



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112016030541-8 B1**



**(22) Data do Depósito:** 26/06/2015

**(45) Data de Concessão:** 20/12/2022

---

**(54) Título:** USO DE UM ESTERÓIDE ANTIMICROBIANO CATIÔNICO (CSA) PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO FÚNGICA

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/56; A61K 39/42; A61P 31/10.

**(30) Prioridade Unionista:** 25/06/2015 US 14/750,928; 26/06/2014 US 62/017,788.

**(73) Titular(es):** BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY.

**(72) Inventor(es):** CARL A. GENBERG; CHAD S. BEUS; PAUL B. SAVAGE.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2015038029 de 26/06/2015

**(87) Publicação PCT:** WO 2015/200815 de 30/12/2015

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 26/12/2016

**(57) Resumo:** USO DE UM ESTERÓIDE ANTIMICROBIANO CATIÔNICO (CSA) PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO FÚNGICA. A presente invenção apresenta métodos para o tratamento de infecções fúngicas em um paciente, que compreendem identificar um paciente em necessidade de tratamento e administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um antimicrobiano esteroide cationico (CSA), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Kits compreendendo estas composições e instruções sobre tais métodos também são contemplados.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE UM ESTERÓIDE ANTIMICROBIANO CATIÔNICO (CSA) PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO FÚNGICA"**.

ANTECEDENTES

Campo

[0001] Antimicrobianos catiônicos esteroidais ("CSAs") e suas formulações para o tratamento de certas doenças e sintomas, como, infecções fúngicas.

Descrição da técnica relacionada

[0002] A incidência de infecções fúngicas tem aumentado acentuadamente ao longo das últimas décadas. Muitos desses fungos desenvolveram resistência aos agentes antifúngicos de primeira linha como azóis e polienos, impedindo o tratamento e/ou a prevenção adequada de doenças. O aumento nas infecções fúngicas e a resistência às terapias tradicionais é uma ameaça significativa à saúde pública em todo o mundo. Essas infecções estão se tornando mais comuns, em parte, devido a um aumento de pessoas suscetíveis a tais infecções. Esta subpopulação inclui os imunodeprimidos: indivíduos submetidos à quimioterapia, aqueles que recebem fármacos imunossupressores após transplantes e aqueles imunodeprimidos devido a doenças, como AIDS ou malignidades.

[0003] Consequentemente, tanto o espectro limitado de fármacos fungicidas atualmente em uso clínico, quanto a emergência de fungos resistentes torna necessário o desenvolvimento de novos fármacos fungicidas eficazes com efeitos colaterais mínimos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0004] A presente invenção apresenta métodos para o tratamento de infecções fúngicas em um paciente, que compreendem identificar um paciente em necessidade de tratamento e administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um antimicrobiano esteroideal catiônico (CSA), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Kits compreendendo estas composições e instruções sobre tais métodos também são contemplados.

[0005] Em algumas modalidades, o método de tratamento de uma infecção fúngica compreende identificar um paciente em necessidade de tratamento, e administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de ao menos um antimicrobiano esteroidal catiônico (CSA), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo. Em algumas modalidades, o paciente não é imunocomprometido. Em algumas modalidades, o paciente é imunocomprometido. Em algumas modalidades, o paciente é infectado com vírus da imunodeficiência humana.

[0006] Em algumas modalidades, a infecção fúngica é causada por um ou mais fungos selecionados do grupo que consiste em *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, o gênero *Microsporum*, o gênero *Trychophyton*, *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *blastomyces*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, gênero *Penicillium*, e gênero *Cladosporium*.

[0007] Em algumas modalidades, a infecção fúngica é resistente a um ou mais agentes antifúngicos selecionados do grupo que consiste em terbinafina, anfotericina B, candicidina, filipina, hamicina, nistatina, rimocidina, bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, isoconazol, cetoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, fluconazol, isavuconazole, itraconazol, psocanazol, ravuconazol, terconazol, voriconazol, abafungina, amorolfina, butenafina, naftifina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ciclopirox, flucitosina, haloproquina, griseofulvina, e tolnaftato.

[0008] Em algumas modalidades, a infecção fúngica é uma infecção de pele. Em algumas modalidades, a infecção de pele é pé de atleta. Em algumas modalidades, a infecção fúngica é causada por um ou mais fungos

selecionados do grupo que consiste em *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum*, ou *Trichophyton mentagrophytes*. Em algumas modalidades, a infecção de pele é micose. Em algumas modalidades, a infecção de pele é micose causada por um ou mais fungos dos gêneros *Microsporum* ou *Trichophyton*. Em algumas modalidades, a infecção de pele é *Tinea cruris* (micose na virilha). Em algumas modalidades, a infecção de pele é causada por um ou mais fungos do grupo que consiste em *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, e *Epidermophyton floccosum*.

[0009] Em algumas modalidades, a infecção fúngica é meningite fúngica. Em algumas modalidades, a infecção fúngica é uma infecção pulmonar. Em algumas modalidades, a infecção pulmonar é pneumonia.

[0010] Em algumas modalidades, o paciente tem uma doença pulmonar crônica. Em algumas modalidades, a doença pulmonar crônica é fibrose cística. Em algumas modalidades, a infecção pulmonar é causada por um ou mais fungos do grupo que consiste em *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *blastomyces*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, e *Coccidioides immitis*. Em algumas modalidades, a infecção é uma infecção ocular.

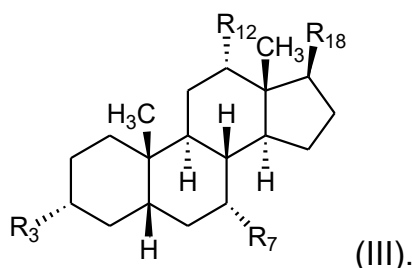
[0011] Em algumas modalidades, a infecção fúngica é micose de unha (por exemplo, afetando uma unha do dedo do pé, do dedo da mão ou uma estrutura análoga em um animal não humano). A micose de unha, ou onicomicose, pode ser causada por dermatófitos, *Candida*, e fungos não dermatófitos. Dermatófitos são os fungos mais comumente responsáveis por onicomicoses nos países ocidentais temperados. Embora a *Candida* e os fungos não dermatófitos estejam mais frequentemente envolvidos nos trópicos e subtropicais com um clima quente e úmido, *Trichophyton rubrum* é o dermatófito mais comum envolvidos na onicomicose. Outros dermatófitos que podem estar envolvidos são *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, e *Trichophyton soudanense*. Um nome

obsoleto que pode ser ainda relatado por laboratórios médicos é *Trichophyton mentagrophytes* para *Trichophyton interdigitale*.

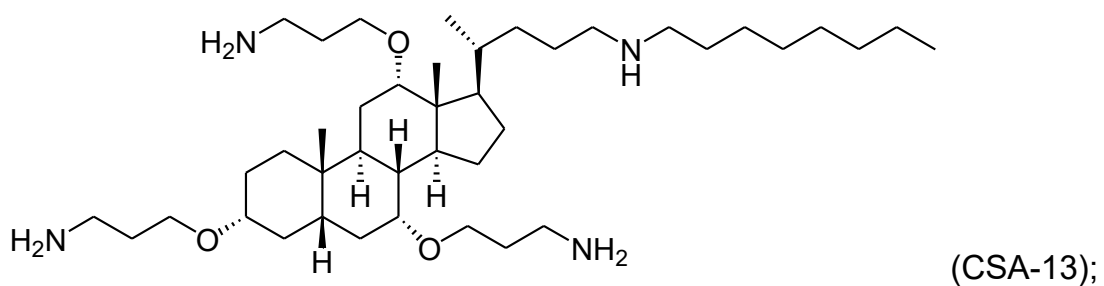
[0012] Outros patógenos causadores incluem *Candida* e fungos não dermatófitos, em particular membros da geração de fungos *Scytalidium* (nome recentemente mudado para *Neoscytalidium*), *Scopulariopsis*, e *Aspergillus*. *Candida spp.* causa principalmente onicomicose da unha em pessoas cujas mãos são frequentemente submersas em água. *Scytalidium* afeta principalmente pessoas nos trópicos embora ele persista depois de a pessoa se mudar para áreas de clima temperado. Outros fungos afetam mais comumente pessoas com mais de 60 anos e sua presença na unha reflete um ligeiro enfraquecimento na capacidade da unha de se defender contra invasão fúngica.

[0013] Em algumas modalidades, a micose de unha pode ser tratada pela aplicação tópica de uma composição sobre a superfície da unha e/ou inserida ou injetada no leito da unha abaixo da unha. A composição tópica pode incluir um veículo líquido ou em gel adequado, um ou mais compostos de CSA, e opcionalmente, outros adjuvantes. De acordo com algumas modalidades, o veículo pode ser um veículo líquido selecionado de modo a penetrar além da superfície da unha e ao menos parcialmente em direção ao leito da unha.

