цианоалкилокси, R.G. -HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксоксильного соединения четвертичного аммония и замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбоксоксила, где Q₅ является боковой цепью любой аминокислоты (включая боковую цепь глицина, то есть H), а R.G. является защитной группой аминогруппы; R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ и R₁₇ независимо отсутствуют, когда одно из колец A, B, C или D является ненасыщенным, для заполнения валентности атома углерода в этом положении, или R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃ и R₁₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-гидроксилалкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-галогеналкила, замещенного или незамещенного (C₂-C₆)-алкенила, замещенного или незамещенного (C₂-C₆)-алкинила, оксогруппы, связывающей группы, присоединенной ко второму стероиду, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксоксила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонила, замещенного или незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного C-карбоксокси-(C₁-C₁₈)-алкила, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-N(H)-, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-азидоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-цианоалкилокси, R.G. -HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси и (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбоксоксила, где Q₅ является боковой

цепью любой аминокислоты, а R_G является защитной группой аминогруппы; при условии, что по меньшей мере два или три из R₁₋₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ независимо выбраны из группы, состоящей из замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксо-(C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксола, замещенного или незамещенного ариламино-(C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксоамидо, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксоильного соединения четвертичного аммония, замещенного или незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного C-карбоксо-(C₁-C₁₈)-алкила, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-N(H)-, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-азидоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-цианоалкилокси, R_G. -HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси и замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбоксо.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R₁ - R₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆ и R₁₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксидла, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гидроксиалкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)алкилкарбоксо-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила, незамещенного арила, незамещенного ариламино-(C₁-C₁₈)-алкила, оксогруппы, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксола, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонил, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксоамидо, незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного C-карбоксо-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксоильного соединения четвертичного аммония и незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбоксо; R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ и R₁₇ независимо отсутствуют, когда одно из колец A, B, C или D является ненасыщенным, для заполнения валентности атома углерода в этом положении, или R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃ и R₁₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксидла, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гидроксиалкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)алкилкарбоксо-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкила, (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного

(C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила, незамещенного арила, незамещенного ариламино-(C₁-C₁₈)-алкила, оксогруппы, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонил, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксамидо, незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного C-карбокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксильного соединения четвертичного аммония и незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбокси; при условии, что по меньшей мере два или три из R₁₋₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гидроксиалкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)алкилкарбокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила, незамещенного арила, незамещенного ариламино-(C₁-C₁₈)-алкила, оксогруппы, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонил, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксамидо, незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного C-карбокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксильного соединения четвертичного аммония и незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R₃, R₇, R₁₂ и R₁₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гидроксиалкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)алкилкарбокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила, незамещенного ариламино-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонил, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксамидо, незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного C-карбокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксильного соединения четвертичного аммония и незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбокси; и R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и незамещенного (C₁-C₆)-алкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 , R_{12} и R_{18} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, незамещенного (C_1 - C_6)-алкила, незамещенного (C_1 - C_6)-гидроксиалкила, незамещенного (C_1 - C_{16})-алкилокси-(C_1 - C_5)-алкила, незамещенного (C_1 - C_{16})-алкилкарбоксо-(C_1 - C_5)-алкила, незамещенного (C_1 - C_{16})-алкиламино-(C_1 - C_5)-алкила, (C_1 - C_{16})-алкиламино-(C_1 - C_5)-алкиламино, незамещенного (C_1 - C_{16})-алкиламино-(C_1 - C_{16})-алкиламино-(C_1 - C_5)-алкиламино, незамещенного (C_1 - C_{16})-аминоалкила, незамещенного ариламино-(C_1 - C_5)-алкила, незамещенного (C_1 - C_5)-аминоалкилокси, незамещенного (C_1 - C_{16})-аминоалкилокси-(C_1 - C_5)-алкила, незамещенного (C_1 - C_5)-аминоалкилкарбоксола, незамещенного (C_1 - C_5)-аминоалкиламинокарбонил, незамещенного (C_1 - C_5)-аминоалкилкарбоксамидо, незамещенного ди(C_1 - C_5 алкил)амино-(C_1 - C_5)-алкила, замещенного или незамещенного С-карбоксо-(C_1 - C_{18})-алкила, незамещенного (C_1 - C_5)-гуанидиноалкилокси, незамещенного (C_1 - C_{16})-алкилкарбоксоильного соединения четвертичного аммония и незамещенного (C_1 - C_{16})-гуанидиноалкилкарбоксо.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{14} , R_{16} и R_{17} , каждый, являются водородом; а R_9 и R_{13} , каждый, являются метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 , R_{12} и R_{18} независимо выбраны из группы, состоящей из аминоалкилокси; аминоалкилкарбоксо; алкиламиноалкила; алкоксикарбонилалкила; алкилкарбонилалкила; ди(алкил)аминоалкила; С-карбоксоалкила, алкоксикарбонилалкила; и алкилкарбоксоалкила.

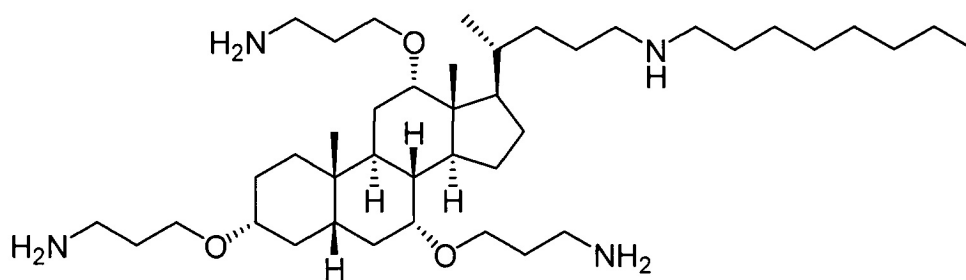
Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 и R_{12} независимо выбраны из группы, состоящей из аминоалкилокси и аминоалкилкарбоксо; а R_{18} выбраны из группы, состоящей из алкиламиноалкила; алкоксикарбонилалкила; алкилкарбонилалкилоксиалкила; ди(алкил)аминоалкила; С-карбоксоалкила, алкиламиноалкила; алкилоксикарбонилалкила; и алкилкарбоксоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 и R_{12} одинаковы. Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 и R_{12} являются аминоалкилокси. Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 и R_{12} являются аминоалкилкарбоксо.

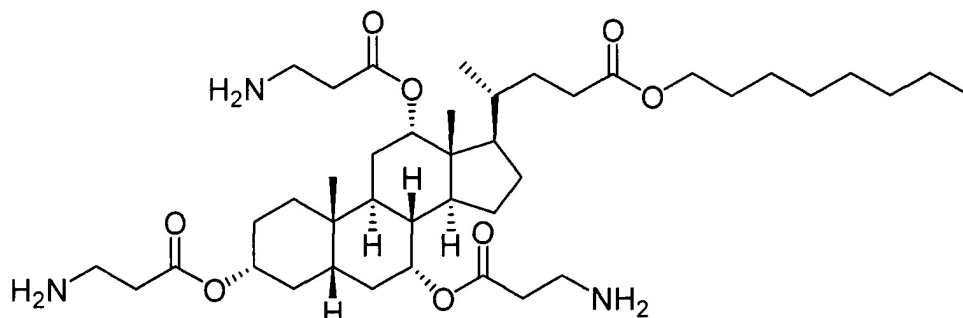
Согласно некоторым вариантам осуществления, R_{18} представляет собой алкиламиноалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления - алкоксикарбонилалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления, R_{18} представляет собой ди(алкил)аминоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления, R_{18} представляет собой алкилкарбоксоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления, R_{18} представляет собой С-карбоксоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 , R_{12} и R_{18} независимо выбраны из группы, состоящей из амино- C_3 -алкилокси; амино- C_3 -алкилкарбоксо; C_8 -алкиламино- C_5 -алкила; C_8 -алкоксикарбонил- C_4 -алкила; C_8 -алкилкарбонил- C_4 -алкила; ди(C_5 -алкил)амино- C_5 -алкила; C_{13} -алкиламино- C_5 -алкила; C_6 -алкоксикарбонил- C_4 -алкила; С-карбоксо- C_4 -алкила и C_6 -алкилкарбоксо- C_4 -алкила.

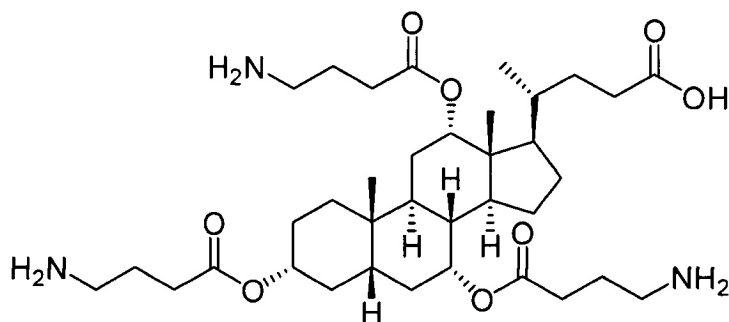
Согласно некоторым вариантам осуществления, CSA или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



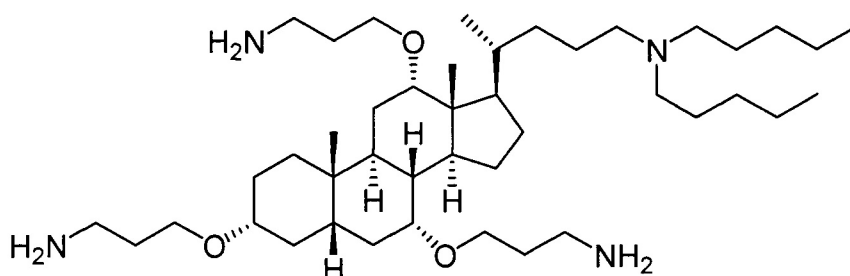
(CSA-13);



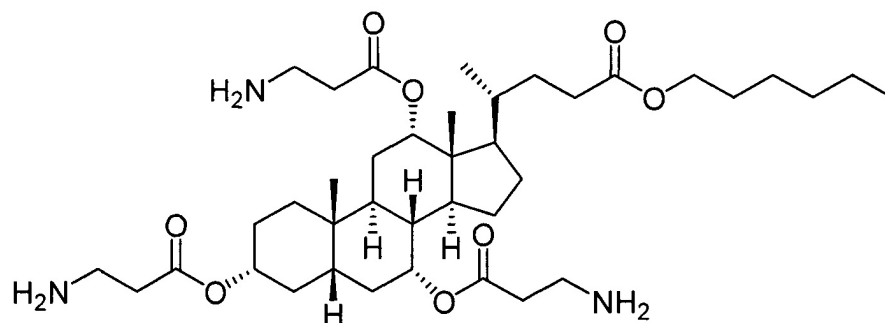
(CSA-44);



(CSA-56);

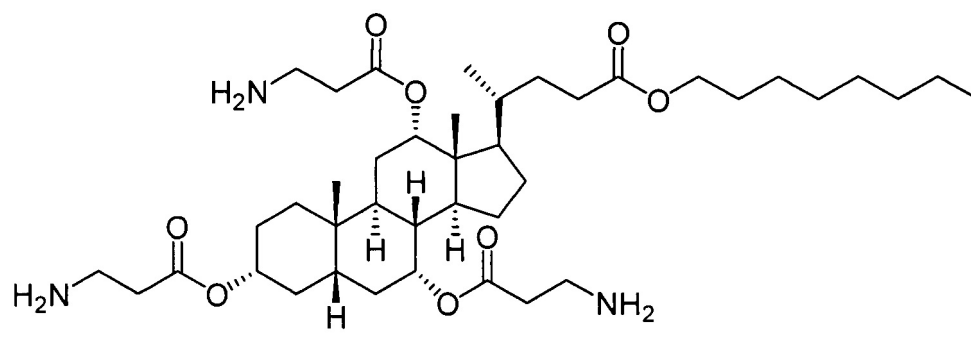


(CSA-90);



(CSA-142).

Согласно некоторым вариантам осуществления, CSA или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтически приемлемая соль является хлористоводородной солью. Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтически приемлемая соль является треххлористоводородной солью.

Данное изобретение может быть осуществлено и в виде других конкретных форм без отклонения от его сущности и важнейших характеристик. Описанные варианты осуществления во всех отношениях предназначены исключительно для иллюстративных целей и не являются ограничительными. Таким образом, объем изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не предшествующим описанием. Все изменения, подпадающие под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, подлежат включению в его объем.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном контексте, имеют значение, обычно используемое специалистами в области техники, к которой принадлежат данные варианты осуществления. Терминология, используемая в данном описании, предназначена исключительно для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения вариантов осуществления. При использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа, она включает также и формы множественного числа, если в контексте ясно не указано иное. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другой ссылочный материал, упоминаемые в данном контексте, полностью включены в данный документ посредством ссылок.

Термины и выражения, используемые в данной работе, а также их варианты, в особенности, в прилагаемой формуле изобретения, если в прямой форме не установлено иное, следует рассматривать как неограничивающие, в отличие от имеющих ограничительный характер. В качестве примеров вышесказанного, термин "включающий в себя" следует понимать, как "включающий без ограничений", "включающий, помимо прочего" или тому подобное; термин "содержащий в себе" при использовании в данном контексте является синонимом "включающему в себя", "содержащему" или "характеризующемуся" и охватывает или допускает изменения и не исключает дополнительные не перечисленные элементы или стадии способа; термин "имеющий" следует интерпретировать как "имеющий по меньшей мере"; термин "включает в себя" следует интерпретировать как "включает в себя, но не ограничивается"; термин "пример" используют для обеспечения иллюстративных примеров обсуждаемого предмета, не исчерпываясь или не ограничиваясь перечнем; и использование таких терминов, как "предпочтительно", "предпочтительный", "желательный" или "желаемый" и слова, аналогичные по смыслу, не следует понимать, как подразумевающие, что некоторые элементы являются решающими, существенными или даже важными для структуры или функции изобретения, а вместо этого их следует понимать лишь как

предназначенные для выделения альтернативных или дополнительных признаков, которые могут быть использованы или не использованы в конкретном варианте осуществления. Кроме того, термин "содержащий" следует интерпретировать как синоним выражениям "имеющий по меньшей мере" или "включающий в себя по меньшей мере". При использовании в контексте способа, термин "содержащий" означает, что способ включает в себя по меньшей мере перечисленные стадии, но также может включать в себя и дополнительные стадии. При использовании в контексте соединения, композиции или устройства, термин "содержащий" означает, что соединение, композиция или устройство включает в себя по меньшей мере перечисленные признаки или компоненты, но может также включать в себя и дополнительные признаки или компоненты. Аналогичным образом, группу предметов, соединенную с помощью союза "и" не следует понимать, как требующую, чтобы все без исключения предметы присутствовали в составе группы, а, скорее, следует понимать, как "и/или", если иное не оговорено особо. Аналогично, группу предметов, соединенную с помощью союза "или", не следует понимать, как требующую взаимной исключительности в числе этой группы, а скорее следует понимать, как "и/или", если иное не оговорено особо.

Понятно, что в любом соединении, описанном здесь, имеющем один или несколько хиральных центров, если абсолютная стереохимия не указана точно, каждый центр независимо друг от друга может иметь R-конфигурацию или S-конфигурацию, либо быть их смесью. Так, представленные здесь соединения могут быть энантиомерно чистыми, энантиомерно обогащенными, представлять собой рацемическую смесь, быть диастереомерно чистыми, диастереомерно обогащенными или представлять собой смесь стереоизомеров. Кроме того, понятно, что в любом соединении, описанном здесь, содержащем одну или несколько двойных связей, образующем геометрические изомеры, которые могут быть определены как E или Z, каждая двойная связь может быть независимо E или Z либо их смесью.

Аналогичным образом понятно, что для любого описанного соединения также должны быть включены все его таутомерные формы.

Следует понимать, что в случаях, когда описанные здесь соединения имеют незаполненные валентности, впоследствии валентности должны быть заполнены водородом или его изотопами, например, водородом-1 (протием) и водородом-2 (дейтерием).

Понятно, что соединения, описанные здесь, могут иметь изотопные метки. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, являющиеся следствием большей устойчивости к инактивации в процессе метаболизма, такие как например, увеличенный период полураспада *in vivo* (в организме) или уменьшенные дозировки. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать в себя любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения атом водорода может быть указан точно, либо может подразумеваться, что он присутствует в соединении. В любом положении соединения, где может присутствовать атом водорода, атом водорода может быть любым изотопом водорода, включающим, не ограничиваясь перечнем, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Таким образом, при упоминании в данном контексте соединение охватывает все возможные изотопные формы, если в контексте ясно не оговорено иное.

Понятно, что способы и комбинации, описанные здесь, включают в себя кристаллические формы (также известные как полиморфы, включающие в себя различные кристаллические структуры при одном и том же химическом составе вещества), аморфные фазы, соли, сольваты и гидраты. Согласно некоторым вариантам

осуществления, соединения, описанные здесь, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или тому подобное. Согласно другим вариантам осуществления, соединения, описанные здесь, присутствуют в несольватированной форме. Сольваты содержат стехиометрические
 5 либо нестехиометрические количества растворителя и могут образовываться во время процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или тому подобное. Гидраты образуются в случаях, когда растворителем является вода, а алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Кроме того, соединения, представленные в данном контексте, могут существовать
 10 в несольватированной и сольватированной формах. Как правило, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам применительно к соединениям и способам, приводимым в данном документе.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и тому подобное, используемые в описании и формуле изобретения, следует
 15 понимать во всех случаях, как модифицированные с помощью термина "приблизительно." Соответственно, если не указано противоположное, числовые параметры, используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, представляют собой приблизительные значения, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые требуется получить с помощью данных
 20 вариантов осуществления. По меньшей мере и не в качестве попытки ограничить область применения теории эквивалентов к объему формулы изобретения, каждый числовой параметр следует интерпретировать с учетом количества значащих цифр и обычных способов округления.

Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, устанавливающие большой
 25 объем вариантов осуществления, являются приблизительными величинами, числовые величины, установленные в конкретных примерах, сообщают по возможности точно. Любая числовая величина, однако, сама по себе содержит некоторые ошибки, неизбежно проистекающие из погрешности при соответствующем ее измерении. Каждый числовой диапазон, рассматриваемый в описании и формуле изобретения, может включать в себя
 30 более узкий числовой диапазон, который попадает в такой более широкий числовой диапазон, как если бы такие более узкие числовые диапазоны были полностью описаны в данном контексте. В случаях, когда используется диапазон величин, понятно, что верхний и нижний пределы, а также каждая промежуточная величина между и верхним и нижним пределами диапазона включены в варианты осуществления.

При использовании в данном контексте, любая группа (группы) "R", такая (такие)
 35 как без ограничения, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} , представляет (представляют) собой заместители, которые могут быть присоединены к указанному атому. Если не оговорено иное, группа R может быть
 40 замещенной или незамещенной.

"Кольцо" при использовании в данном контексте может быть гетероциклическим или карбоциклическим. Термин "насыщенный" при использовании в данном контексте относится к кольцу, в котором каждый атом гидрирован или насыщен, так что валентность каждого атома является заполненной. Термин "ненасыщенный" при
 45 использовании в данном контексте относится к кольцу, в котором валентность каждого атома кольца может быть не заполнена водородом или другими заместителями. Например, смежные атомы углерода в конденсированной кольцевой структуре могут быть соединены друг с другом двойной связью. Ненасыщенность также может включать в себя отсутствие (исключение) по меньшей мере одной из следующих пар и заполнение

валентности атомов углерода кольца в этих исключенных положениях двойной связью; такие пары: R₅ и R₉, R₈ и R₁₀; и R₁₃ и R₁₄.

Во всех случаях, когда группа описана как "замещенная", такая группа может быть замещена одним, двумя, тремя или несколькими из указанных заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными, при этом каждый замещает атом водорода. Если заместители не указаны, это означает, что указанная "замещенная" группа может быть замещена одной или несколькими группами, индивидуально и независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, ацилалкила, алкоксиалкила, аминоалкила, аминокислоты, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксила, защищенного гидроксила, алкокси, арилокси, ацила, меркаптогруппы, алкилтио, арилтио, цианогруппы, галогена (например, F, Cl, Br и I), тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксила, защищенного С-карбоксила, О-карбоксила, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитрогруппы, оксогруппы, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидогруппы, аминокгруппы, монозамещенной аминокгруппы и дизамещенной аминокгруппы, R^aO(CH₂)_mO-, R^b(CH₂)_nO-, R^cC(O)O(CH₂)_pO- и их защищенных производных. Заместитель может быть присоединен к группе в нескольких местах присоединения. Например, арильная группа может быть замещена гетероарильной группой в двух точках присоединения с образованием конденсированной полициклической ароматической кольцевой системы. Бифенил и нафталин являются двумя примерами арильной группы, замещенной второй арильной группой.

При использовании в данном контексте "C_a" или "C_a-C_b", в которых "a" и "b" являются целыми числами, относится к количеству атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или к количеству атомов углерода в кольце циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила или гетероалициклила. То есть алкил, алкенил, алкинил, циклоалкильное кольцо, циклоалкенильное кольцо, циклоалкинильное кольцо, арильное кольцо, гетероарильное кольцо или гетероарилциклическое кольцо могут содержать от "a" до "b", включительно, атомов углерода. Таким образом, например, "C₁-C₄-алкил" относится ко всем алкильным группам, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, то есть CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- и (CH₃)₃C-. Если в отношении алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, циклоалкинильной, арильной, гетероарильной или гетероалициклильной групп не указаны значения "a" и "b", следует предполагать самый широкий диапазон, описанный в данных определениях.

При использовании в данном контексте "алкил" относится к прямой или разветвленной углеродной цепи, включающей в себя полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может содержать от 1 до 25 атомов углерода (во всех случаях, когда встречается в данном контексте, числовой диапазон, такой как "от 1 до 25", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "от 1 до 25 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., до 25 атомов углерода включительно, хотя данное определение также

покрывает вариант термина "алкил", где не определен никакой числовой диапазон). Алкильная группа может также быть алкилом среднего размера, содержащим от 1 до 15 атомов углерода. Алкильная группа может также быть низшим алкилом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть обозначена как "C₄" или

5 "C₁-C₄-алкил" либо иметь аналогичные обозначения. Исключительно в качестве примера, "C₁-C₄-алкил" показывает, что алкильная цепь содержит от одного до четырех атомов углерода, то есть алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Характерные алкильные группы
10 включают, не ограничиваясь перечнем, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

При использовании в данном контексте "алкенил" относится к алкильной группе, содержащей прямую или разветвленную углеродную цепь с одной или несколькими
15 двойными связями. Алкенильная группа может содержать от 2 до 25 атомов углерода (во всех случаях в данном контексте числовой диапазон, такой как "от 2 до 25", относится к каждому целому числу в указанном диапазоне; например, "от 2 до 25 атомов углерода" означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода и т.д. до 25 атомов углерода включительно, хотя
20 настоящее определение также покрывает случай термина "алкенил", когда числовой диапазон не задан). Алкенильная группа также может быть алкенилом среднего размера, содержащим от 2 до 15 атомов углерода. Алкенильная группа может также быть низшим алкенилом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода. Алкенильная группа в соединениях может быть определена как "C₄" или "C₂-C₄-алкил" или аналогичными обозначениями.

25 Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

При использовании в данном контексте "алкинил" относится к алкильной группе, содержащей одну или несколько тройных связей в прямой или разветвленной углеродной цепи. Алкинильная группа может содержать от 2 до 25 атомов углерода (во всех случаях
30 в данном контексте числовой диапазон, такой как "от 2 до 25", относится к каждому целому числу в указанном диапазоне; например, "от 2 до 25 атомов углерода" означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода и т.д. до 25 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также покрывает случай термина "алкинил", когда числовой диапазон не задан). Алкинильная группа также может быть алкинилом среднего размера,
35 содержащим от 2 до 15 атомов углерода. Алкинильная группа может также быть низшим алкинилом, содержащим от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильная группа в соединениях может быть определена как "C₄" или "C₂-C₄-алкил" или аналогичными обозначениями. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

При использовании в данном контексте "арил" относится к карбоциклической (все
40 атомы углерода) моноциклической или полициклической ароматической кольцевой системе (включающей в себя конденсированные кольцевые системы, где два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), содержащей полностью делокализованную π-электронную систему для всех колец. Количество атомов углерода в арильной группе может меняться. Например, арильная группа может быть
45 C₆-C₁₄-арильной группой, C₆-C₁₀-арильной группой или C₆-арильной группой (хотя определение C₆-C₁₀-арила покрывает случай "арила", когда числовой диапазон не указан). Примеры арильных групп включают, не ограничиваясь перечнем, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

При использовании в данном контексте "аралкил" и "арил(алкил)" относятся к арильной группе, присоединенной в качестве заместителя через посредство низшей алкиленовой группы. Аралкильная группа может содержать от 6 до 20 атомов углерода (во всех случаях в данном контексте числовой диапазон, такой как "от 6 до 20",
 5 относится к каждому целому числу в указанном диапазоне; например, "от 6 до 20 атомов углерода" означает, что аралкильная группа может состоять из 6 атомов углерода, 7 атомов углерода, 8 атомов углерода и т.д., до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также покрывает случай термина "аралкил", когда числовой диапазон не задан). Низший алкилен и арильная группа аралкила могут быть
 10 замещенными или незамещенными. Примеры включают в себя, не ограничиваясь перечнем, бензил, 2-фенилалкил, 3-фенилалкил и нафтилалкил.

"Низшие алкиленовые группы" относится к связующим прямым C_1 - C_{25} -алкильным группам, таким как $-CH_2$ -связующие группы, образующим связи для присоединения
 15 фрагментов молекул при посредстве их концевых атомов углерода. Примеры включают в себя, не ограничиваясь перечнем, метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$) и бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Низшая алкиленовая группа может быть замещена путем замены одного или нескольких атомов водорода низшей алкиленовой группы заместителем (заместителями), указанными при описании "замещенный".

При использовании в данном контексте "циклоалкил" относится к полностью насыщенной (без двойных или тройных связей) моно- или полициклической
 20 углеводородной системе. Если система состоит из двух или нескольких колец, кольца могут быть соединены друг с другом конденсированным образом. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце (кольцах) или от 3 до 8 атомов в
 25 кольце (кольцах). Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Характерные циклоалкильные группы включают, не ограничиваясь перечнем, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

При использовании в данном контексте "циклоалкенил" относится к моно- или полициклической углеводородной системе, содержащей одну или несколько двойных
 30 связей в по меньшей мере одном кольце; хотя в случае, если колец больше одного, двойные связи могут не образовывать полностью делокализованную π -электронную систему для всех колец (в противном случае группа будет "арилом", таким как определен в данном документе). В случае двух или нескольких конденсированных колец кольца могут быть соединены друг с другом конденсированным образом. Циклоалкенильная
 35 группа может быть незамещенной или замещенной.

При использовании в данном контексте "циклоалкинил" относится к моно- или полициклической углеводородной системе, содержащей одну или несколько тройных
 40 связей в по меньшей мере одном кольце. При наличии более одной тройной связи тройные связи могут не образовывать полностью делокализованную π -электронную систему для всех колец. В случае двух или нескольких конденсированных колец кольца могут быть соединены друг с другом путем конденсации. Циклоалкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

При использовании в данном контексте "алкокси" или "алкилокси" относится к формуле $-OR$, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил,
 45 циклоалкенил или циклоалкинил, такие как определены выше. Неограничивающий перечень алкоксильных групп включает в себя метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Алкоксильная группа может быть замещенной или незамещенной.

При использовании в данном контексте "ацил" относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу, арилу или гетероарилу, присоединенным в качестве заместителей через посредство карбонильной группы. Примеры включают в себя формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацильная группа может быть замещенной или

5 незамещенной.

При использовании в данном контексте "алкоксиалкил" или "алкилоксиалкил" относится к алкоксильной группе, присоединенной в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Примеры включают в себя алкил-О-алкил- и алкоксиалкил- с терминами алкил и алкокси, такими как определены в данном контексте.

10 При использовании в данном контексте "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода заменены гидроксильной группой. Примеры гидроксиалкильных групп включают в себя, не ограничиваясь перечнем, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил и 2,2-дигидроксиэтил. Гидроксиалкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

15 При использовании в данном контексте "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода заменены галогеном (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают в себя, не ограничиваясь перечнем, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил и 1-хлор-2-фторметил, 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или

20 незамещенным.

Термин "амино" при использовании в данном контексте относится к группе -NH_2 .

При использовании в данном контексте термин "гидрокси" относится к группе -OH . "Циано" группа относится к группе -CN .

"Карбонильная" или "оксо" группа относится к группе C=O .