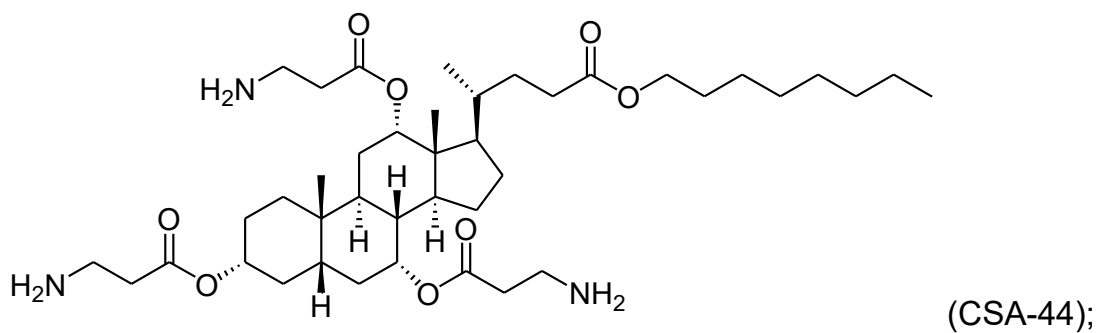
[0014] Em algumas modalidades, o CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir do composto da fórmula (III):



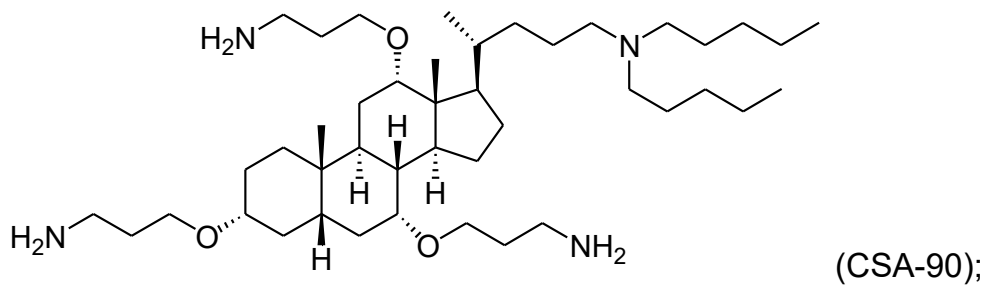
[0015] Em algumas modalidades, o composto de CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, tem uma estrutura de base livre selecionada do grupo que consiste em:



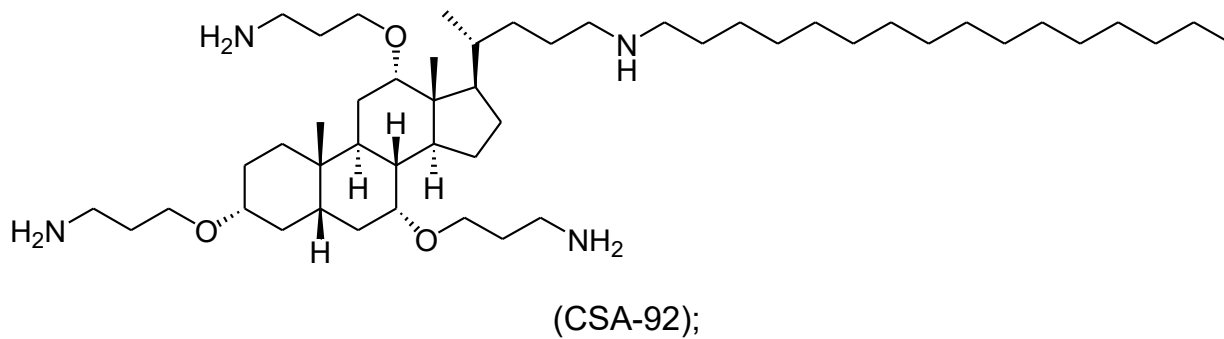
(CSA-13);



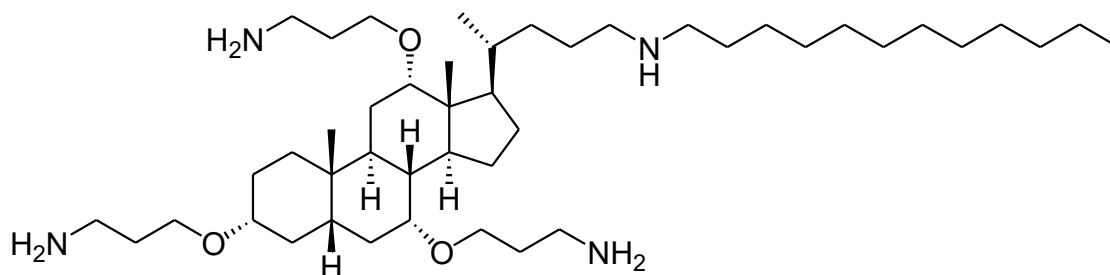
(CSA-44);



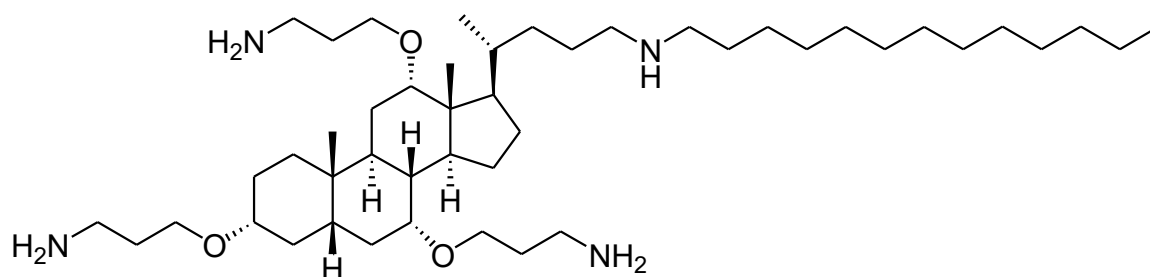
(CSA-90);



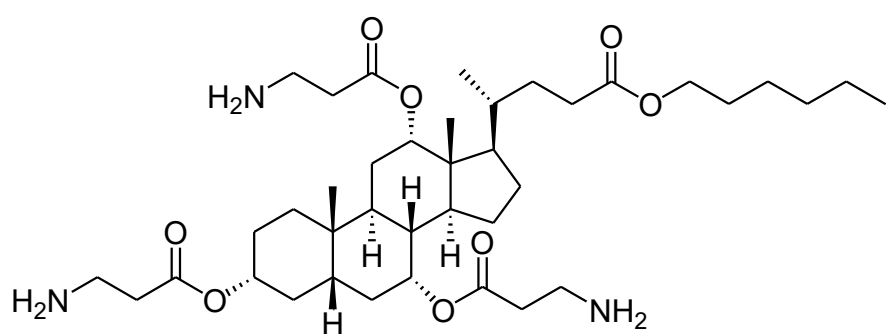
(CSA-92);



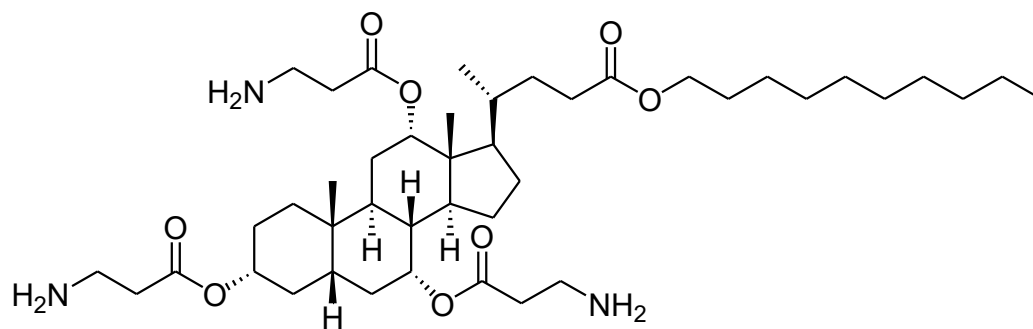
(CSA-131);



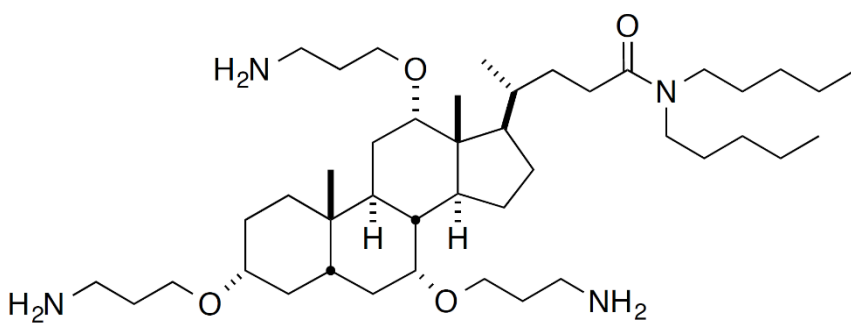
(CSA-138);



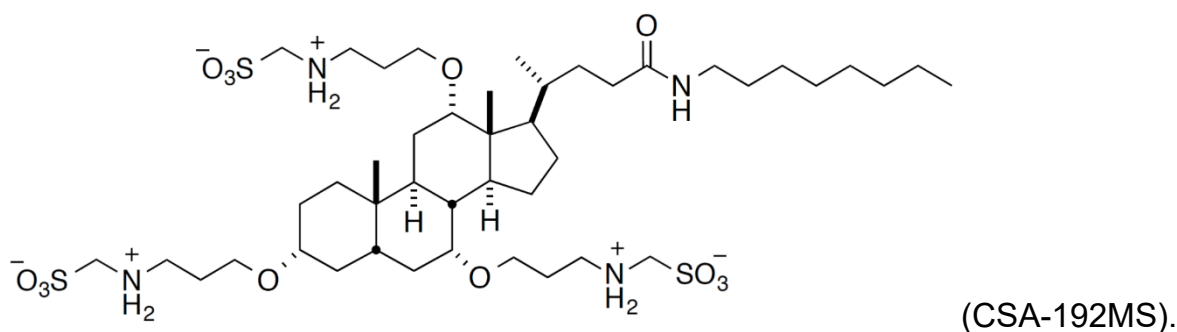
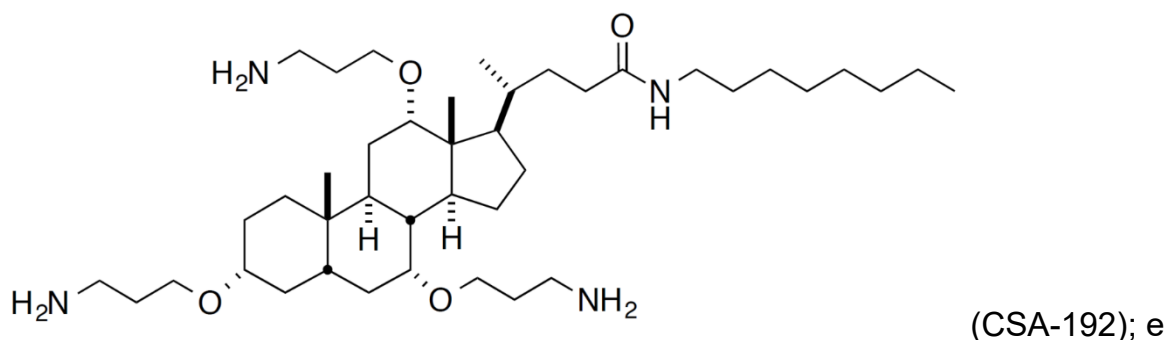
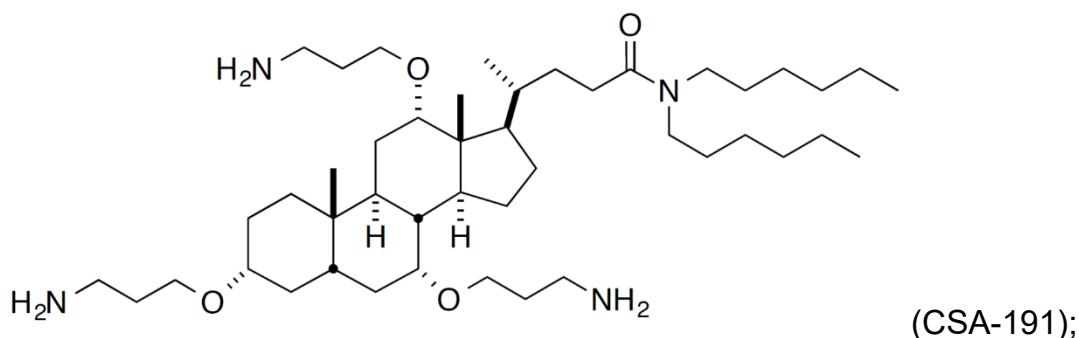
(CSA-142);



(CSA-144);



(CSA-190);



[0016] Em algumas modalidades, o CSA não é CSA-13. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de cloridrato. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de monoclórídrico, um sal de dicloridrato, um sal tricloridrato ou um sal de tetracloridrato. Em algumas modalidades, o CSA é selecionado mediante a medição de um biomarcador ou por submeter uma amostra de um paciente a um dispositivo de diagnóstico complementar no paciente. Em algumas modalidades, o biomarcador é uma resposta celular ao CSA ou o dispositivo de diagnóstico complementar mede uma resposta celular ao CSA. Em algumas modalidades, a resposta celular é uma mudança nos níveis de mRNA associados à infecção



fúngica. Em algumas modalidades, o paciente é um mamífero. Em algumas modalidades, o mamífero é um ser humano. Em algumas modalidades, o ao menos um CSA é administrado com ao menos um agente terapêutico não-CSA.

[0017] Em algumas modalidades, o agente terapêutico não-CSA é selecionado do grupo que consiste em um agente antifúngico, um antibiótico, um agente antiinflamatório não esteroide, um agente antiviral, um agente antirretroviral, um antipirético, um antiemético, um imunomodulador, um agente quimioterápico, um anti-histamínico, um agonista do receptor opioide, um anticolinérgico, e um agonista do adrenorreceptor beta<sub>2</sub>.

[0018] Em algumas modalidades, dois ou mais CSAs são coadministrados. Em algumas modalidades, a administração do CSA é selecionada do grupo que consiste em inalação, injeção intravenosa, injeção subcutânea, injeção intraperitoneal, injeção de depósito, injeção intramuscular, emplastro transdérmico, creme tópico, gotas para os ouvidos e colírio. Em algumas modalidades, um ou mais CSAs são administrados em uma formulação farmacologicamente aceitável.

[0019] Algumas modalidades são kits para o tratamento de uma infecção fúngica, que compreendem (a) um ou mais CSAs, e (b) instruções para a administração de um ou mais CSAs, de modo que a infecção fúngica seja tratada.

[0020] Características e vantagens adicionais serão apresentadas em parte na descrição que se segue, e em parte serão óbvias a partir da descrição, ou podem ser aprendidas na prática das modalidades reveladas na presente invenção. Os objetivos e as vantagens das modalidades aqui reveladas serão realizados e obtidos por meio dos elementos e das combinações indicadas particularmente nas reivindicações em anexo. Deve ser entendido que tanto esse breve sumário quanto a descrição detalhada a seguir são apenas exemplificadoras e explicativas e não restritivas das modalidades reveladas na presente invenção.

## DESCRIÇÃO DETALHADA

### I. Introdução

[0021] A presente invenção apresenta métodos para o tratamento de infecções fúngicas em um paciente, que compreendem identificar um paciente

em necessidade de tratamento e administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de ao menos um antimicrobiano esteroidal catiônico (CSA), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Kits compreendendo estas composições e instruções sobre tais métodos também são contemplados.

[0022] Alguns exemplos não-limitadores de infecções fúngicas que podem ser tratadas como descrito aqui incluem, por exemplo, infecções de pele, pé de atleta, micose, *Tinea cruris* (micose de virilha), meningite fúngica, infecções pulmonares, pneumonia, doença pulmonar crônica, fibrose cística, infecções oculares e micose de unha.

## II. Moléculas e composições de CSA

[0023] As moléculas dos antimicrobianos esteroidais catiônicos (CSA), algumas vezes chamadas de compostos de CSA ou compostos de ceragenina, podem incluir compostos químicos de molécula pequena produzidos sinteticamente que incluem uma cadeia principal de esterol que tem vários grupos carregados (por exemplo, grupos amina e catiônicos) ligados à cadeia principal. A cadeia principal de esterol pode ser usada para orientar os grupos amina e guanidina em uma face ou plano da cadeia principal de esterol. Os CSAs são catiônicos ou anfifílicos, com base nos grupos funcionais ligados à cadeia principal. Eles são parcialmente anfifílicos com uma face hidrofóbica e uma face policatiónica.

[0024] Sem se ater a nenhuma teoria em particular, as moléculas de CSA descritas na presente invenção atuam como agentes antimicrobianos (por exemplo, antibacterianos, antifúngicos e antivirais). Acredita-se, por exemplo, que moléculas antimicrobianas de CSA podem agir como antibacterianos pela ligação à membrana celular de bactérias e outros micróbios, e pela modificação da membrana celular, por exemplo, através da formação de um poro permite o vazamento de íons e materiais citoplasmáticos de importância crítica para a sobrevivência do micróbio, levando à morte dos micróbios afetados. Além disso, moléculas antimicrobianas de CSA podem também agir para sensibilizar bactérias a outros antibióticos. Por exemplo, em concentrações de moléculas antimicrobianas de CSA abaixo da concentração

bacteriostática mínima correspondente, o composto de CSA pode fazer com que as bactérias se tornem mais suscetíveis a outros antibióticos pelo rompimento da membrana celular, como pelo aumento da permeabilidade da membrana. Postula-se que grupos catiônicos carregados podem ser responsáveis por romper a membrana celular bacteriana e conferir propriedades antimicrobianas. As moléculas de CSA podem ter efeitos semelhantes de rompimento da membrana ou do revestimento externo em fungos e em vírus.