25 Термин "азидо" при использовании в данном контексте относится к группе -N_3 .

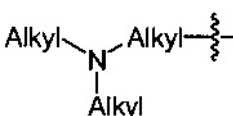
При использовании в данном контексте "аминоалкил" относится к аминогруппе, присоединенной в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Примеры включают в себя H_2N -алкил-, где термин алкил такой, как определен в данном контексте.

30 При использовании в данном контексте "алкилкарбоксиалкил" относится к алкильной группе, присоединенной в качестве заместителя к карбоксильной группе, которая присоединена в качестве заместителя к алкильной группе. Примеры включают в себя алкил- C(=O)O -алкил- и алкил- O-C(=O) -алкил-, где термин алкил такой, как определен в данном контексте.

35 При использовании в данном контексте "С-карбоксиалкил" относится к карбоксильной группе, присоединенной в качестве заместителя к алкильной группе. Примеры включают в себя HO-(C=O) -алкил, где термин алкил такой, как определен в данном контексте.

40 При использовании в данном контексте "алкиламиноалкил" относится к алкильной группе, присоединенной в качестве заместителя к аминогруппе, которая присоединена в качестве заместителя к алкильной группе. Примеры включают в себя алкил- NH -алкил-, где термин алкил такой, как определен в данном контексте.

45 При использовании в данном контексте "диалкиламиноалкил" или "ди(алкил)аминоалкил" относится к двум алкильным группам, присоединенным, каждая в качестве заместителя, к аминогруппе, которая присоединена в качестве заместителя к алкильной

группе. Примеры включают в себя  где термин алкил такой, как

определен в данном контексте.

При использовании в данном контексте "алкиламиноалкиламино" относится к алкильной группе, присоединенной в качестве заместителя к аминогруппе, которая присоединена в качестве заместителя к алкильной группе, которая присоединена в качестве заместителя к аминогруппе. Примеры включают в себя алкил-NH-алкил-NH-, где термин алкил такой, как определен в данном контексте.

При использовании в данном контексте "алкиламиноалкиламиноалкиламино" относится к алкильной группе, присоединенной в качестве заместителя к аминогруппе, которая присоединена в качестве заместителя к алкильной группе, которая присоединена в качестве заместителя к аминогруппе, которая присоединена в качестве заместителя к алкильной группе. Примеры включают в себя алкил-NH-алкил-NH-алкил-, где термин алкил такой, как определен в данном контексте.

При использовании в данном контексте "ариламиноалкил" относится к арильной группе, присоединенной в качестве заместителя к аминогруппе, которая присоединена в качестве заместителя к алкильной группе. Примеры включают в себя арил-NH-алкил-, где термины арил и алкил такие, как определены в данном контексте.

При использовании в данном контексте "аминоалкилокси" относится к аминогруппе, присоединенной в качестве заместителя к алкоксильной группе. Примеры включают в себя H_2N -алкил-O- и H_2N -алкокси-, где термины алкил и алкокси такие, как определены в данном контексте.

При использовании в данном контексте "аминоалкилоксиалкил" относится к аминогруппе, присоединенной в качестве заместителя к алкилоксильной группе, присоединенной в качестве заместителя к алкильной группе. Примеры включают в себя H_2N -алкил-O-алкил- и H_2N -алкокси-алкил-, где термины алкил и алкокси такие, как определены в данном контексте.

При использовании в данном контексте "аминоалкилкарбоксо" относится к аминогруппе, присоединенной в качестве заместителя к алкильной группе, присоединенной в качестве заместителя к карбоксильной группе. Примеры включают в себя H_2N -алкил-C(=O)O- и H_2N -алкил-O-C(=O)-, где термин алкил такой, как определен в данном контексте.

При использовании в данном контексте "аминоалкиламинокарбонил" относится к аминогруппе, присоединенной в качестве заместителя к алкильной группе, присоединенной в качестве заместителя к аминогруппе, присоединенной в качестве заместителя к карбонильной группе. Примеры включают в себя H_2N -алкил-NH-C(=O)-, где термин алкил такой, как определен в данном контексте.

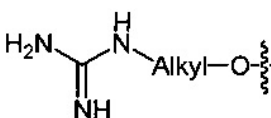
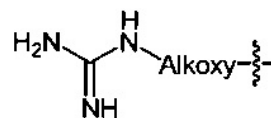
При использовании в данном контексте "аминоалкилкарбоксамидо" относится к аминогруппе, присоединенной в качестве заместителя к алкильной группе, присоединенной в качестве заместителя к карбонильной группе, присоединенной в качестве заместителя к аминогруппе. Примеры включают в себя H_2N -алкил-C(=O)-NH-, где термин алкил такой, как определен в данном контексте.

При использовании в данном контексте "азидоалкилокси" относится к азидогруппе, присоединенной в качестве заместителя к алкилоксильной группе. Примеры включают в себя N_3 -алкил-O- и N_3 -алкокси-, где термины алкил и алкокси такие, как определены

в данном контексте.

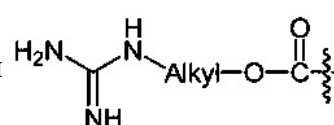
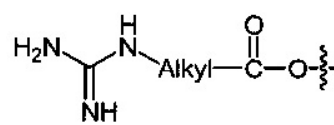
При использовании в данном контексте "цианоалкилокси" относится к цианогруппе, присоединенной в качестве заместителя к алкоксильной группе. Примеры включают в себя NC-алкил-О- и NC-алкокси-, где термины алкил и алкокси такие, как определены

При использовании в данном контексте "гуанидиноалкилокси" относится к гуанидинильной группе, присоединенной в качестве заместителя к алкоксильной группе.

Примеры включают в себя  и  где термины

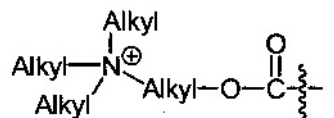
алкил и алкокси такие, как определены в данном контексте.

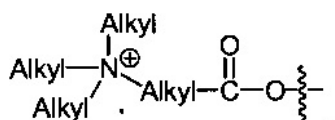
При использовании в данном контексте "гуанидиноалкилкарбокси" относится к гуанидинильной группе, присоединенной в качестве заместителя к алкильной группе, присоединенной в качестве заместителя к карбоксильной группе. Примеры включают

в себя  и  где термин алкил такой, как

определен в данном контексте.

При использовании в данном контексте "алкилкарбоксильное соединение четвертичного аммония" относится к четвертичной аминогруппе, присоединенной в качестве заместителя к алкильной группе, присоединенной в качестве заместителя к

карбоксильной группе. Примеры включают в себя  и

 где термин алкил такой, как определен в данном контексте.

Термин "атом галогена" или "галоген" при использовании в данном контексте, означает любой из радиоактивно стабильных атомов 7 столбца периодической системы элементов, такой как фтор, хлор, бром и йод.

В случаях, когда количества заместителей не указаны (например, галогеналкил), может присутствовать один или несколько заместителей. Например, "галогеналкил" может включать в себя один или несколько одинаковых или различных атомов галогенов.

При использовании в данном контексте термин "аминокислота" относится к любой аминокислоте (как стандартной, так и нестандартной), включая, но не ограничиваясь перечнем, α-аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты и δ-аминокислоты.

Примеры приемлемых аминокислот включают, не ограничиваясь перечнем, аланин, аспарагин, аспартат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. Дополнительные примеры приемлемых аминокислот включают, не ограничиваясь перечнем, орнитин, гипузин, 2-аминоизомасляную кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, бета-аланин, альфа-этилглицин, альфа-пропилглицин и норлейцин.

Связующая группа представляет собой двухвалентный фрагмент, используемый для

связывания одного стероида с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления, связующую группу используют для связывания CSA со вторым CSA (которые могут быть одинаковыми или различными). Примером связующей группы является (C₁-C₁₀)-алкилокси-(C₁-C₁₀)-алкил.

Термины "P.G." или "защитная группа" или "защитные группы" при использовании в данном контексте относятся к любому атому или группе атомов, которые вводят в молекулу для защиты существующих групп от нежелательных химических реакций. Примеры видов защитных групп описаны в работе T.W. Greene и P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Защитные группы в органическом синтезе), 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, и в работе J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* (Защитные группы в органической химии) Plenum Press, 1973, обе из которых тем самым включены в настоящий документ посредством ссылки исключительно в целях описания приемлемых защитных групп. Защитная группа может быть выбрана таким образом, чтобы она была устойчивой в определенных реакционных условиях и легко удалялась на соответствующей стадии с помощью способа, известного в данной области техники. Неограничивающий перечень защитных групп включает в себя бензил; замещенный бензил; алкилкарбонилы и алкоксикарбонилы (например, трет-бутоксикарбонил (BOC), ацетил или изобутирил); арилалкилкарбонилы и арилалкоксикарбонилы (например, бензилоксикарбонил); замещенный простой метиловый эфир (например, метоксиметиловый эфир); замещенный простой этиловый эфир; замещенный простой бензиловый эфир; тетрагидропираниловый эфир; силилы (например, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, триизопропилсилилоксиметил, [2-(триметилсилил)этокси]метил или трет-бутилдифенилсилил); сложные эфиры (например, эфир бензойной кислоты); карбонаты (например, метоксиметилкарбонат); сульфонаты (например, тозилат или мезилат); ациклический кеталь (например, диметилацеталь); циклические кетали (например, 1,3-диоксан, 1,3-диоксоланы, и соединения, описанные в данном контексте); ациклический ацеталь; циклический ацеталь (например, соединения, описанные в данном контексте); ациклический полуацеталь; циклический полуацеталь; циклический дитиокетали (например, 1,3-дитиан или 1,3-дитиолан); ортоэфиры (например, соединения, описанные в данном контексте) и триарилметильные группы (например, тритил; монометоксимонотритил (MMTr); 4,4'-диметоксимонотритил (DMTr); 4,4',4"-триметоксимонотритил (TMTr); и соединения, описанные в данном контексте). Защитные группы для аминоксигрупп известны специалистам в данной области. Как правило, вид защитной группы является несущественным, при условии, что она стабильна в условиях любой из последующих реакций по другим положениям данного соединения и может быть удалена в нужный момент, не оказывая отрицательного воздействия на остальную часть молекулы. Кроме того, защитная группа может быть заменена на другую после того, как основные синтетические превращения будут завершены. Очевидно, что если соединение отличается от соединения, раскрытого в данном контексте только по одной или нескольким защитным группам описанного соединения, защищенного другой защитной группой, такое соединение является частью описания.

CSA соединения

Соединения, используемые в соответствии с данным описанием, описаны здесь в общем и в частном, а также в патентных документах US №6350738, US №6486148, US №6767904, US №7598234 и US №7754705, которые включены в настоящую работу посредством ссылки. Соединения включают в себя производные стероидов, такие как катионные стероидные антимикробные препараты ("CSA"), обладающие одной или

несколькими активностями или действиями в плане заживления ран.

CSA соединения представляют собой получаемые синтетическим путем малые молекулы, включающие в себя стерольную основную цепь, содержащую различные заряженные группы (например, аминогруппы и катионные группы), прикрепленные к основной цепи. Основная цепь может быть использована для ориентирования аминогрупп или гуанидиновых групп на одной поверхности или плоскости основной цепи стерола.

CSA являются катионными и амфифильными, исходя из функциональных групп, прикрепленных к основной цепи. Они являются поверхностно амфифильными с гидрофобной поверхностью и поликатионной поверхностью. Например, схема, показывающая соединение, содержащее первичные аминогруппы на одной поверхности или плоскости основной цепи, изображена ниже на Схеме I:

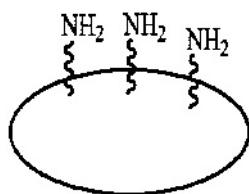
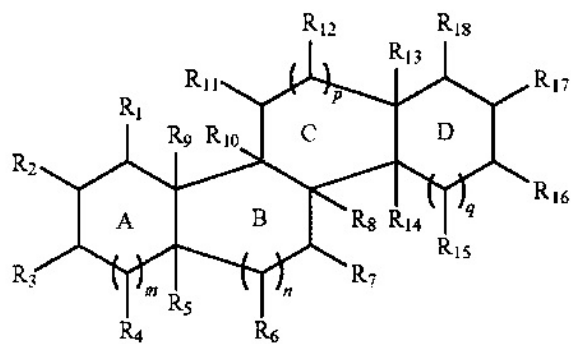


Схема I

Предполагается, что заряженные группы являются ответственными за антимикробные свойства. Например, заряженные группы могут разрушать клеточную мембрану бактерий и приводить к гибели или сенсibilизации клеток.

Согласно некоторым вариантам осуществления, описанное в данном контексте CSA соединение может иметь формулу, такую как показана для соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли:



(V)

где m , n , p и q независимо друг от друга равны 0 или 1; R^1 - R^{18} представляют собой заместители, прикрепленные к указанному атому на основной цепи стероида (то есть стероидная группа); и каждый из по меньшей мере двух, предпочтительно по меньшей мере трех, из R^1 - R^{18} включает в себя катионную группу.