[0025] As moléculas de CSA também podem formar complexos com íons metálicos ou outras espécies dissolvidas contidas dentro da água, o que pode melhorar o sabor e/ou reduzir os efeitos nocivos de certos metais ou outros contaminantes na água.

#### A. Definições

[0026] Exceto onde definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados na presente invenção têm o mesmo significado do termo como ele é compreendido comumente pelo versado na técnica à qual essas modalidades pertencem. A terminologia usada na descrição da presente invenção é para descrever modalidades específicas apenas e não se destina a limitar as modalidades. Como usado no relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, as formas singular "um", "uma", "o" e "a" são destinadas a incluir as formas plural, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Todas as publicações, pedidos de patente, patentes, e outras referências mencionadas no presente documento são incorporadas a título de referência em sua totalidade.

[0027] Os termos e frases usados neste pedido, e as variações dos mesmos, especificamente nas reivindicações em anexo, a não ser que sejam indicados expressamente ao contrário, devem ser interpretados como não limitadores em vez de limitadores. Como exemplos do anteriormente mencionado, o termo "incluindo" deve ser interpretado com o significado de "incluindo, sem limitação," "incluindo, mas não se limitando a," ou similares; o

termo "compreendendo" como usado aqui, é sinônimo de "incluindo," "contendo," ou "caracterizado por," e é inclusivo ou não limitado e não exclui elementos ou etapas metodológicas adicionais não mencionadas; o termo "tendo" deve ser interpretado como "tendo ao menos;" o termo "inclui" deve ser interpretado como "inclui mas não está limitado a;" o termo "exemplo" é usado para fornecer os casos exemplificadores do item em discussão, não uma lista exaustiva ou limitada dos mesmos; e o uso de termos como "de preferência," "preferido," "desejado," ou "desejável," e palavras de significado similar não deve ser entendido como implicando que certos elementos são críticos, essenciais, ou mesmo importantes para a estrutura ou função da invenção, mas em vez disso, são meramente destinados a destacar elementos alternativos ou adicionais que podem ou não ser utilizados em uma modalidade específica. Além disso, o termo "que compreende" é para ser interpretado como sinônimo das frases "que tem ao menos" ou "que inclui ao menos". Quando usado no contexto de um processo, o termo "que compreende" significa que o processo inclui ao menos as etapas mencionadas, mas pode incluir etapas adicionais. Quando usado no contexto de um composto, composição ou dispositivo, o termo "que compreende" significa que o composto, a composição ou o dispositivo inclui ao menos as características ou componentes mencionados, mas pode incluir características ou componentes adicionais. De modo semelhante, não se deve entender que em um grupo de itens ligados com a conjunção "e" cada um desses itens esteja presente no grupo, mas deve ser entendido que a conjunção "e" significa "e/ou", a menos que indicado expressamente ao contrário. De modo semelhante, um grupo ligado com a conjunção "ou" não de ser entendido como uma exigência de exclusividade mútua entre aquele grupo, mas deve-se entender como "e/ou", ao menos que seja indicado expressamente ao contrário.

[0028] Exceto onde indicado em contrário, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições de reação, e assim por diante, usados no relatório descritivo e nas reivindicações devem ser entendidos como sendo modificados em todas as instâncias pelo termo "cerca de". Consequentemente, a

menos que indicado em contrário, os parâmetros numéricos apresentados no relatório descrito e nas reivindicações em anexo são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se deseja obter através das presentes modalidades. No mínimo, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina dos equivalentes ao escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico deve ser interpretado considerando-se o número de dígitos significativos e os procedimentos comuns de arredondamento.

[0029] Embora os intervalos numéricos e parâmetros que apresentam o escopo amplo das modalidades sejam aproximações, os valores numéricos apresentados nos exemplos específicos são reportados, tanto quanto possível, com precisão. Qualquer valor numérico, entretanto, contém, inerentemente, certos erros que resultam necessariamente dos desvios padrões encontrados em suas medições de testes respectivas. Cada intervalo numérico neste relatório descritivo e nas reivindicações incluirá cada intervalo numérico mais estreito que está dentro de tal intervalo numérico mais amplo, como se tais intervalos numéricos mais estreitos fossem todos expressamente escritos na presente invenção. Quando um intervalo de valores é fornecido, entende-se que o limite superior e o inferior, e cada valor intermediário entre o limite superior e o inferior do intervalo sejam abrangidos nas modalidades.

[0030] Como aqui usado, quaisquer grupos "R", como, sem limitação R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, e R<sub>18</sub> representam substituintes que podem ser fixados ao átomo indicado. Exceto especificado de outro modo, um grupo R pode ser substituído ou não substituído.

[0031] Um "anel", conforme usado na presente invenção, pode ser heterocíclico ou carbocíclico. O termo "saturado" usado na presente invenção refere-se a um anel que tem cada átomo no anel hidrogenado ou substituído, de modo que a valência de cada átomo é preenchida. O termo "insaturado" usado aqui refere-se a um anel em que a valência de cada átomo do anel pode não ser preenchida com hidrogênio ou outros substituintes. Por exemplo, os átomos de carbono adjacentes no anel fundido podem estar ligados duplamente um ao outro.

A insaturação pode também incluir a deleção de ao menos um dos seguintes pares e o preenchimento completo da valência dos átomos de carbono do anel nessas posições deletadas com uma ligação dupla; como R<sub>5</sub> e R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> e R<sub>10</sub>; e R<sub>13</sub> e R<sub>14</sub>.

[0032] Sempre que um grupo é descrito como sendo um "substituente", esse grupo pode ser substituído com um, dois, três ou mais dos substituintes indicados, que podem ser iguais ou diferentes, cada um substituindo um átomo de hidrogênio. Se nenhum substituinte for indicado, isso significa que o grupo "substituído" indicado pode ser substituído com um ou mais grupos individualmente e independentemente selecionados dentre alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, acilalquila, alcoxilalquila, aminoalquila, aminoácido, arila, heteroarila, heteroalíciclica, aralquila, heteroaralquila, (heteroalíciclico)alquila, hidroxila, hidroxila protegida, alcóxila, arilóxila, acila, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, e I), tiocarbonila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxila, C-carboxila protegida, O-carboxila, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, oxo, silila, sulfenila, sulfinila, sulfonila, haloalquila, haloalcóxila, tri-halometanossulfonila, tri-halometanossulfonamido, um amino, um grupo amino monossubstituído e um grupo amino dissusstituído, R<sup>a</sup>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, R<sup>b</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, R<sup>c</sup>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O-, e seus derivados protegidos. O substituinte pode ser fixado ao grupo em mais de um ponto de fixação. Por exemplo, um grupo arila pode ser substituído com um grupo heteroarila em dois pontos de fixação para formar um sistema de anéis aromáticos fundidos multicíclicos. Bifenila e naftaleno são dois exemplos de um grupo arila que é substituído com um segundo grupo arila.

[0033] Como usado aqui, "C<sub>a</sub>" ou "C<sub>a</sub> a C<sub>b</sub>" em que "a" e "b" são números inteiros, refere-se ao número de átomos de carbono em um grupo alquila, alquenila, ou alquinila, ou o número de átomos de carbono no anel de um grupo cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila ou heteroalíciclica. Isto é, a alquila, alquenila, alquinila anel da cicloalquila, anela da cicloalquenila, anel da cicloalquinila, anel da arila, anel da heteroarila ou anel da heteroalíciclica podem conter de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Dessa

forma, por exemplo, um grupo "alquila C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" refere-se a todos os grupos alquila que têm de 1 a 4 carbonos, isto é, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- e (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Se nenhum "a" e "b" são designados com respeito a um grupo alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila ou heteroalícicila, assume-se o intervalo mais amplo descrito nessas definições.

[0034] Como usado aqui, "alquila" refere-se a uma cadeia carbônica reta ou ramificada que compreende um grupo hidrocarboneto completamente saturado (sem ligações dupla ou tripla). O grupo alquila pode ter 1 a 25 átomos de carbono (sempre que aparece aqui, um intervalo numérico, como "1 a 25" refere-se a cada número inteiro no dado intervalo; por exemplo, "1 a 25 átomos de carbono" significa que o grupo alquila pode consistir em 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc*, até e incluindo 25 átomos de carbono, embora a presente definição também abranja a ocorrência do termo "alquila" quando não for designado um intervalo numérico). O grupo alquila pode também ser uma alquila de tamanho médio que tem 1 a 15 átomos de carbono. O grupo alquila pode também ser uma alquila inferior tendo 1 a 6 átomos de carbono. O grupo alquila dos compostos pode ser designado como "C<sub>4</sub>" ou "alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" ou designações similares. Apenas a título de exemplo, "alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" indica que há um a quatro átomos de carbono na cadeia de alquila, isto é a cadeia de alquila é selecionada dentre metila, etila, propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila, e t-butila. Tipicamente, os grupos alquila incluem, mas não se limitam de nenhuma maneira a, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, butila terciária, pentila e hexila. O grupo alquila pode ser substituído ou não substituído.

[0035] Como usado aqui, "alquenila" refere-se a um grupo alquila que contém na cadeia hidrocarbônica, reta ou ramificada, uma ou mais ligações duplas. O grupo alquenila pode ter 2 a 25 átomos de carbono (sempre que aparecer aqui, um intervalo numérico, como "2 a 25" refere-se a cada número inteiro no dado intervalo; por exemplo, "2 a 25 átomos de carbono" significa que o grupo alquenila

pode consistir em 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, *etc*, até e incluindo 25 átomos de carbono, embora a presente definição abranja também a ocorrência do termo "alquenila" onde nenhum intervalo numérico é designado). O grupo alquenila pode também ser uma alquenila de tamanho médio que tem 2 a 15 átomos de carbono. O grupo alquenila poderia também ser uma alquenila inferior que tem 1 a 6 átomos de carbono. O grupo alquenila dos compostos pode ser designado como "C<sub>4</sub>" ou "alquila C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" ou designações similares. Um grupo alquenila pode ser não substituído ou substituído.

[0036] Como usado aqui, "alquinila" refere-se a um grupo alquila que contém na cadeia hidrocarbônica, reta ou ramificada, uma ou mais ligações triplas. O grupo alquinila pode ter 2 a 25 átomos de carbono (sempre que aparecer aqui, um intervalo numérico, como "2 a 25" refere-se a cada número inteiro no dado intervalo; por exemplo, "2 a 25 átomos de carbono" significa que o grupo alquinila pode ser composto de 2 átomo de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, *etc*, até e incluindo 25 átomos de carbono, embora a presente definição abrange igualmente a ocorrência do termo "alquinila", em que o nenhum intervalo numérico é designado). O grupo alquinila pode também ser uma alquinila de tamanho médio que tem 2 a 15 átomos de carbono. O grupo alquinila poderia também ser uma alquinila inferior tendo 2 a 6 átomos de carbono. O grupo alquinila dos compostos pode ser designado como "C<sub>4</sub>" ou "alquila C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" ou designações similares. Um grupo alquinila pode ser não substituído ou substituído.

[0037] Como usado aqui, "arila" refere-se a um sistema de anéis aromáticos carbocíclico (todos carbonos) monocíclicos ou multicíclicos (incluindo sistemas de anéis fundidos em que dois anéis carbocíclicos compartilham uma ligação química) que tem um sistema de elétrons pi completamente deslocalizados em todos os anéis. O número de átomos de carbono em um grupo arila pode variar. Por exemplo, o grupo arila pode ser um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, ou um grupo arila C<sub>6</sub> (embora a definição de arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> cubra a ocorrência de "arila" quando nenhum intervalo numérico é designado). Exemplos de grupos



arila incluem, mas não se limitam a, benzeno, naftaleno e azuleno. Um grupo alquila pode ser substituído ou não substituído.

[0038] Como usado aqui, "aralquila" e "aril(alquila)" referem-se a um grupo arila conectado, como um substituinte, através de um grupo alquilenos inferior. O grupo aralquila pode ter 6 a 20 átomos de carbono (sempre que aparece aqui, um intervalo numérico, como "6 a 20" refere-se a cada número inteiro no dado intervalo; por exemplo, "6 a 20 átomos de carbono" significa que o grupo aralquila pode consistir em 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, *etc*, até e incluindo 20 átomos de carbono, embora a presente definição abranja igualmente a ocorrência do termo "aralquila", onde nenhum intervalo numérico é designado). O grupo alquilenos inferior ou arila de uma aralquila pode ser substituído ou não substituído. Exemplos incluem, mas não se limitam a, benzila, 2-fenilalquila, 3-fenilalquila, e naftilalquila.

[0039] "Grupos alquilenos inferiores" referem grupos ancorados de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub> de cadeia reta, como grupos -CH<sub>2</sub>- ancorados, formando ligações para conectar fragmentos moleculares através de seus átomos de carbono terminais. Exemplo incluem, mas não se limitam a, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), e butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-). Um grupo alquilenos inferior pode ser substituído mediante a substituição de um ou mais hidrogênio do grupo alquilenos inferior com um substituinte(s) mencionado sob a definição de "substituído".

[0040] Como usado aqui, "cicloalquila" refere-se a um sistema de anéis hidrocarbonetos mono ou multicíclicos completamente saturados (sem ligações duplas ou triplas). Quando compostos de dois ou mais anéis, os anéis podem ser conectados juntos em de maneira fundida. Os grupos cicloalquila podem conter 3 a 10 átomos no(s) anel/anéis ou 3 a 8 átomos no(s) anel/anéis. Um grupo cicloalquila pode ser não substituído ou substituído. Tipicamente, os grupos cicloalquila incluem, mas não são se limitam de nenhuma maneira a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e ciclo-octila.

[0041] Como usado aqui, "cicloalquenila" refere-se a um sistema de anéis hidrocarbonetos mono ou multicíclicos que contém uma ou mais ligações duplas em ao menos um anel; entretanto, se existir mais de uma, as ligações duplas não podem formar uma sistema de pi-elétron completamente deslocalizado em todos os anéis (de outra maneira o grupo seria "arila," conforme definido aqui). Quando compostos de dois ou mais anéis, os anéis podem ser conectados juntos em uma maneira fundida. Um grupo cicloalquenila pode ser substituído ou não substituído.

[0042] Como usado aqui, "cicloalquinila" refere-se a um sistema de anéis hidrocarbonetos mono ou multicíclicos que contém uma ou mais ligações triplas em ao menos um anel. Se há mais de uma ligação tripla, as ligações triplas não podem formar um sistema de elétrons pi completamente deslocalizados em todos os anéis. Quando compostos de dois ou mais anéis, os anéis podem ser conectados juntos em de maneira fundida. Um grupo cicloalquinila pode ser não substituído ou substituído.

[0043] Como usado aqui, "alcoxila" ou "alquiloxila" refere-se à fórmula –OR sendo que R é uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila ou uma cicloalquinila conforme definido acima. Uma lista não limitadora de alcoxilas são metoxila, etoxila, n-propoxila, 1-metiletoxila (isopropoxila), n-butoxila, iso-butoxila, sec-butoxila e terc-butoxila. Uma alcoxila pode ser substituída ou não substituída.

[0044] Como usado aqui, "acila" refere-se a um hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, ou heteroarila conectados, como substituintes, através de um grupo carbonila. Exemplos incluem formila, acetila, propanoíla, benzoíla e acríla. Uma acila pode ser substituída ou não substituída.

[0045] Como usado aqui, "alcoxialquila" e "alquiloxialquila" referem-se a um grupo alcoxila conectado, como um substituinte, através de um grupo alquilenos inferior. Exemplos incluem alquil-O-alquil- e alcoxi-alquil- com os termos alquila e alcoxila definidos aqui.

[0046] Como usado aqui, "hidroxialquila" refere-se a um grupo alquila em que um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos por um grupo

hidroxila. Grupos hidroxialquila exemplificadores incluem, mas não se limitam a, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-hidroxipropila, e 2,2-di-hidroxietila. Uma hidroxialquila pode ser substituída ou não substituída.

[0047] Como usado aqui, "haloalquila" refere-se a um grupo alquila em que um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos por um halogênio (por exemplo, mono-haloalquila, di-haloalquila e tri-haloalquila). Tais grupos incluem, mas não se limita a, clorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila e 1-cloro-2-fluorometila, 2-fluoroisobutila. Uma haloalquila pode ser substituída ou não substituída.

[0048] O termo "amino", como usado aqui, refere-se a um grupo  $\text{-NH}_2$ .

[0049] Como usado aqui, o termo "hidroxila" refere-se a um grupo  $\text{-OH}$ .

[0050] Um grupo "ciano" refere-se a um grupo  $\text{-CN}$ .

[0051] Um grupo "carbonila" ou um grupo "oxo" refere-se a um grupo  $\text{C=O}$ .

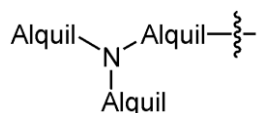
[0052] O termo "azido", como usado aqui, refere-se a um grupo  $\text{-N}_3$ .

[0053] Como usado aqui, "aminoalquila" refere-se a um grupo amino conectado, como um substituinte, através de um grupo alquilenos inferior. Exemplos incluem  $\text{H}_2\text{N}$ -alquil- com o termo alquila definido na presente invenção.

[0054] Como usado aqui, "alquilaminoalquila" refere-se a um grupo alquila conectado, como um substituinte, a um grupo amino que é conectado, como substituinte, a um grupo alquila. Exemplos incluem alquil- $\text{C(=O)O}$ -alquil- e alquil- $\text{O-C(=O)}$ -alquil- com o termo alquila conforme definido aqui.

[0055] Como usado aqui, "alquilaminoalquila" refere-se a um grupo alquila conectado, como um substituinte, a um grupo amino que é conectado, como substituinte, a um grupo alquila. Exemplos incluem alquil- $\text{NH}$ -alquil-, com o termo alquila conforme definido na presente invenção.