Согласно одному из вариантов осуществления, кольца A, B, C и D независимо друг от друга являются насыщенными либо полностью или частично ненасыщенными при условии, что по меньшей мере два из колец A, B, C и D являются насыщенными; m , n , p и q независимо друг от друга равны 0 или 1; с R_1 по R_4 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} и R_{18} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гидроксильного алкила, замещенного

или незамещенного алкилоксиалкила, замещенного или незамещенного алкилкарбоксиялкила, замещенного или незамещенного алкиламиноалкила, замещенного или незамещенного алкиламиноалкиламино, замещенного или незамещенного алкиламиноалкиламиноалкиламино, замещенного или незамещенного

5 аминалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного ариламиноалкила, замещенного или незамещенного галогеналкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, оксогруппы, связывающей группы, присоединенной ко второму стероиду, замещенного или незамещенного аминалкилокси, замещенного или незамещенного

10 аминалкилоксиалкила, замещенного или незамещенного аминалкилкарбоксила, замещенного или незамещенного аминалкиламинокарбонила, замещенной или незамещенной аминалкилкарбоксамидогруппы, замещенного или незамещенного ди(алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного С-карбоксиялкила, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, замещенного или незамещенного азидоалкилокси,

15 замещенного или незамещенного цианоалкилокси, P.G. $-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-$, замещенного или незамещенного гуанидиноалкилокси, замещенного или незамещенного алкилкарбоксияльного соединения четвертичного аммония и замещенного или незамещенного гуанидиноалкилкарбоксила, где Q_5 является боковой цепью любой

20 аминокислоты (включая боковую цепь глицина, то есть H), а P.G. является защитной группой аминогруппы; и R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} и R_{17} независимо отсутствуют, когда одно из колец А, В, С или D является ненасыщенным, для заполнения валентности атома углерода в этом положении, или R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} и R_{14} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксидила, замещенного или незамещенного

25 алкила, замещенного или незамещенного гидроксиялкила, замещенного или незамещенного алкилоксиалкила, замещенного или незамещенного аминалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного галогеналкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, оксогруппы, связывающей группы, присоединенной ко второму стероиду, замещенного

30 или незамещенного аминалкилокси, замещенного или незамещенного аминалкилкарбоксила, замещенного или незамещенного аминалкиламинокарбонила, замещенного или незамещенного ди(алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного С-карбоксиялкила, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$,

35 замещенного или незамещенного азидоалкилокси, замещенного или незамещенного цианоалкилокси, P.G. $-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-$, замещенного или незамещенного гуанидиноалкилокси и замещенного или незамещенного гуанидиноалкилкарбоксила, где Q_5 является боковой цепью любой аминокислоты, P.G. является защитной группой аминогруппы; при условии, что по меньшей мере два или три из R_{1-4} , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} ,

40 R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} независимо выбраны из группы, состоящей из замещенного или незамещенного аминалкила, замещенного или незамещенного аминалкилокси, замещенного или незамещенного алкилкарбоксиялкила, замещенного или незамещенного алкиламиноалкиламино, замещенного или незамещенного алкиламиноалкиламиноалкиламино, замещенного или незамещенного

45 аминалкилкарбоксила, замещенного или незамещенного ариламиноалкила, замещенного или незамещенного аминалкилоксиаминоалкиламинокарбонила, замещенного или незамещенного аминалкиламинокарбонила, замещенной или незамещенной аминалкилкарбоксамидогруппы, замещенного или незамещенного

алкилкарбоксылного соединения четвертичного аммония, замещенного или незамещенного ди(алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного С-карбоксиялкила, $H_2N-NC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-NC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, замещенного или незамещенного азидаалкилокси, замещенного или незамещенного цианоалкилокси, $PG.-HN-NC(Q_5)-C(O)-O-$, замещенного или незамещенного гуанидиноалкилокси и замещенного или незамещенного гуанидиноалкилкарбоксии.

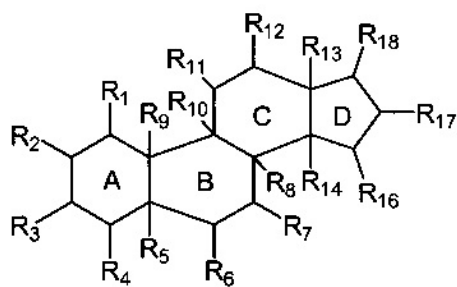
Согласно некоторым вариантам осуществления, $R_1 - R_4, R_6, R_7, R_{11}, R_{12}, R_{15}, R_{16}$ и R_{18} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -гидроксиалкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -алкилокси- (C_1-C_{18}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -алкилкарбоксии- (C_1-C_{18}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -алкиламино- (C_1-C_{18}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -алкиламино- (C_1-C_{18}) -алкиламино, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -алкиламино- (C_1-C_{18}) -алкиламино- (C_1-C_{18}) -алкиламино, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного ариламино- (C_1-C_{18}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -галогеналкила, замещенного или незамещенного (C_2-C_6) -алкенила, замещенного или незамещенного (C_2-C_6) -алкинила, оксогруппы, связывающей группы, присоединенной ко второму стероиду, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкилокси, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкилокси- (C_1-C_{18}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкилкарбоксиила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкиламинокарбониила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкилкарбоксамидо, замещенного или незамещенного ди- (C_1-C_{18}) -алкил-аминоалкила, замещенного или незамещенного С-карбоксии- (C_1-C_{18}) -алкила, $H_2N-NC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-NC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -азидаалкилокси, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -цианоалкилокси, $PG.-HN-NC(Q_5)-C(O)-O-$, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -гуанидиноалкилокси, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -алкилкарбоксылного соединения четвертичного аммония, и замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -гуанидиноалкилкарбоксиила, где Q_5 является боковой цепью любой аминокислоты (включая боковую цепь глицина, то есть H), а PG. является защитной группой аминогруппы; и $R_5, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}, R_{14}$ и R_{17} независимо отсутствуют, когда одно из колец A, B, C или D является ненасыщенным, для заполнения валентности атома углерода в этом положении, или $R_5, R_8, R_9, R_{10}, R_{13}$ и R_{14} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -гидроксиалкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -алкилокси- (C_1-C_{18}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{18}) -галогеналкила, замещенного или незамещенного (C_2-C_6) -алкенила, замещенного или незамещенного (C_2-C_6) -алкинила, оксогруппы, связывающей

группы, присоединенной ко второму стероиду, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонила, ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, замещенного или
 5 незамещенного C-карбокسي-(C₁-C₁₈)-алкила, H₂N-NC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-NC(Q₅)-C(O)-N(H)-, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-азидоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-цианоалкилокси, R.G. -HN-NC(Q₅)-C(O)-O-, замещенного или
 10 незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси, и замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбоксила, где Q₅ является боковой цепью любой аминокислоты, а R.G. является защитной группой аминокислоты; при условии, что по меньшей мере два или три из R₁₋₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ независимо выбраны из группы, состоящей из замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила,
 15 замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбокسي-(C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино,
 20 замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксила, замещенного или незамещенного ариламино-(C₁-C₁₈)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксамидо, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксылного соединения четвертичного аммония, замещенного или
 25 незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, замещенного или незамещенного C-карбокسي-(C₁-C₁₈)-алкила, H₂N-NC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-NC(Q₅)-C(O)-N(H)-, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-азидоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-цианоалкилокси, R.G. -HN-NC(Q₅)-C(O)-O-, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси и замещенного или незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбоксокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R₁ - R₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆ и
 35 R₁₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксидила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гидроксиалкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила, незамещенного
 40 арила, незамещенного ариламино-(C₁-C₁₈)-алкила, оксогруппы, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксамидо, незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, незамещенного C-карбоксокси-(C₁-C₁₈)-

алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксильного соединения четвертичного аммония и незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбоксокси; и R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ и R₁₇ независимо отсутствуют, когда одно из колец А, В, С или D является ненасыщенным, для заполнения валентности атома углерода в этом положении, или R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃ и R₁₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксильного, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гидроксиалкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила, незамещенного арила, незамещенного ариламино-(C₁-C₁₈)-алкила, оксогруппы, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксоксила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонил, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксоксамидо, незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, незамещенного С-карбоксокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксильного соединения четвертичного аммония и незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбоксокси; при условии, что по меньшей мере два или три из R₁₋₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксильного, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гидроксиалкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино-(C₁-C₁₈)-алкиламино, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкила, незамещенного арила, незамещенного ариламино-(C₁-C₁₈)-алкила, оксогруппы, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксоксила, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкиламинокарбонил, незамещенного (C₁-C₁₈)-аминоалкилкарбоксоксамидо, незамещенного ди(C₁-C₁₈-алкил)аминоалкила, незамещенного С-карбоксокси-(C₁-C₁₈)-алкила, незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилокси, незамещенного (C₁-C₁₈)-алкилкарбоксильного соединения четвертичного аммония и незамещенного (C₁-C₁₈)-гуанидиноалкилкарбоксокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения или их фармацевтически приемлемые соли Формулы (V) также могут быть представлены Формулой (I)



(I)

где конденсированные кольца А, В, С и D являются независимо друг от друга насыщенными или полностью либо частично ненасыщенными; и каждый из заместителей с R₁ по R₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-алкила, (C₁-C₁₀)-гидроксиалкила, (C₁-C₁₀)-алкилокси-(C₁-C₁₀)-алкила, (C₁-C₁₀)-алкилкарбоксо-(C₁-C₁₀)-алкила, (C₁-C₁₀)-алкиламино-(C₁-C₁₀)-алкила, (C₁-C₁₀)-алкиламино-(C₁-C₁₀)-алкиламино, (C₁-C₁₀)-алкиламино-(C₁-C₁₀)-алкиламино-(C₁-C₁₀)-алкиламино, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-аминоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного ариламино-(C₁-C₁₀)-алкила, (C₁-C₁₀)галогеналкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинил, оксогруппы, связывающей группы, присоединенной ко второму стероиду, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-аминоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-аминоалкилокси-(C₁-C₁₀)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-аминоалкилкарбоксила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-аминоалкиламинокарбонила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-аминоалкилкарбоксамида, замещенного или незамещенного C-карбоксо-(C₁-C₁₀)-алкила, H₂N-NC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-NC(Q₅)-C(O)-N(H)-, (C₁-C₁₀)-азидоалкилокси, (C₁-C₁₀)-цианоалкилокси, R.G. -HN-NC(Q₅)-C(O)-O-, (C₁-C₁₀)-гуанидиноалкилокси, (C₁-C₁₀)-алкилкарбоксильного соединения четвертичного аммония, и (C₁-C₁₀)-гуанидиноалкилкарбоксила, где Q₅ является боковой цепью любой аминокислоты (включающий в себя боковую цепь глицина, то есть H), R.G. является защитной группой аминогруппы, а R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо друг от друга: исключают, когда одно из конденсированных колец А, В, С или D является ненасыщенным, для дополнения валентности атома углерода в этом положении или выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-алкила, (C₁-C₁₀)-гидроксиалкила, (C₁-C₁₀)-алкилокси-(C₁-C₁₀)-алкила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-аминоалкила, замещенного или незамещенного арила, C₁-C₁₀ галогеналкила, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆-алкинила, оксогруппы, связывающей группы, присоединенной ко второму стероиду, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-аминоалкилокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-аминоалкилкарбоксила, замещенного или незамещенного (C₁-C₁₀)-аминоалкиламинокарбонила, H₂N-NC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-NC(Q₅)-C(O)-N(H)-, (C₁-C₁₀)-азидоалкилокси, (C₁-C₁₀)-цианоалкилокси, R.G. -HN-NC(Q₅)-C(O)-O-, (C₁-C₁₀)-гуанидиноалкилокси и (C₁-C₁₀)-гуанидиноалкилкарбоксила, где Q₅ является боковой цепью любой аминокислоты, R.G. является защитной группой аминогруппы, и при условии, что по меньшей мере два из

заместителей с R_1 по R_{14} независимо выбраны из группы, состоящей из замещенного или незамещенного (C_1-C_{10}) -аминоалкилокси, (C_1-C_{10}) -алкилкарбоксии- (C_1-C_{10}) -алкила, (C_1-C_{10}) -алкиламино- (C_1-C_{10}) -алкиламино, (C_1-C_{10}) -алкиламино- (C_1-C_{10}) -алкиламино-
 5 (C_1-C_{10}) -алкиламино, замещенного или незамещенного (C_1-C_{10}) -аминоалкилкарбоксиила, замещенного или незамещенного ариламино- (C_1-C_{10}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{10}) -аминоалкилокси- (C_1-C_{10}) -алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_{10}) -аминоалкиламинокарбонил, четвертичной аммониевой соли
 10 (C_1-C_{10}) -алкилкарбоксиила, $H_2N-NC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-NC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, (C_1-C_{10}) -азидоалкилокси, (C_1-C_{10}) -цианоалкилокси, $PG-HN-NC(Q_5)-C(O)-O-$, (C_1-C_{10}) -гуанидиноалкилокси и (C_1-C_{10}) -гуанидиноалкилкарбоксии; или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления, кольца А, В, С и D являются
 15 независимо друг от друга насыщенными, гетероциклическими и/или негетероциклическими.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 , R_{12} и R_{18} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, незамещенного (C_1-C_{18}) -алкила, незамещенного
 20 (C_1-C_{18}) -гидроксиалкила, незамещенного (C_1-C_{18}) -алкилокси- (C_1-C_{18}) -алкила, незамещенного (C_1-C_{18}) -алкилкарбоксии- (C_1-C_{18}) -алкила, незамещенного (C_1-C_{18}) -алкиламино- (C_1-C_{18}) -алкила, незамещенного (C_1-C_{18}) -алкиламино- (C_1-C_{18}) -алкиламино, незамещенного (C_1-C_{18}) -алкиламино- (C_1-C_{18}) -алкиламино- (C_1-C_{18}) -алкиламино, незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкила, незамещенного ариламино- (C_1-C_{18}) -алкила,
 25 незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкилокси, незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкилокси- (C_1-C_{18}) -алкила, незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкилкарбоксиила, незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкиламинокарбонилла, незамещенного (C_1-C_{18}) -аминоалкилкарбоксамидо, незамещенного ди- (C_1-C_{18}) -алкиламиноалкила,
 30 незамещенного С-карбоксии- (C_1-C_{18}) -алкила, незамещенного (C_1-C_{18}) -гуанидиноалкилокси, незамещенного (C_1-C_{18}) -алкилкарбоксиильного соединения четвертичного аммония и незамещенного (C_1-C_{18}) -гуанидиноалкилкарбоксии; а R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы,
 35 состоящей из водорода и незамещенного (C_1-C_6) -алкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{14} , R_{16} и R_{17} является водородом; а каждый из R_9 и R_{13} является метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 , R_{12} и R_{18} независимо выбраны
 40 из группы, состоящей из аминоалкилокси; аминоалкилкарбоксии; алкиламиноалкила; алкоксикарбонилалкила; алкилкарбонилалкила; ди(алкила)миноалкила; С-карбоксииалкила; алкоксикарбонилалкила; и алкилкарбоксииалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 и R_{12} независимо выбраны
 45 из группы, состоящей из аминоалкилокси и аминоалкилкарбоксии; а R_{18} выбраны из группы, состоящей из алкиламиноалкила; алкоксикарбонилалкила; алкилкарбонилалкила; ди(алкила)миноалкила; алкиламиноалкила; алкилоксикарбонилалкила; и алкилкарбоксииалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления, R_3 , R_7 и R_{12} являются одинаковыми или различными заместителями и/или независимо друг от друга могут быть

аминоалкилокси и/или аминоалкилкарбоксо. Согласно некоторым вариантам

осуществления, R_{18} является алкиламиноалкилом, алкоксикарбонилалкилом, ди(алкил)

аминоалкилом, С-карбоксиялкилом или алкилкарбоксиялкилом. Согласно некоторым

вариантам осуществления, R_3 , R_7 , R_{12} и R_{18} независимо выбраны из группы, состоящей