[0056] Como usado aqui, "dialquilaminoalquila" ou "di(alquil)aminoalquila" refere-se a dois grupos alquila conectados, cada um, como um substituinte, a um grupo amino que é conectado, como um substituinte, a um grupo alquila. Exemplos incluem



com o termo alquila conforme definido na presente invenção.

[0057] Como usado aqui, "alquilaminoalquilamino" refere-se a um grupo alquila conectado, como um substituinte, a um grupo amino que é conectado, como um substituinte, a um grupo alquila que é conectado, como um substituinte, a um grupo amino. Exemplos incluem alquil-NH-alquil-NH-, com o termo alquila conforme definido na presente invenção.

[0058] Como usado aqui, "alquilaminoalquilaminoalquilamino" refere-se a um grupo alquila conectado, como um substituinte, a um grupo amino que é conectado, como um substituinte, a um grupo alquila que é conectado, como um substituinte, a um grupo amino que é conectado, como um substituinte, a um grupo alquila. Exemplos incluem alquil-NH-alquil-NH-alquil-, com o termo alquila conforme definido na presente invenção.

[0059] Como usado aqui, "arilaminoalquila" refere-se a um grupo arila conectado, como um substituinte, a um grupo amino que é conectado, como substituinte, a um grupo alquila. Exemplos incluem aril-NH-alquil-, com os termos arila e alquila conforme definidos na presente invenção.

[0060] Como usado aqui, "aminoalquioxila" refere-se a um grupo amino conectado, como um substituinte, a um grupo alquioxila. Exemplos incluem H<sub>2</sub>N-alquil-O- e H<sub>2</sub>N-alcoxi- com os termos alquila e alcoxila conforme definidos na presente invenção.

[0061] Como usado aqui, "aminoalquioxialquila" refere-se a um grupo amino conectado, como um substituinte, a um grupo alquioxila conectado, como substituinte, a um grupo alquila. Exemplos incluem H<sub>2</sub>N-alquil-O-alquil- e H<sub>2</sub>N-alcoxi-alquil-com os termos alquila e alcoxila conforme definidos na presente invenção.

[0062] Como usado aqui, "aminoalquilcarboxila" refere-se a um grupo amino conectado, como um substituinte, a um grupo alquila conectado, como

substituinte, a um grupo carboxila. Exemplos incluem  $\text{H}_2\text{N}$ -alquil- $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$  e  $\text{H}_2\text{N}$ -alquil- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$  com o termo alquila conforme definido na presente invenção.

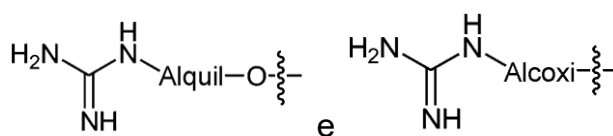
[0063] Como usado aqui, "aminoalquilaminocarbonila" refere-se a um grupo amino conectado, como um substituinte, a um grupo alquila conectado, como um substituinte, a um grupo amino conectado, como um substituinte, a um grupo carbonila. Exemplos incluem  $\text{H}_2\text{N}$ -alquil- $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  com o termo alquila conforme definido na presente invenção.

[0064] Como usado aqui, "aminoalquilcarboxamida" refere-se a um grupo amino conectado, como um substituinte, a um grupo alquila conectado, como um substituinte, a um grupo carbonila conectado, como um substituinte, a um grupo amino. Exemplos incluem  $\text{H}_2\text{N}$ -alquil- $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  com o termo alquila conforme definido na presente invenção.

[0065] Como usado aqui, "azidoalquioxila" refere-se a um grupo azido conectado, como um substituinte, a um grupo alquioxila. Exemplos incluem  $\text{N}_3$ -alquil- $\text{O}-$  e  $\text{N}_3$ -alcoxi- com os termos alquila e alcoxila conforme definidos na presente invenção.

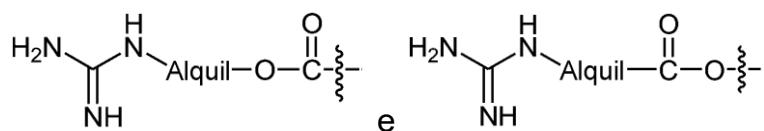
[0066] Como usado aqui, "cianoalquioxila" refere-se a um grupo ciano conectado, como um substituinte, a um grupo alcoxila. Exemplos incluem  $\text{NC}$ -alquil- $\text{O}-$  e  $\text{NC}$ -alcoxi- com os termos alquila e alcoxila conforme definidos na presente invenção.

[0067] Como usado aqui, "guanidinoalquioxila" refere-se a um grupo guanidinila conectado, como um substituinte, a um grupo alquioxila. Exemplos incluem



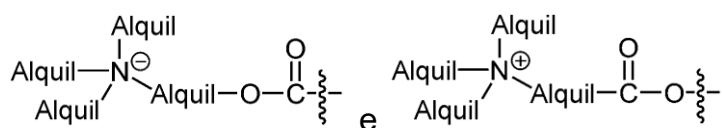
com os termos alquila e alcoxila, conforme definidos na presente invenção.

[0068] Como usado aqui, "guanidinoalquilcarboxila" refere-se a um grupo guanidinila conectado, como um substituinte, a um grupo alquila conectado, como substituinte, a um grupo carboxila. Exemplos incluem



com o termo alquila conforme definido na presente invenção.

[0069] Como usado aqui, "alquilcarboxila de amônio quaternário" refere-se a um grupo amino quaternizado conectado, como um substituinte, a um grupo alquila conectado, como substituinte, a um grupo carboxila. Exemplos incluem



com o termo alquila conforme definido na presente invenção.

[0070] O termo "átomo de halogênio" ou "halogênio", conforme usado aqui, significa qualquer um dos átomos radioestáveis da coluna 7 da Tabela Periódica dos Elementos, como, flúor, cloro, bromo e iodo.

[0071] Quando os números de substituintes não é especificado (por exemplo, haloaquila), um ou mais substituintes podem estar presentes. Por exemplo, "haloalquila" pode incluir um ou mais dos halogênios iguais ou diferentes.

[0072] Como usado aqui, o termo "aminoácido" refere-se a qualquer aminoácido (ambos, aminoácidos padrão e não padrão) incluindo, mas não se limitando a,  $\alpha$ -aminoácidos,  $\beta$ -aminoácidos,  $\gamma$ -aminoácidos e  $\delta$ -aminoácidos. Exemplos de aminoácidos incluem, mas não se limitam a, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e

valina. Exemplos adicionais de aminoácidos adequados incluem, mas não se limitam a, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, de-hidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina e norleucina.

[0073] Um grupo de ligação é um porção divalente usada para ligar um esteroide a um outro esteroide. Em algumas modalidades, o grupo de ligação é usado para ligar um primeiro CSA e um segundo CSA (que pode ser igual ou diferente). Um exemplo de um grupo de ligação é alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)oxi-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

[0074] Os termos "P.G." ou "grupo protetor" ou "grupos protetores", conforme usados aqui, referem-se a qualquer átomo ou grupo de átomos que é adicionado a uma molécula para evitar que grupos existentes na molécula sofram reações químicas inesperadas. Exemplos de porções de grupo protetor são descritos em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed. John Wiley & Sons, 1999, e em J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, ambos dos quais estão aqui incorporados por referência para o propósito limitado de revelar grupos protetores adequados. A porção do grupo protetor pode ser escolhida de um tal modo que eles são estáveis a certas condições de reação e prontamente removidos em um estágio conveniente usando metodologia conhecida na arte. Uma lista não limitadora dos grupos protetores inclui benzila; benzila substituída; alquilcarbonilas e alcóxicarbonilas (por exemplo, t-butoxicarbonila (BOC), acetila, ou isobutirila); arilalquilcarbonilas e arilalcóxicarbonilas (por exemplo, benzilóxicarbonila); éter metílico substituído (por exemplo, éter metoximetílico); éter etílico substituído; éter benzílico substituído; éter tetra-hidropiranílico; sililas (por exemplo, trimetilsilila, trietilsilila, triisopropilsilila, t-butildimetilsilila, tri-*iso*-propilsililoximetila, [2-(trimetilsilil)etóxi]metila ou t-butildifenilsilila); ésteres (por exemplo, éster de benzoato); carbonatos (por exemplo, metoximetilcarbonato); sulfonatos (por exemplo, tosilato ou mesilato); cetals acíclicos (por exemplo, dimetil acetal); cetals cíclicos (por exemplo, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos, e aqueles aqui descritos); acetal acíclico; acetal cíclico (por exemplo, aqueles aqui descritos); hemiacetal

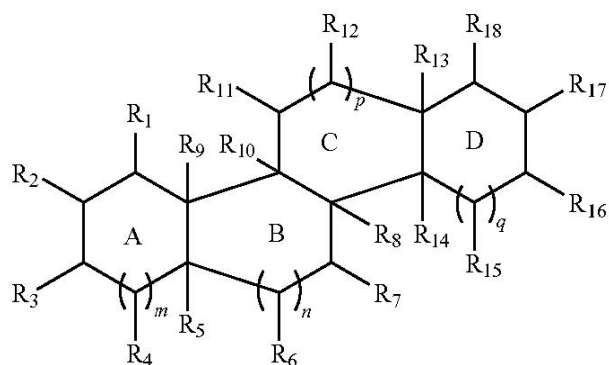
acíclico; hemiacetal cíclico; ditiocetais cíclicos (por exemplo, 1,3-ditiano ou 1,3-ditiolano); ortoésteres (por exemplo, aqueles aqui descritos) e grupos triarilmetila (por exemplo, tritila; monometoxitritila (MMTr); 4,4'-dimetoxitritila (DMTr); 4,4',4"-trimetoxitritila (TMTr); e aqueles descritos aqui). Os grupos protetores de amino são conhecidos das pessoas versadas na técnica. De modo geral, a espécie do grupo protetor não é crítica, desde que ela seja estável às condições de quaisquer reações subsequentes em outras posições do composto e possa ser removida no ponto adequado sem afetar adversamente o restante da molécula. Além disso, um grupo protetor pode ser substituído por um outro depois que transformações sintéticas substantivas são completadas. Obviamente, quando um composto difere de um composto revelado na presente invenção apenas em que um ou mais grupos protetores do composto revelado foram substituídos com um grupo protetor diferente, aquele composto está dentro da revelação.

#### B. Compostos e moléculas de CSA

[0075] Os compostos de CSA (também chamados aqui de "moléculas de CSA") úteis de acordo com esta revelação são descritos no presente documento, tanto genericamente quanto com particularidade, e nas patentes US n°s 6.350.738, 6.486.148, 6.767.904, 7.598.234, 7.754.705, Pedidos U.S. Nos. 61/786301, 13/288892, 61/642431, 13/554930, 61/572714, 13/594608, 61/576903, 13/594612, 13/288902, 61/605639, 13/783131, 61/605642, 13/783007, 61/132361, 13/000010, 61/534185, 13/615244, 61/534194, 13/615324, 61534205, 61/637402, 13/841549, 61/715277, PCT/US13/37615, 61/749800, 61/794721, e 61/814816, que são aqui incorporados por referência. Moléculas ou compostos adicionais são descritos genericamente e especificamente em relação aos métodos discutidos na presente invenção. O versado na técnica reconhecerá os compostos dentro das fórmulas genéricas apresentadas na presente invenção e compreendem sua preparação em vista das referências citadas aqui e dos exemplos.

[0076] Em algumas modalidades, o CSA é um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:





(I).

[0077] Em algumas modalidades, os anéis A, B, C, e D são independentemente saturados, ou são completamente ou parcialmente insaturados, desde que ao menos dois dos anéis A, B, C, e D sejam saturados. Em algumas modalidades, m, n, p, e q são independentemente 0 ou 1.

[0078] Em algumas modalidades, R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, e R<sub>18</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, uma alquila substituída ou não substituída, uma hidroxialquila substituída ou não substituída, uma alquiloxialquila substituída ou não substituída, uma alquilcarboxialquila substituída ou não substituída, uma alquilaminoalquila substituída ou não substituída, uma alquilaminoalquilamina substituída ou não substituída, uma alquilaminoalquilaminoalquilamino substituída ou não substituída, uma aminoalquila substituída ou não substituída, uma arila substituída ou não substituída, uma arilaminoalquila substituída ou não substituída, uma haloalquila substituída ou não substituída, uma alquenila substituída ou não substituída, uma alquinila substituída ou não substituída, oxo, um grupo de ligação fixado a um segundo esteroide, uma aminoalquiloxila substituída ou não substituída, uma aminoalquiloxialquila substituída ou não substituída, uma aminoalquilcarboxila substituída ou não substituída, uma aminoalquilaminocarbonila substituída ou não substituída, uma aminoalquilcarboxamida substituída ou não substituída, uma di(alquil)aminoalquila substituída ou não substituída, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-N(H)-, uma azidoalquiloxila substituída ou não substituída,

uma cianoalquiloxila substituída ou não substituída, P.G.-HN—HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)—O—, uma guanidinoalquiloxila substituída ou não substituída, uma alquilcarboxila de amônio quaternário substituída ou não substituída, e uma guanidinoalquilcarboxila substituída ou não substituída, em que Q<sub>5</sub> é uma cadeia lateral de qualquer aminoácido (incluindo uma cadeia lateral de glicina, isto é, H), e P.G. é um grupo protetor de amino.

[0079] Em algumas modalidades, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> e R<sub>17</sub> são, independentemente, deletados quando um dos anéis A, B, C, ou D é insaturado de modo a completar a valência do átomo de carbono naquele sítio, ou R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>13</sub>, e R<sub>14</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, uma alquila substituída ou não-substituída, uma hidroxialquila substituída ou não substituída, uma alquioxialquila substituída ou não substituída, uma aminoalquila substituída ou não substituída, uma arila substituída ou não substituída, uma haloalquila substituída ou não substituída, uma alquenila substituída ou não substituída, uma alquinila substituída ou não substituída, oxo, um grupo de ligação ligado a um segundo esteroide, um amino alquiloxila substituída ou não substituída, uma amino carboxialquila substituída ou não substituída, uma aminoalquilaminocarbonila substituída ou não substituída, uma di(alquil)aminoalquila substituída ou não substituída, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-N(H)-, azidoalquiloxila, cianoalquiloxila, P.G.-HN-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, guanidinoalquiloxila e guanidinoalquilcarboxila, sendo que Q é uma cadeia lateral de qualquer aminoácido, P.G. é um grupo protetor de amino, desde que ao menos dois ou três dentre R<sub>1-4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, e R<sub>18</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em aminoalquila substituída ou não substituída, um aminoalquiloxila substituída ou não substituída, uma alquilcarboxialquila substituída ou não substituída, um alquilamino alquilamino substituído ou não substituído, um alquilamino alquilamino alquilamino substituído ou não substituído, uma amino carboxialquila substituída ou não substituída, uma arilamino alquila substituída ou não substituída, uma aminoalquioxiamino alquilaminocarbonila substituída

ou não substituída, uma amino alquilaminocarbonila substituída ou não substituída, um amino alquilcarboxamido substituído ou não substituído, uma carboxialquila de amônio quaternário, uma di(alquil)aminoalquila substituída ou não substituída,  $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ , azidoalquioxila, cianoalquioxila, P.G.-HN-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, guanidinoalquioxila substituída ou não substituída, guanidinoalquilcarboxila substituída ou não substituída.

[0080] Em algumas modalidades, R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, e R<sub>18</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, uma alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma hidroxialquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxi-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxi-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino substituída ou não substituída, uma alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino- alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino substituída ou não substituída, uma amino-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma arila substituída ou não substituída, uma arilamino-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma haloalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> substituída ou não substituída, uma alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> substituída ou não substituída, oxo, um grupo de ligação fixado a um segundo esteroide, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxi-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxila substituída ou não substituída, uma amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino-carbonila substituída ou não substituída, uma amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxamida substituída ou não substituída, uma di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino-alquila substituída ou não substituída,  $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ , uma azidoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, uma cianoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, P.G.-HN-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, uma guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, uma alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxila de amônio quaternário substituída ou não substituída, e uma

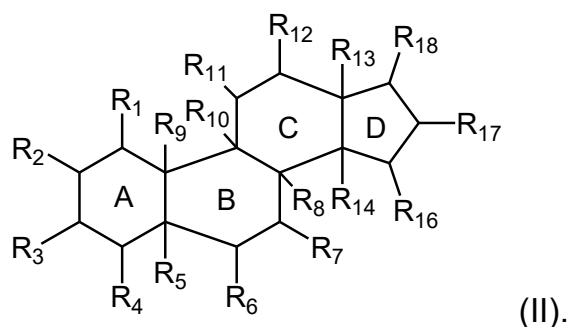
guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxila substituída ou não substituída, em que Q<sub>5</sub> é uma cadeia lateral de qualquer aminoácido (incluindo uma cadeia lateral de glicina isto é, H), e P.G. é um grupo protetor de amino; R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> e R<sub>17</sub> são independentemente deletados quando um dos anéis A, B, C, ou D é insaturado de modo a completar a valência do átomo de carbono naquele local, ou R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>13</sub>, e R<sub>14</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, uma alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma hidroxialquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxi-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma amino-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma arila substituída ou não substituída, uma haloalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), uma alquinila (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) substituída ou não substituída, oxo, um grupo de ligação fixado a um segundo esteroide, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxila substituída ou não substituída, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)aminocarbonila substituída ou não substituída, uma di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)aminoalquila substituída ou não substituída, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-N(H)-, uma azidoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, uma cianoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, P.G.-HN-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, uma guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, e guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxila, em que Q<sub>5</sub> é uma cadeia lateral de qualquer aminoácido e P.G. é um grupo protetor de amino; desde que ao menos dois ou três dentre R<sub>1-4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, e R<sub>18</sub> sejam independentemente selecionados do grupo que consiste em uma aminoalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, uma alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxialquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino substituída ou não substituída, uma alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)amino substituída ou não substituída, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxila substituída ou não substituída, uma arilamino-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituída ou não substituída, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxi-aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)aminocarbonila substituída ou não substituída, uma

aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)aminocarbonila substituída ou não substituída, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxamido substituída ou não substituída, uma carboxialquila(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)- amônio-quaternário substituída ou não substituída, uma di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)aminoalquila substituída ou não substituída, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-N(H)-, uma azidoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, uma cianoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, P.G.-HN-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, uma guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)oxila substituída ou não substituída, e uma guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)carboxila substituída ou não substituída.