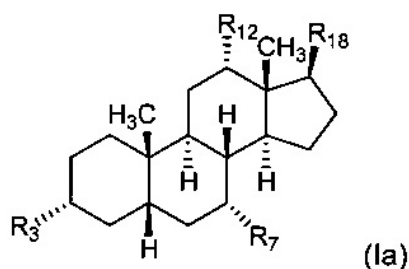
из амино- C_3 -алкилокси; амино- C_3 -алкилкарбоксо; C_8 -алкиламино- C_5 -алкила;

C_8 -алкоксикарбонил- C_4 -алкила; C_8 -алкилкарбонил- C_4 -алкила; ди(C_5 -алкил)

амино- C_5 -алкила; С-карбоксо- C_4 -алкила; C_{13} -алкиламино- C_5 -алкила;

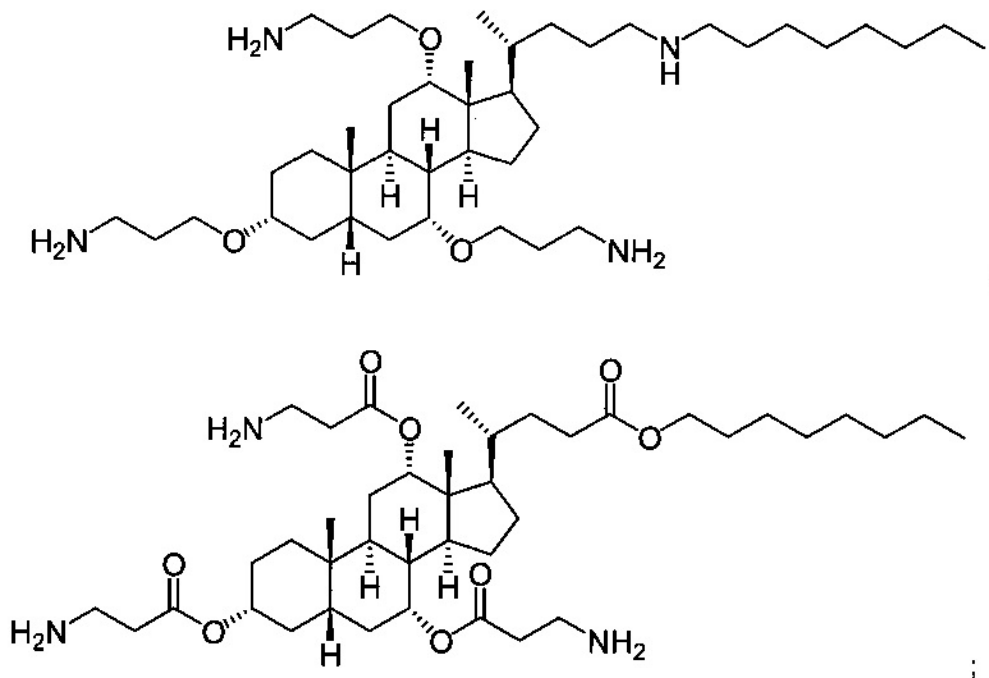
C_6 -алкоксикарбонил- C_4 -алкила; и C_6 -алкилкарбоксо- C_4 -алкила.

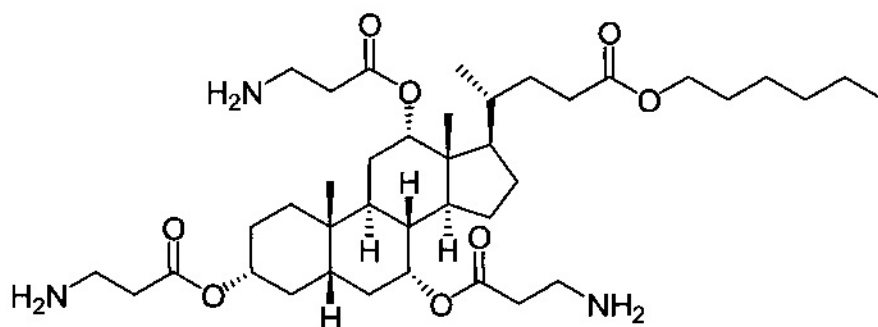
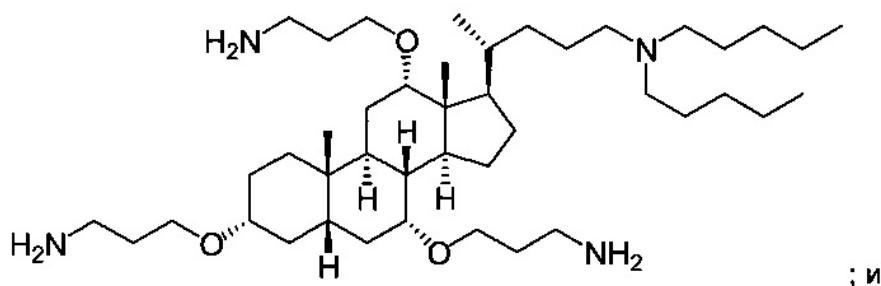
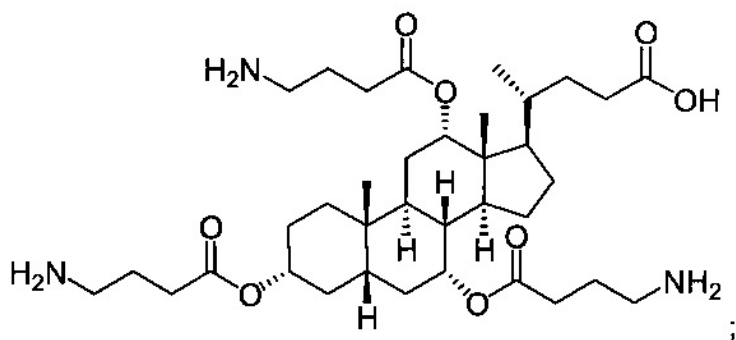
Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения или их фармацевтически приемлемые соли Формулы (V) также могут быть представлены Формулой (Ia)



Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения или их фармацевтически приемлемые соли Формулы (Ia) могут быть одним из следующих соединений или могут

быть выбраны из следующей группы:





Упомянутые выше соединения могут быть представлены в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как, не ограничиваясь перечнем, хлористоводородная соль или треххлористоводородная соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения включают в себя кольцевую систему из по меньшей мере 4 конденсированных колец, где каждое из колец содержит от 5 до 7 атомов. Кольцевая система имеет две плоскости и содержит 3 цепи, присоединенные к одной и той же плоскости. Каждая из цепей содержит азотсодержащую группу, отделенную от кольцевой системы по меньшей мере одним атомом; азотсодержащая группа представляет собой аминогруппу, например, первичную аминогруппу или гуанидиногруппу.

Соединение также может содержать гидрофобную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления, гидрофобная группа представляет собой замещенную (C₃₋₁₀)-аминоалкильную группу, (C₁-C₁₀)-алкилокси-(C₃₋₁₀)-алкильную группу или (C₁-C₁₀)-алкиламино-(C₃₋₁₀)-алкильную группу, прикрепленную к основной цепи стероида.

Согласно некоторым вариантам осуществления, гидрофобная группа представляет собой замещенный разветвленный или неразветвленный заместитель, содержащий более 12, 16, 18, 20 или 22 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, гидрофобная группа может включать в себя углеводородную цепь из

по меньшей мере 9, 11 или 13 атомов углерода, дистальную по отношению к гетероатому. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение, имеющее структуру в соответствии с Формулой (V), включает в себя гидрофобную группу в R¹⁸.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, описываемые в данном документе, сохраняют некоторые стереохимические и электронные характеристики, присущие стероидам. Термин "такая же конфигурация" при использовании в данном контексте относится к заместителям на стероиде с конденсированными ядрами, имеющим одинаковую стереохимическую ориентацию. Например, согласно некоторым вариантам осуществления, все заместители R₃, R₇ и R₁₂ являются β-замещенными или α-замещенными.

Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения включают, не ограничиваясь перечнем, соединения, содержащие аминогруппы или гуанидиновые группы, ковалентно связанные с основной цепью стероида или каркасом по любому положению углерода, например, холевую кислоту. В различных вариантах осуществления, группа ковалентно присоединена по любому одному или нескольким положениям C₃, C₇ и C₁₂ основной цепи или каркаса стероида. Согласно дополнительным вариантам осуществления, группа отсутствует у любого или нескольких из положений C₃, C₇ и C₁₂ основной цепи или каркаса стероида. Соединения, включающие в себя такие группы, могут включать в себя связку, при этом связка имеет разные длину или размер цепи. При использовании в данном контексте, термины "связка" или "привязанный", при использовании применительно к соединению, относятся к цепи атомов между основной цепью или каркасом стероида и концевой амино- или гуанидиновой группой. В различных вариантах осуществления, связка ковалентно присоединена по любому или нескольким положениям C₃, C₇ и C₁₂. Согласно дополнительным вариантам осуществления, связка отсутствует по любому или нескольким положениям C₃, C₇ и C₁₂. Длина связки может включать в себя гетероатом (O или N), ковалентно прикрепленный к основной цепи стероида. Связка может включать в себя гидролизуюмую связь, такую как эфирная связь.

Согласно некоторым вариантам осуществления, также могут быть использованы другие кольцевые системы, например, 5-членные конденсированные кольца. Также рассматриваются соединения, основные цепи которых имеют комбинацию 5- и 6-членных колец. Аминогруппы или гуанидиновые группы могут отделяться от основной цепи по меньшей мере одним, двумя, тремя, четырьмя или более атомами. Основная цепь может быть использована для ориентирования аминогрупп или гуанидиновых групп на одной поверхности или плоскости стероида. Например, схема, изображающая соединение, содержащее первичные аминогруппы на одной поверхности или плоскости основной цепи, представлена на Схеме I выше.

Соединения и композиции, описанные в данном контексте, необязательно готовят в виде фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемая соль" при использовании в данном контексте является общим термином и должен иметь свое обычное и общепринятое значение, известное специалисту в данной области (и не должен ограничиваться специальным или частным значением), и относится без ограничения к соли соединения, не вызывающей значительного раздражения у живого существа, у которого ее применяют, и не утрачивающей биологической активности и свойств соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления, соль является солью присоединения кислоты к соединению. Фармацевтические соли могут быть получены реакцией соединения с неорганическими кислотами, такими как

галогенводородная кислота (например, соляная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены реакцией соединения с органической кислотой, такой как алифатические или ароматические карбоновые или сульфокислоты, например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, трифторуксусная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, янтарная кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, метансульфокислота, этансульфокислота, п-толуолсульфокислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, масляная кислота, фенилуксусная кислота, фенилмасляная кислота, вальпроевая кислота, 1,2-этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, бензолсульфокислота, 2-нафталинсульфокислота или нафталинсульфокислота.

Фармацевтические соли также могут быть получены реакцией соединения с основанием с образованием соли, такой как аммониевая соль, соль щелочного металла, такая как литиевая, натриевая или калиевая соль, соль щелочноземельного металла, такая как кальциевая, магниевая или алюминиевая соль, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, C₁-C₇-алкиламин, циклогексиламин, дициклогексиламин, триэтаноламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин и лизин; или соль неорганического основания, такого как гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия или тому подобное.

Описанные выше композиции пригодны для нового использования для ускорения заживления ран у пациента с тканевыми ранами.

Композиции для обработки тканей

Хотя и возможно применять соединения, описанные здесь, в чистом виде, может быть предпочтительно включать соединения в состав фармацевтических композиций, подходящих для нанесения на рану ткани. По существу, согласно еще одному аспекту, представлены композиции для обработки тканей, пригодные для использования согласно способам и области применения описанных вариантов осуществления. В частности, композиции для обработки тканей, описанные в данном контексте, могут использоваться, наряду с прочим, для лечения или стимуляции заживления ран у пациента. Композиция для обработки тканей представляет собой любую композицию, которая может быть использована *in vitro* (в пробирке) или *in vivo* либо тем и другим способом по отношению к пациенту для стимуляции или улучшения заживления ран. Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиции для обработки тканей могут применяться *in vivo*.

При использовании в данном контексте термины "фармацевтически приемлемый" и "физиологически приемлемый" означают биологически совместимую композицию, газообразную, жидкую или твердую, либо их смесь, пригодную для одного или нескольких способов введения, доставки *in vivo* или контактно. Композиция совместима в том, что при этом она не подавляет активность активного ингредиента (например, CSA) или не вызывает вредных побочных действий, значительно перевешивающих любой профилактический или терапевтический эффект или пользу.

Согласно примеру осуществления, композиции для обработки тканей могут быть объединены с фармацевтически приемлемыми наполнителями, такими как носители, растворители, стабилизаторы, вспомогательные вещества, разбавители и т.д., в

зависимости от конкретного способа введения и лекарственной формы. Композиции для обработки тканей обычно следует готовить таким образом, чтобы получить физиологически совместимую величину pH, которая может варьироваться приблизительно от pH 3 до pH 11, предпочтительно, приблизительно от pH 3 до pH 7, в зависимости от состава композиции и способа введения. Согласно альтернативным вариантам осуществления, может быть предпочтительно регулировать величину pH в диапазоне приблизительно от pH 5,0 до pH 8. В частности, композиции для обработки тканей могут содержать терапевтически или профилактически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, такого как описано в данном контексте, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Необязательно, композиции для обработки тканей могут содержать комбинацию соединений, описанных здесь, или могут включать в себя второй активный ингредиент, подходящий для лечения или профилактики бактериальной инфекции (например, противобактериальные или противомикробные агенты).

Композиции, например, для парэнтерального или перорального применения, наиболее часто представляют собой твердые вещества, жидкие растворы, эмульсии или суспензии, тогда как ингалируемые композиции для ингаляционного введения обычно являются жидкостями или порошкообразными веществами, при этом порошкообразные композиции являются, как правило, предпочтительными. Предпочтительная композиция для обработки тканей также может быть приготовлена в виде лиофилизированного твердого вещества, которое восстанавливают с помощью физиологически совместимого растворителя перед применением. Альтернативные композиции для обработки тканей могут быть приготовлены в виде сиропов, кремов, мазей, таблеток и тому подобного.

Как правило, композиции готовят при помощи равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями либо с тем и другим, и последующего, в случае необходимости, формования продукта. Например, таблетка может быть изготовлена путем прессования или формовки. Прессованные таблетки могут быть изготовлены путем прессования на подходящем оборудовании активного ингредиента (например, CSA) в сыпучем состоянии, таком как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим, скользящим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Отлитые под давлением таблетки могут быть изготовлены путем литья под давлением на подходящем оборудовании смеси порошкообразного соединения (например, CSA), увлажненного инертным жидким разбавителем. На таблетки необязательно может быть нанесено покрытие или риска, и они могут иметь такую рецептуру, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, заключенного в них.

В композицию могут быть добавлены сорастворители и вспомогательные вещества. Неограничивающие примеры сорастворителей содержат гидроксильные группы или другие полярные группы, например, спирты, такие как изопропиловый спирт; гликоли, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, эфир гликоля; глицерин; полиоксиэтиленовые спирты и полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот. Вспомогательные вещества включают в себя, например, поверхностно-активные вещества, такие как соевый лецитин и олеиновая кислота; сложные эфиры сорбита, такие как триолеат сорбита; и поливинилпирролидон.

Кроме того, композиции для обработки тканей могут иметь форму стерильной инъекционной композиции, такой как стерильная инъекционная водная эмульсия или масляная суспензия. Такая эмульсия или суспензия может быть приготовлена в

соответствии с известным уровнем техники при использовании таких приемлемых диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов, которые упоминались выше. Стерильная инъеклируемая композиция также может быть стерильным инъеклируемым раствором или суспензией в нетоксичном подходящем для парентерального введения разбавителе или растворителе, как, например, раствор в 1,2-пропандиоле.

Стерильная инъеклируемая композиция также может быть приготовлена в виде лиофилизированного порошка. Среди приемлемых наполнителей и растворителей, которые могут быть использованы, - вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды могут быть использованы стерильные жирные масла. Для этой цели подходит любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, аналогичным образом для приготовления инъекционных препаратов могут быть использованы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Для получения стабильной водорастворимой дозирочной формы композиции для обработки тканей фармацевтически приемлемая соль соединения, описанного в данном контексте, может быть растворена в водном растворе органической или неорганической кислоты, таком как 0,3 М раствор янтарной кислоты или, более предпочтительно, лимонной кислоты. Если растворимая солевая форма отсутствует, соединение может быть растворено в подходящем сорастворителе или комбинации сорастворителей. Примеры подходящих сорастворителей включают в себя спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 300, полисорбат 80, глицерин и тому подобное, при концентрациях в диапазоне приблизительно от 0 до 60% от общего объема. Согласно одному из вариантов осуществления, активное соединение растворяют в ДМСО (англ. DMSO, dimethylsulphoxide - диметилсульфоксид) и разбавляют водой.

Фармацевтическая композиция также может быть в виде раствора солевой формы активного ингредиента в соответствующем водном наполнителе, таком как вода или изотонический солевой раствор или раствор декстрозы. Также рассмотрены соединения, модифицированные путем замещений или добавлений химических или биохимических фрагментов, делающих их более подходящими для доставки (например, повышающих растворимость, биоактивность, вкусовую привлекательность, снижающих побочные реакции и т.д.), например, при помощи этерификации, гликозилирования, пегилирования (присоединения молекул полиэтиленгликоля - ПЭГ) и т.д.

Согласно одному из вариантов осуществления, соединения, описанные здесь, могут быть приготовлены для перорального применения в виде композиции на основе жиров, подходящей для слаборастворимых соединений. Композиции на основе жиров могут, как правило, улучшать биодоступность при пероральном введении таких соединений.

Согласно некоторым примерам осуществления, CSA включает в себя мультимер (например, димер, тример, тетрамер или полимер более высокого порядка). Согласно некоторым примерам осуществления, CSA может быть введен в фармацевтические композиции или рецептуры. Такие композиции/рецептуры используют для применения пациенту *in vivo* или *ex vivo* (вне организма). Композиции и рецептуры для обработки тканей включают в себя носители или инертные наполнители для введения пациенту.

Такие рецептуры включают в себя растворители (водные или неводные), растворы (водные или неводные), эмульсии (например, эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле), суспензии, сиропы, эликсиры, среду для дисперсий и суспензий, покрытия, изотонические и ускоряющие или замедляющие абсорбцию агенты, совместимые с фармацевтическим применением или *in vivo* контактом либо доставкой. Водные и

неводные растворители, растворы и суспензии могут включать в себя суспендирующие агенты и загустители. Такие фармацевтически приемлемые носители включают в себя таблетки (с покрытием или без него), капсулы (твердые или мягкие), микрогранулы, порошок, гранулы и кристаллы. В композиции также могут быть введены
 5 дополнительные активные соединения (например, консерванты, антибактериальные, противовирусные и противогрибковые агенты).

В рецептуру могут быть добавлены соразтворители и вспомогательные вещества. Неограничивающие примеры соразтворителей содержат гидроксильные группы или другие полярные группы, например, спирты, такие как изопропиловый спирт; гликоли,
 10 такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, эфир гликоля; глицерин; полиоксиэтиленовые спирты и полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот. Вспомогательные вещества включают в себя, например, поверхностно-активные вещества, такие как соевый лецитин и олеиновая кислота; сложные эфиры сорбита, такие как триолеат сорбита; и поливинилпирролидон.

Кроме того, может быть желательно, чтобы рецептура содержала и другие терапевтически полезные агенты. Например, инертные наполнители или носители могут также включать в себя смачиватели или увлажнители для поддержания необходимого уровня влажности на обрабатываемом участке. Другие варианты включают в себя лекарственные средства, такие как анестетики или антибиотики, обеспечивающие другие
 20 желательные эффекты. И в этом случае все варианты являются неограниченными и оставляются на усмотрение практикующего врача.

Композиция для обработки тканей содержит общее количество активного ингредиента (ингредиентов), достаточное для достижения предполагаемого терапевтического эффекта. Согласно некоторым вариантам осуществления, композиция
 25 для обработки тканей включает в себя CSA в мас./мас. концентрации по меньшей мере 0,001%, 0,01%, 0,1%, 1,0% и/или меньше 80%, 50%, 25%, 15%, 10% или 5% или в пределах диапазона между любыми из предшествующих наименьших и наибольших предельных значений. Согласно некоторым вариантам осуществления, композиция для обработки тканей включает в себя CSA в мас./мас. концентрации приблизительно 0,04%. Согласно
 30 другим вариантам осуществления, композиция для обработки тканей включает в себя CSA в мас./мас. концентрации менее 0,1%. Согласно некоторым вариантам осуществления, композиция для обработки тканей включает в себя CSA в мас./мас. концентрации приблизительно от 0,01 до 2,0%.

Способы и области применения

Способы, описанные в данном контексте, включают в себя выявление пациента с тканевой раной и использование композиции для обработки тканей, включающий в себя CSA, тем самым ускоряя заживления ран. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя (i) обеспечение композиции для обработки тканей, такой как описана выше; (ii) выявление пациента, нуждающегося в ускоренном
 40 заживлении раны ткани; и (iii) приведение в контакт раны ткани с композицией для обработки тканей для ускорения заживления раны.

Согласно некоторым вариантам осуществления, пациентом является животное. Согласно некоторым вариантам осуществления, животное является млекопитающим. Согласно некоторым вариантам осуществления, млекопитающее может быть человеком
 45 или приматом. Млекопитающее включает в себя любое млекопитающее, такое как, в качестве неограничивающего примера, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, козы, лошади, верблюды, буйволы, кошки, собаки, крысы, мыши и люди. Предпочтительно, пациентом является человек, лошадь или собака. Согласно некоторым вариантам

осуществления, пациентом является позвоночное животное. Согласно другим вариантам осуществления, пациентом является не являющееся человеком животное.

Пациент имеет рану ткани, нуждающуюся в заживлении и/или ускоренном заживлении. Кроме случаев, когда указано, термин "рана" использован в данном контексте в его
 5 обычном смысле, охватывающем все типы ран и повреждений. Термин "рана" включает в себя ожоги, язвы, разрывы, разрезы и т.д. "Рана" и "повреждение" в данном контексте могут быть использованы взаимозаменяемо, и если контекст особым образом не указывает иное, никакого различия не предполагается. Повреждения/раны могут быть острыми или хроническими. Раны могут быть полнослойными, то есть проникающими
 10 через все слои кожи, или неполнослойными, то есть проникающими менее чем через все слои кожи. Примеры острых ран включают, не ограничиваясь перечнем, послеоперационные раны (то есть разрезы), проникающие раны, отрывные повреждения, повреждения раздавливанием, резаные раны, ожоги, разрывы и раны от укусов. Примеры хронических ран включают, не ограничиваясь перечнем, язвы, такие как
 15 артериальные язвы, венозные язвы, пролежневые язвы и диабетические язвы. Разумеется, острые раны могут стать хроническими ранами.

Согласно некоторым вариантам осуществления, рана ткани может быть пуповиной новорожденного (то есть новорожденный с пупочным сепсисом).

Композиция для обработки тканей может быть применена к открытой ране или к
 20 закрытой ране. Согласно некоторым вариантам осуществления, композицию используют для открытой раны в течение периода времени, достаточного для закрытия раны. Композиция может быть использована по меньшей мере один или два раза в день по меньшей мере 2, 4, 8 или 16 раз и/или в течение по меньшей мере 2, 4, 8 или 16 дней.

Композиции, описанные в данном контексте, могут быть использованы для любой
 25 раны, в любом месте, где необходимо ускорить заживление раны. Композиции могут также использоваться для уменьшения рубцевания после закрытия и/или заживления раны. Композиции могут использоваться в любой форме наполнителя или разбавителя, включающей, помимо прочего, жидкости, гели, лосьоны, кремы, пасты и мази. Используемые средства будут зависеть от формы композиции: например, жидкости
 30 могут распыляться или наливаться; гели, лосьоны, кремы, пасты, и мази могут втираться или растираться при массаже. Такие и другие формы и/или носители/инертные наполнители для доставки композиции описаны в публикациях, таких как справочник по фармацевтическим наукам Ремингтона (Remington's Pharmaceutical Science) и других аналогичных публикациях.

35 Формы доставки могут быть гомогенными, например, формами, в которых композиция находится в растворе, или гетерогенными, например, формами, в которых композиция содержится внутри липосом или микросфер. Формы могут продуцировать быстрый эффект и могут альтернативно или дополнительно продуцировать длительное воздействие. Например, липосомы или микросферы или другие аналогичные средства,
 40 обеспечивающие замедленное высвобождение композиции, могут быть использованы для продления срока, в течение которого композиция воздействует на повреждение; неинкапсулированные композиции могут также использоваться для непосредственного воздействия.

Формы доставки могут также иметь форму устройств, позволяющих доставлять
 45 композицию к повреждению в течение требуемого периода времени. Устройства включают, не ограничиваясь перечнем, поддерживающие повязки, хирургические повязки, марлю, липкий пластырь, хирургические скобки, зажимы, кровоостанавливающие средства, внутриматочные устройства, нити для сшивания

раны, троакары, катетеры, трубки, коллагеновые губки и имплантаты. Имплантаты включают, не ограничиваясь перечнем, пилюли, драже, стержни, облатки, диски и таблетки.

Устройства в соответствии с описанием могут быть изготовлены с помощью известных способов и могут включать в себя или быть изготовленными из полимерного материала. В некоторых случаях полимерный материал будет абсорбируемым материалом, в некоторых случаях - неабсорбируемым материалом или в других случаях - рассасывающимся материалом. Устройства могут включать в себя абсорбируемые, неабсорбируемые, рассасывающиеся материалы и их комбинации.

Абсорбируемые материалы могут быть синтетическими материалами и несинтетическими материалами. Абсорбируемые синтетические материалы включают, не ограничиваясь перечнем, целлюлозные полимеры, полимеры гликолевой кислоты, метакрилатные полимеры, этиленвинилацетатные полимеры, сополимеры этиленвинилового спирта, поликапролактама, полиацетат, сополимеры лактида и гликолида, полидиоксанон, полиглактина, полиглекапрон, полигликонат, полиглюконат и их комбинации. Абсорбируемые несинтетические материалы включают, не ограничиваясь перечнем, кетгут, мембрану Cargile, широкую фасцию, желатин, коллаген и их комбинации.

Неабсорбируемые синтетические материалы включают, не ограничиваясь перечнем, нейлоны, вязкозные волокна, сложные полиэферы, полиолефины и их комбинации. Неабсорбируемые несинтетические материалы включают, не ограничиваясь перечнем, шелк, кожный шелк, хлопок, лен и их комбинации.

Также предусмотрены комбинации указанных выше устройства и носителей/инертных наполнителей. Например, CSA гель или мазь могут быть импрегнированы в перевязочный материал или раневое покрытие для доставки CSA в требуемое место. Согласно другому примеру, имплантируемое абсорбируемое устройство может быть заправлено раствором CSA и высвобождать раствор из устройства по мере необходимости в течение некоторого времени.

При осуществлении на практике настоящих способов может потребоваться обеспечить другие условия. Например, может быть необходимо, чтобы целевая область повреждения была надлежащим образом насыщена кислородом; как правило, достаточно присутствия атмосферного кислорода. Также может быть необходимо поддерживать требуемый уровень влажности и определенную температуру; согласно некоторым вариантам осуществления, желательна теплая влажная среда. Хотя и не требуется, но также может быть желательно создавать и поддерживать стерильную среду.

Согласно некоторым вариантам осуществления, композиция может быть включена в покрытие медицинского устройства

Среднему специалисту в данной области, к которой относятся эти примеры осуществления, будет понятно, что композиции могут вводиться различными способами. Например, введение может означать простое нанесение композиции непосредственно на рану. Согласно некоторым примерам осуществления, введение может быть энтеральным, парэнтеральным или местным. Другие примеры способов введения для контакта или доставки *in vivo*, для которых соединения необязательно могут быть приготовлены, включают в себя ингаляцию, респирацию, интубацию, внутрилегочную инстилляцию, пероральное введение (буккальное (защечное), сублингвальное (подъязычное), мукозальное), внутрилегочное введение, ректальное, вагинальное, внутриматочное, внутрикожное, местное, кожное, парэнтеральное введение (например,

подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутрикожное, интраокулярное (внутриглазное), интратрахеальное и эпидуральное), интраназальное, интратекальное (подоболочечное), внутрисуставное, внутриполостное, трансдермальное (чрескожное), ионофоретическое, офтальмологическое, оптическое (например, роговичное),
 5 внутривисцеральное, внутриорганный, внутрилимфатический.

Дозировка

Соединения (например, CSA), включая фармацевтические композиции, для удобства введения и постоянства дозирования могут быть упакованы в единичные лекарственные формы. "Единичная лекарственная форма" при использовании в данном контексте
 10 относится к физически дискретной единице, подходящей для использования в качестве единичных доз для субъекта, подлежащего лечению; каждая единица содержит заданное количество соединения необязательно вместе с фармацевтическим разбавителем (вспомогательным веществом, разбавителем, наполнителем или заполняющим агентом), которое при введении в одной или нескольких дозах рассчитано на получение требуемого
 15 эффекта (например, профилактического или терапевтического эффекта или действия). Единичные лекарственные формы могут содержать суточную дозу или единичную дозу, суточную часть дозы или соответствующую фракцию вышеуказанного вводимого соединения (например, CSA). Единичные лекарственные формы могут включать в себя, например, капсулы, таблетки, крахмальные капсулы, таблетки для рассасывания,
 20 таблетки, ампулы и флаконы, которые могут содержать композицию в сублимизованном или лиофилизированном состоянии; стерильный жидкий разбавитель, например, может быть добавлен перед введением или доставкой *in vivo*. Единичные лекарственные формы дополнительно включают в себя, например, ампулы и флаконы с жидкой композицией, помещенной в них. Единичные лекарственные формы также включают в себя соединения
 25 для трансдермального (чрескожного) введения, такие как "пластыри", которые приводят в контакт с эпидермисом пациента в течение продолжительного или краткого периода времени. Индивидуальные единичные лекарственные формы могут быть заключены в многодозные наборы или контейнеры. Фармацевтические композиции могут быть упакованы в виде единичной дозированной лекарственной формы или лекарственной
 30 формы, составленной множественными структурно обособленными оформленными единицами, для удобства введения и постоянства дозирования.

Соединения (например, CSA) могут вводиться в соответствии со способами с любой частотой одной одноразовой дозой или многократной дозой, например, один, два, три, четыре, пять или более раз в час, в сутки, в неделю, в месяц или в год, либо в течение
 35 приблизительно от 1 до 10 дней, недель, месяцев или до тех пор, пока это необходимо в конкретном случае. Примерами частоты обычно являются 1-7 раз, 1-5 раз, 1-3 раза, 2 раза или один раз в сутки, в неделю или в месяц. Определение времени контакта, введения *ex vivo* или *in vivo* доставки могут быть определены в зависимости от подлежащих лечению инфицированности, патогенеза, симптомов, патологии или
 40 вредного побочного эффекта. Например, количество может вводиться пациенту по существу одновременно с или в течение приблизительно 1-60 минут или часов наступления симптома или вредного побочного действия, патогенеза или вакцинации.

Дозы могут варьироваться в зависимости от того, является ли обработка терапевтической или профилактической, в зависимости от появления, развития, тяжести,
 45 частоты, продолжительности, вероятности или восприимчивости симптома, типа патогенеза, на который направлено лечение, требуемого клинического результата, предшествующего, одновременного или последующего лечения, общего состояния здоровья, возраста, пола или расы пациента, биодоступности, возможных вредных

системных, регионарных или локальных побочных эффектов, наличия у пациента других заболеваний или расстройств и от других факторов, очевидных для специалистов в данной области (например, истории заболевания или семейного анамнеза). Размер дозы, частота или длительность могут быть увеличены или уменьшены в зависимости от желаемого клинического исхода, статуса инфекции, симптома или патологии, любых вредных побочных действий лечения или терапии. Специалисту в данной области будут очевидны факторы, которые могут повлиять на дозировку, частоту или время, требующиеся для получения количества, достаточного или эффективного для обеспечения профилактического или терапевтического эффекта или действия.

В случаях, когда дозировки соединений для животного и/или человека установлены для по меньшей мере некоторого состояния, могут использоваться эти же дозировки либо дозировки в диапазоне приблизительно от 0,1% до 500%, более предпочтительно, приблизительно от 25 до 250% от установленной дозировки для животного и/или человека. Если дозировка для животного и/или человека не установлена, как это будет в случае вновь открытых фармацевтических композиций, приемлемая дозировка для животного и/или человека может быть выведена на основании величин ED₅₀ или ID₅₀ либо других соответствующих величин, полученных при исследованиях *in vitro* или *in vivo*, проверенных с помощью исследований токсичности и эффективности у животных.

В случае использования фармацевтически приемлемой соли дозировки могут быть даны в пересчете на свободное основание. Как будет понятно специалисту в данной области, при определенных обстоятельствах может потребоваться вводить соединения, описанные в данном контексте, в количествах, превышающих или даже значительно превышающих упомянутый выше предпочтительный диапазон доз, для осуществления эффективного и интенсивного лечения особенно агрессивных заболеваний или состояний.

На основании предварительных исследований было установлено, что токсичность CSA соединения значительно снижалась при 5 мкМ и меньших дозах. Оптимальная отдельная доза CSA может составлять 10 мкМ или меньше у, на или около раны ткани, однако, чтобы минимизировать токсичность, при необходимости могут использоваться и меньшие количества.

Наборы

Также предложены наборы, содержащие композиции для обработки тканей и инструкции по выполнению этих способов. Описание также представляет наборы, включающие в себя соединения (например, CSA), комбинированные композиции и их фармацевтические композиции/рецептуры, упакованные в подходящий упаковочный материал. Согласно одному из вариантов осуществления, набор включает в себя упаковочный материал, CSA и инструкции. Согласно различным аспектам, инструкции предназначены для применения CSA для улучшения заживления ран у пациента с тканевой раной. Если композиция для обработки тканей подлежит распылению, набор может включать в себя распылительный контейнер.

Термин "упаковочный материал" относится к физической структуре, содержащей в себе один или несколько компонентов набора. Упаковочный материал может сохранять компоненты стерильными и может быть изготовлен из материала, широко используемого для таких целей (как, например, бумага, гофрированное волокно, стекло, пластмасса, фольга, ампулы, флаконы, трубки и т.д.). Набор может содержать множество компонентов, например, два или несколько соединений по отдельности или в сочетании с агентом для заживления ран или средством для лечения или лекарственным препаратом, необязательно стерильных.

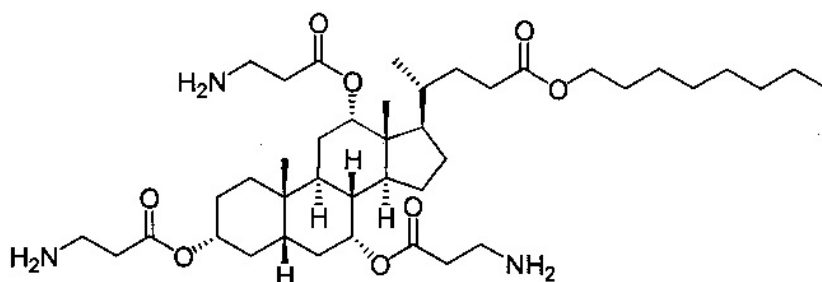
Набор необязательно включает в себя этикетку или вкладыш, содержащий описание

компонентов (тип, количества, дозы и т.д.), инструкции по применению *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo* и любые другие компоненты. Этикетки или вкладыши включают в себя "печатную продукцию", например, бумагу или картон, отдельно или прикрепленную к компоненту, набору или упаковочному материалу (например, коробке) или прикрепленную к ампуле, трубке или флакону, содержащим компонент набора. Этикетки или вкладыши могут дополнительно содержать машиночитаемый носитель, такой как диск (например, гибкая дискета, жесткий диск, ZIP-диск), оптический диск, такой как CD- или DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, магнитная пленка или электрические запоминающие устройства, такие как RAM и ROM или их гибриды, такие как средства магнитного/оптического хранения информации, флэш-средства или карты памяти.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1

Лошадь, страдающую хроническим незаживающим кожным свищем ротовой полости, сначала безуспешно лечили двумя лекарственными средствами предшествующего уровня техники. Первое лечение проводили с помощью распыляемого водного раствора ветерина (Vetericyn) (0,007% гипохлорит) в течение 7 дней. При втором безрезультатном лечении использовали мазь фурацин (Furacin), наносимую на открытую рану и применяемую ежедневно в течение 5 дней, без ощутимого улучшения заживления раны. Рана была успешно вылечена за 7 дней с помощью распыления композиции, содержащей 0,04% CSA в воде на рану однократно каждый день в течение 7 дней. CSA-44 имел следующую структуру



Заккрытие свища и образование здоровой ткани было достигнуто за 7 дней.

Пример 2

У лошади с разодранным правым передним плечом была рана размером приблизительно 4 дюйма на 6 дюймов и глубиной 3 дюйма. Такая рана часто появляется у лошадей, и ее заживление обычно занимает от 3 до 6 месяцев. Как правило, такая рана может привести к существенной потере мышцы в этой области. Рану обрабатывали дважды в день 0,04% раствором CSA-44 в воде. Композицию для обработки тканей наносили путем распыления количества композиции, достаточного для увлажнения всей поверхности раны. Рана закрылась и полностью зажила за 28 дней без какой-либо атрофии мышечной ткани. Такой результат удивляет и является неожиданным для данного местоположения и размера раны с точки зрения обычного периода времени, как правило, требующегося для заживления ран такого типа.

Пример 3

Выезженная племенная кобыла в штате Техас попала в аварию, в результате чего произошел разрыв в области ее левой задней берцовой кости. Рана имела длину 3 дюйма и ширину 2 дюйма. Разрыв шел вплоть до берцовой кости, обнажая надкостницу. Эту рану также обрабатывали 0,04% раствором CSA-44 в воде дважды в сутки. Никакую повязку не использовали (то есть иммобилизация отсутствовала). Рана закрылась за 11 дней с нормальным ростом волос за 30 дней. Такой тип раны обычно потребовал

бы применения интенсивных повязок в течение 3 месяцев с возможным проведением других процедур, которые могут потребоваться из-за чрезмерной грануляционной ткани, которая обычно развивается.

Пример 4

5 Лошадь с крайне неблагоприятным случаем ссадин была успешно излечена с помощью CSA. Ссадины являются источником грибковых инфекций нижних конечностей лошадей. Такая инфекция обычно приводит не только к грибковым заболеваниям, но также вызывает и вторичную бактериальную инфекцию. В этом случае у лошади развивается тяжело протекающее и вызывающее слабость образование грануляционной
10 ткани на заплюсне, приводящее к ограничению подвижности из-за растрескивания и кровоточивости. Перед обработкой CSA рану безуспешно лечили с помощью перорального противогрибкового антибиотика (Наксел (Naxcel)) и (Ветеринцин (Veterycin)). Хроническая инфекция сохранялась в течение двух лет, несмотря на многократные попытки лечения с помощью антибактериального препарата. В связи
15 с тяжелым состоянием раны лошадь была признана безнадежной и предназначалась на убой. Однако рана была успешно вылечена с помощью 0,04% раствора CSA-44 в воде, разбрызгиваемого дважды в сутки в течение четырех недель. Нормальный рост волос и ткани наблюдался через 4 недели.

Пример 5

20 Выставочная кобыла заразилась не поддающейся лечению грибковой инфекцией кожи. Это заболевание обычно называют «летней чесоткой». 0,04% раствор CSA-44 в воде использовали дважды в сутки в течение 3 недель и в результате получали полное восстановление роста нормальной кожи и волос. Стандартные периоды времени лечения этой проблемы обычно составляют от 3 до 4 месяцев.

Пример 6

25 Генетически страдающих диабетом 8-недельных самок мышей (db/db, BKS. Cg-m +/- Lep^{rdb}/J) и гетерозиготных не страдающих диабетом однопаметных животных (db/-) закупали в лаборатории The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Me.). Вид и возраст мыши выбирали, учитывая что такие мутантные мыши обнаруживают серьезные диабетические
30 заболевания с обострением гипергликемии в возрасте от 8 до 12 недель. Кроме того, им замедляли заживление ран с помощью герметичных повязок. Мыши должны были прибыть в возрасте 7 недель, чтобы уменьшить вероятность эффекта стресса от путешествия, как фактора, искажающего результаты эксперимента. Мышей размещали по отдельности в медицинском центре Министерства по делам ветеранов (Veteran's
35 Affairs Medical Center) - Центре изучения животных, Сан-Франциско (San Francisco Animal Research Facility), содержали при 12-часовом цикле чередования света и темноты и позволяли свободный доступ к пище и воде. Мышей анестезировали с помощью внутрибрюшинной инъекции разбавленного сиропа хлоральгидрата (7½ г/5 мл). Приблизительно 0,2 и 0,1 мл раствора, содержащего 5 мл сиропа, разбавленного 7 мл
40 ddH₂O (дистиллированной деминерализованной воды) давали каждой db/db и db/- мышши, соответственно. Спинную кожу каждой мыши выбривали и очищали с помощью тампонов, пропитанных спиртом. Мыши согревались во время анестезии и операции, будучи собранными вместе до тех пор, пока не приходили в сознание. На дорсальной поверхности мышей подготавливали две раны для полнослойной 6 мм пункционной
45 биопсии (Acuderm, Inc., Ft. Lauderdale, FL. (Форт-Лодердейл, Флорида)). Раны располагались друг от друга на расстоянии приблизительно 1-2 см. На выбранных участках отсутствовали волосяные фолликулы в фазе анагена. На рану помещали кусочек пленки, пропитанной CSA, диаметром приблизительно 6 мм. Эта пленка

располагалась рядом, касаясь краев раны. На края каждой раны наносили мастизол (Mastisol), который затем накрывали полупроницаемой повязкой тегадерм (Tegaderm) размером 1×1 см. Чтобы проанализировать влияние пленки, пропитанной CSA, цифровые снимки раны, содержащие измерительную разметку, делали в нулевой день и затем через каждые четыре дня до полного закрытия раны. До 15 послеоперационного дня, если повязка с тегадермом (Tegaderm) и/или пропитанная пленка спадали, их быстро заменяли на новую повязку и/или пленку. После 15 послеоперационного дня повязки с тегадермом (Tegaderm) снимали, и раны оставляли закрываться за счет стягивания. В последующие дни корки аккуратно удаляли с непокрытых ран, поскольку они уменьшали закрытия раны и искажали оценку закрытия раны. Все раны сравнивали с их первоначальным размером, используя программу ImageJ (Rasband WS, NIH, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>, 1997-2006).

Пример 7

Для определения роли синтетических церагенинов (Ceragenins) CSA-13, 44 и 90 при заживлении ран с помощью мезенхимальных стволовых клеток (англ. mesenchymal stem cells, MSC) были выбраны помеченные панели мРНК (англ. mRNA, messenger RNA - матричная РНК) из SABiosciences и первичные клетки из компании Lonza. Клетки закупали в Lonza.com и использовали свежими для каждого опыта, используя рекомендуемые среду и условия культивирования. После обработки мРНК выделяли с помощью мини-набора Qiagen RNeasy Mini Kit® и определяли количественное значение с помощью NanoDrop 2000®, используя УФ при длине волны 260 нм и соотношении 260/280 для чистоты. кДНК (англ. cDNA, complementary DNA - комплементарная ДНК) готовили с помощью набора First Strand Kit® из SABiosciences и обрабатывали для ПЦР (англ. PCR, polymerase chain reaction - полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени, используя набор из той же компании для выбранного анализа хода заживления ран. Результаты количественной ПЦР загружали на сайт SABiosciences и в веб-сайт Ingenuity.com для анализа и картирования пути. Использовали аналитические планшеты для изучения заживления ран фирмы SABiosciences (Cat# PAHS-121) и планшеты для изучения врожденного/приобретенного иммунного отклика (PAHS-052). Эти анализы являются полностью валидированными при использовании их в соответствии с рекомендациями. В 1 день первичные MSC человека высевали по 200000 клеток/лунку, используя 6-луночные планшеты с 3 мл рекомендуемой среды-hMSC базальной среды + BulletKit (50 мл ростовой добавки (англ. Growth Supplement), 10 мл L-глутамин и 0,5 мл гентамицина сульфата амфотерцина В (англ. Gentamicin Sulfate Amphotercin-B) в течение 24 часов. Использовали только ранние пассажи клеток и не использовали клетки из замороженного хранения. На 2 день клетки обрабатывали соединениями, растворенными в ДМСО, разбавленном в соотношении 1:1000 или больше во избежание влияния растворителя. Конечная концентрация пробы для CSA-13 составляла 5,0 мкМ. Обработка продолжалась 8 часов, после чего выделяли РНК (англ. RNA) с помощью мини-набора QIAGEN RNeasy Mini Kit® (74104). РНК измеряли при длине волны 260/280 нм с помощью NanoDrop 2000® и приводили к 2,4 нг/лунку, препарат кДНК готовили с помощью набора QIAGEN First Strand kit 330401. Количественную ПЦР выполняли как абсолютный количественный анализ, при этом пороговую величину устанавливали на 0,1 единиц. Дендритные клетки высевали по 500000 клеток/лунку, используя 24-луночный планшет с 500 мкл готовой питательной среды Lonza LGM-3 с соединением и без него. Обработка продолжалась 8 часов с последующим выделением РНК с помощью QIAGEN RNeasy Mini Kit® (74104). РНК измеряли при длине волны 260/280 нм с помощью NanoDrop2000® и приводили к 2,4 нг/лунку, препарат кДНК готовили,

используя набор QIAGEN First Strand kit 330401. Количественную ПЦР выполняли как абсолютный количественный анализ, при этом пороговую величину устанавливали на 0,1 единиц. Во время изучения заживления ран была обнаружена сильная положительная регуляция факторов роста, таких как HB-EGF, и факторов миграции клеток, таких как MMP1 и CXCL2, указывая на явный потенциал CSA в качестве модулятора заживления ран. Дополнительные данные экспрессии гена представлены в Таблицах 1-3 для CSA-13, 44 и 90, соответственно.

Таблица 1

Результаты экспрессии гена для CSA-13

Символ гена	Кратность регуляции
CCL7	1,6632
CXCL1	1,6181
CXCL2	4,873
CXCL5	2,0582
F13A1	2,0916
FGF10	3,8659
HBEGF	3,255
IL2	1,865
IL6	3,1692
ITGA2	3,5659
MMP1	4,4172
PLAU	1,7849
PLAUR	1,6286
PTGS2	3,3333
VEGFA	1,7274
VTN	2,0612
ANGPT1	-2,0046
CSF2	-2,4867
F3	-3,3945
FGF2	-1,633
IL10	-1,6166
IL4	-1,9944
ITGB3	-1,5243
PLAT	-2,1487

Таблица 2

Результаты экспрессии гена для CSA-44

Символ гена	Кратность регуляции
CCL7	2,1961
COL1A2	1,5483
COL3A1	1,7385
CTSK	1,6388
CTSL2	1,7924
CXCL2	14,3964
EGFR	1,5364
F13A1	2,0963
FGF10	2,2811
FGF7	4,84
HBEGF	3,5463
HGF	3,1098
IGF1	1,6877
IL2	2,1928
IL6	4,0387
ITGA2	16,0648
ITGB6	1,6323
MMP1	68,9688
MMP9	1,5543
PLAU	1,6131
PLAUR	2,5454
PTGS2	48,6907
TIMP1	1,6126
VEGFA	4,6052
ACTA2	-1,9377
ANGPT1	-2,0857
CCL2	-3,1925
CDH1	-2,7158
COL4A3	-2,4845
CSF2	-1,8551
CTGF	-24,5295
FGF2	-1,6016

	IL10	-2,0128
	ITGB3	-1,5802
5	PLAT	-1,754
	SERPINE1	-2,9618
	TGFBR3	-2,0462
	WISP1	-1,9722
10	ACTB	-1,7981

15

20

25

30

35

40

45

Таблица 3

Результаты экспрессии гена для CSA-90

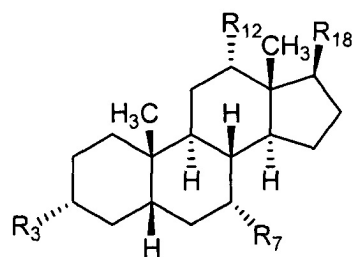
Символ гена	Кратность регуляции
CCL7	2,2874
CTSK	1,5366
CTSL2	1,6306
CXCL1	3,1083
CXCL2	36,5878
EGFR	1,6212
F13A1	2,1032
FGF10	1,9842
FGF7	5,1689
HBEGF	3,5988
HGF	2,3334
IFNG	1,839
IGF1	2,2724
IL2	1,8522
IL6	7,2299
ITGA2	14,3637
ITGB6	1,9381
MMP1	45,3753
MMP9	2,5652
PLAUR	1,9924
PTGS2	66,6189
TIMP1	1,8212
VEGFA	3,3257
ACTA2	-2,5014
ANGPT1	-1,915
CCL2	-1,5793
COL4A3	-1,6195
CTGF	-15,7171
IL10	-1,7382
ITGA3	-1,5127
ITGB3	-1,538
PLAT	-2,14

SERPINE1	-3,7307
TGFBR3	-1,5938
WISP1	-2,3543
ACTB	-2,0745

Кроме того, хотя изложенное выше достаточно подробно описано для наглядности и примеры приведены для ясности и понимания, специалисту в данной области будет понятно, что многочисленные и различные изменения могут быть сделаны без отклонения от сущности данного описания. Таким образом, следует ясно понимать, что формы, описанные в данном контексте, являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения объема настоящего описания, а скорее для того, чтобы также охватывать все модификации и альтернативные варианты, входящие в объем и сущность изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Применение катионного стероидного антимикробного (CSA) соединения, имеющего формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли, для ускорения заживления раны ткани:

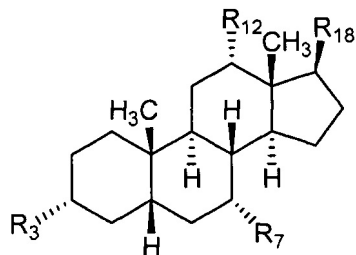


(Ia)

где R_3 , R_7 и R_{12} независимо представляют собой незамещенный (C_1 - C_5)-аминоалкилокси или незамещенный (C_1 - C_5)-аминоалкилкарбоксил;

R_{18} является незамещенным (C_1 - C_{16})-алкиламино-(C_1 - C_5)-алкилом, незамещенным ди(C_1 - C_5 алкил)амино-(C_1 - C_5)-алкилом, C_6 -алкоксикарбонил- C_4 -алкилом, C_8 -алкоксикарбонил- C_4 -алкилом, незамещенным (C_1 - C_{16})-алкилкарбокси-(C_1 - C_5)-алкилом или незамещенным C -карбокси- C_4 -алкилом.

2. Применение катионного стероидного антимикробного (CSA) соединения, имеющего формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли, для производства медикамента для ускорения заживления раны ткани:



(Ia)

где R_3 , R_7 и R_{12} независимо представляют собой незамещенный (C_1 - C_5)-аминоалкилокси или незамещенный (C_1 - C_5)-аминоалкилкарбоксил,

R₁₈ является незамещенным (C₁-C₁₆)-алкиламино-(C₁-C₅)-алкилом, незамещенным ди(C₁-C₅алкил)амино-(C₁-C₅)-алкилом, C₆-алкоксикарбонил-C₄-алкилом, C₈-алкоксикарбонил-C₄-алкилом, незамещенным (C₁-C₁₆)-алкилкарбоксо-(C₁-C₅)-алкилом или незамещенным C-карбоксо-C₄-алкилом.

3. Применение по п. 1 или 2, где рана ткани является открытой раной.

4. Применение по п. 1 или 2, где рана ткани является закрытой раной.

5. Применение по п. 1 или 2, где рана ткани является разрывом ткани или местом разреза.

6. Применение по п. 1 или 2, где CSA соединение или медикамент приготовлены для нанесения на рану ткани путем меньшей мере четырех отдельных нанесений и/или в течение по меньшей мере 4 дней.

7. Применение по п. 1 или 2, где CSA соединение или медикамент приготовлены для нанесения на рану ткани путем распыления.

8. Применение по п. 1 или 2, где CSA соединение или медикамент приготовлены для введения из фармацевтически приемлемого устройства, выбранного из группы, состоящей из поддерживающих повязок, хирургических повязок, марли, липкого пластыря, хирургических скобок, зажимов, кровоостанавливающих средств, внутриматочных устройств, нитей для сшивания раны, троакаров, катетеров, трубок и имплантатов.

9. Применение по п. 1 или 2, где CSA соединение или медикамент приготовлены для применения по отношению к ране ткани позвоночного животного.

10. Применение по п. 1 или 2, где CSA соединение или медикамент приготовлены для нанесения на рану ткани млекопитающего.

11. Применение по п. 1 или 2, где CSA соединение или медикамент приготовлены для нанесения на рану ткани млекопитающего, не являющегося человеком.

12. Применение по п. 1 или 2, где CSA соединение или медикамент приготовлены для нанесения на рану ткани человека, лошади или собаки.

13. Применение по п. 1 или 2, где CSA соединение или медикамент приготовлены для нанесения на рану ткани новорожденного, а рана ткани представляет собой пуповину новорожденного.

14. Применение по п. 1 или 2, где CSA соединение или медикамент приготовлены для ветеринарного применения.

15. Применение по п. 1 или 2, где рана ткани не является ожогом.

16. Применение по п. 1 или 2, где рана ткани вызвана хронической инфекцией.

17. Применение по п. 2, где медикамент включает в себя CSA соединение или его фармацевтически приемлемую соль с концентрацией в диапазоне от 0,01 до 5 мас. %.

18. Применение по п. 2, где медикамент включает в себя CSA соединение или его фармацевтически приемлемую соль с концентрацией в диапазоне приблизительно от 0,01 до 2,0 мас. %.

19. Применение по п. 2, где медикамент включает в себя CSA соединение или его фармацевтически приемлемую соль с концентрацией приблизительно 0,04 мас. %.

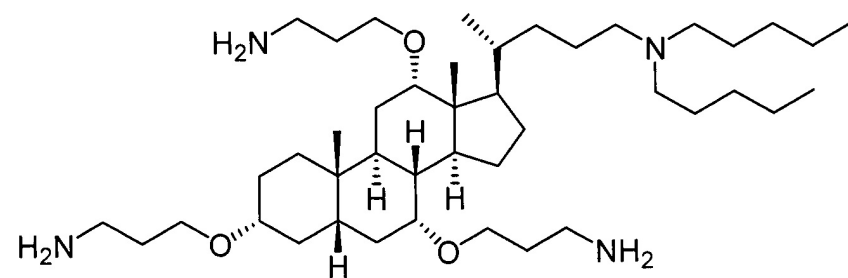
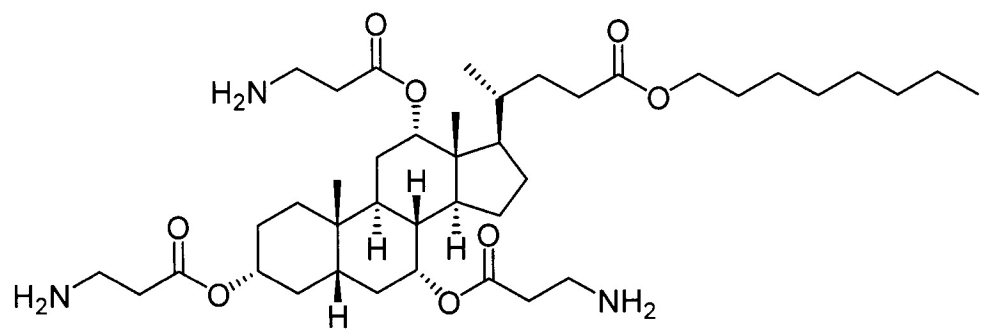
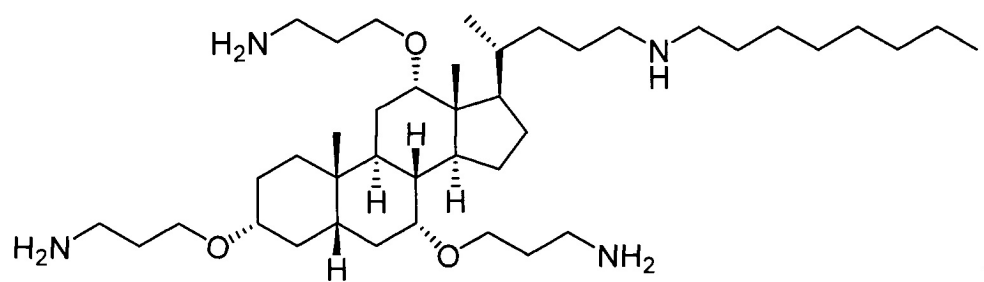
20. Применение по п. 1 или 2, где по меньшей мере 2 или 3 из R₃, R₇, R₁₂ и R₁₈ включают в себя катионные группы, прикрепленные к стероидной группе через посредство гидролизуемых сложноэфирных связей.

21. Применение по п. 1 или 2, где CSA выбран из группы, состоящей из:



45

45



или их фармацевтически приемлемых солей.