[0081] Em algumas modalidades, R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> e R<sub>18</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, hidroxialquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquioxialquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquilcarboxialquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquilaminoalquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquilamino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) amino não substituído, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)amino, uma aminoalquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, uma arila não substituída, uma arilaminoalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, oxo, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)oxila não substituída, uma aminoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)oxi-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, uma aminoalquilaminocarbonila não substituída, um aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxila não substituída, aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxamido não substituído, uma di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)aminoalquila não substituída, guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)oxila não substituída, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxila de amônio quaternário não substituída, e guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxila não substituída; R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> e R<sub>17</sub> são, independentemente deletados quando um dos anéis A, B, C, ou D é insaturado de modo a completar a valência do átomo de carbono naquele sítio, ou R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>13</sub>, e R<sub>14</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>) não substituída, hidroxialquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquioxialquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquilcarboxialquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquilaminoalquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquilamino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)amino não substituído, uma aminoalquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, uma arila não substituída,

uma arilaminoalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, oxo, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)oxila não substituída, uma aminoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)oxi-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, uma aminoalquilaminocarbonila não substituída, um aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxila não substituída, aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxamido não substituído, uma di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)aminoalquila não substituída, guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)oxila não substituída, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxila de amônio quaternário não substituída, e guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxila não substituída; desde que ao menos dois ou três dentre R<sub>1-4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, e R<sub>18</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, hidroxialquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquioxialquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquilcarboxialquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquilaminoalquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, alquilamino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) amino não substituído, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)amino-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)amino não substituído, uma aminoalquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, uma arila não substituída, uma arilaminoalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, oxo, uma aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)oxila não substituída, uma aminoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)oxi-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) não substituída, uma aminoalquilaminocarbonila não substituída, um aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxila não substituída, aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxamido não substituído, uma di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)aminoalquila não substituída, guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)oxila não substituída, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxila de amônio quaternário não substituída, e guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)carboxila não substituída.

[0082] Em algumas modalidades, o CSA, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir do composto da fórmula (II):



[0083] Em algumas modalidades, os anéis A, B, C e D são independentemente saturados.

[0084] Em algumas modalidades,  $R_3$ ,  $R_7$ ,  $R_{12}$ , e  $R_{18}$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila ( $C_1-C_{18}$ ) não substituída, hidroxialquila( $C_1-C_{18}$ ) não substituída, alquioxialquila ( $C_1-C_{18}$ ) não substituída, alquilcarboxialquila( $C_1-C_{18}$ ) não substituída, alquilaminoalquila( $C_1-C_{18}$ ) não substituída, alquilamino-alquil( $C_1-C_{18}$ ) amino não substituído, alquil( $C_1-C_{18}$ )amino-alquil( $C_1-C_{18}$ )amino-alquil( $C_1-C_{18}$ )amino não substituído, uma aminoalquila( $C_1-C_{18}$ ) não substituída, uma arilaminoalquila ( $C_1-C_{18}$ ) não substituída, uma aminoalquil( $C_1-C_{18}$ )oxila não substituída, uma aminoalquil ( $C_1-C_{18}$ )oxi-alquila( $C_1-C_{18}$ ) não substituída, uma aminoalquilaminocarbonila não substituída, um aminoalquil( $C_1-C_{18}$ )carboxila não substituída, aminoalquil( $C_1-C_{18}$ )carboxamido não substituído, uma di(alquil  $C_1-C_{18}$ )aminoalquila não substituída, guanidinoalquil( $C_1-C_{18}$ )oxila não substituída, alquil( $C_1-C_{18}$ )carboxila de amônio quaternário não substituída, e guanidinoalquil( $C_1-C_{18}$ )carboxila não substituída; e  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{16}$ , e  $R_{17}$ , e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e ( $C_1-C_6$ )alquila não substituída.

[0085] Em algumas modalidades,  $R_3$ ,  $R_7$ ,  $R_{12}$ , e  $R_{18}$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila ( $C_1-C_6$ ) não substituída, hidroxialquila( $C_1-C_6$ ) não substituída, alquioxialquila ( $C_1-C_{16}$ ) não substituída, alquilcarboxialquila( $C_1-C_5$ ) não substituída, alquilaminoalquila( $C_1-C_{16}$ ) não substituída, alquilamino-alquil( $C_1-C_5$ ) amino, alquil( $C_1-C_{16}$ )amino-alquil( $C_1-C_5$ )amino-alquil( $C_1-C_{16}$ )amino não substituído, uma aminoalquila( $C_1-C_5$ ) não substituída, uma arilaminoalquila ( $C_1-C_{16}$ ) não substituída, uma aminoalquil( $C_1-C_{16}$ )oxila não substituída, uma aminoalquil ( $C_1-C_5$ )oxi-alquila( $C_1-C_{16}$ ) não substituída, uma aminoalquilaminocarbonila não substituída, um aminoalquil( $C_1-C_5$ )carboxila não substituída, aminoalquil( $C_1-C_5$ )carboxamido não substituído, uma dialquil( $C_1-C_5$ )amino-alquila( $C_1-C_5$ ) não substituída,

guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)oxila não substituída, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)carboxila de amônio quaternário não substituída, e guanidinoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)carboxila não substituída.

[0086] Em algumas modalidades, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>16</sub>, e R<sub>17</sub> são, cada um, hidrogênio; e R<sub>9</sub> e R<sub>13</sub> são, cada um, metila.

[0087] Em algumas modalidades, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>12</sub>, e R<sub>18</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em aminoalquiloxila; aminoalquilcarboxila; alquilaminoalquila; alcóxicarbonilalquila; alquilcarbonilalquila; di(alquil)aminoalquila; alquilcarboxialquila; e hidroxialquila.

[0088] Em algumas modalidades, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, e R<sub>12</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em aminoalquiloxila e aminoalquilcarboxila; e R<sub>18</sub> é selecionado do grupo que consiste em alquilaminoalquila; alcóxicarbonilalquila; alquiloxicarboniloxialquila; di(alquil)aminoalquila; alquilaminoalquila; alquiloxicarbonilalquila; alquilcarboxialquila; e hidroxialquila.

[0089] Em algumas modalidades, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, e R<sub>12</sub> são iguais.

[0090] Em algumas modalidades, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, e R<sub>12</sub> são aminoalquiloxila. Em algumas modalidades, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, e R<sub>12</sub> são aminoalquilcarboxila.

[0091] Em algumas modalidades, R<sub>18</sub> é alquilaminoalquila.

[0092] Em algumas modalidades, R<sub>18</sub> é alcóxicarbonilalquila.

[0093] Em algumas modalidades, R<sub>18</sub> é di(alquil)aminoalquila.

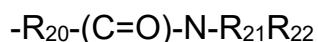
[0094] Em algumas modalidades, R<sub>18</sub> é alquilcarboxialquila.

[0095] Em algumas modalidades, R<sub>18</sub> é hidroxialquila.

[0096] Em algumas modalidades, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>12</sub>, e R<sub>18</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em amino-C<sub>3</sub>-alquiloxila; amino-alquil C<sub>3</sub>-carboxila; amino-C<sub>2</sub>-alquilcarboxila; C<sub>8</sub>-alquilamino-C<sub>5</sub>-alquila; C<sub>8</sub>-alcóxi-carbonil-C<sub>4</sub>-alquila; C<sub>10</sub>-alcóxi-carbonil-C<sub>4</sub>-alquila; C<sub>8</sub>-alquil-carbonil-C<sub>4</sub>-alquila; di-(C<sub>5</sub>-alquil)amino-C<sub>5</sub>-alquila; C<sub>13</sub>-alquilamino-C<sub>5</sub>-alquila; C<sub>6</sub>-alcóxi-carbonil-C<sub>4</sub>-alquila; C<sub>6</sub>-alquil-carboxi-C<sub>4</sub>-alquila; C<sub>16</sub>-alquilamino-C<sub>5</sub>-alquila; C<sub>12</sub>-alquilamino-C<sub>5</sub>-alquila; e hidróxi(C<sub>5</sub>)alquila.

[0097] Em algumas modalidades, R<sub>18</sub> tem a seguinte estrutura:

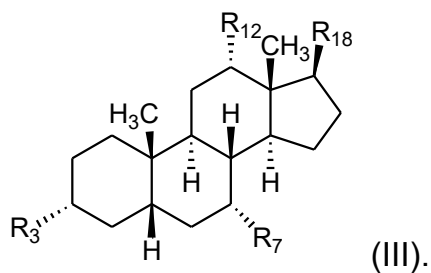




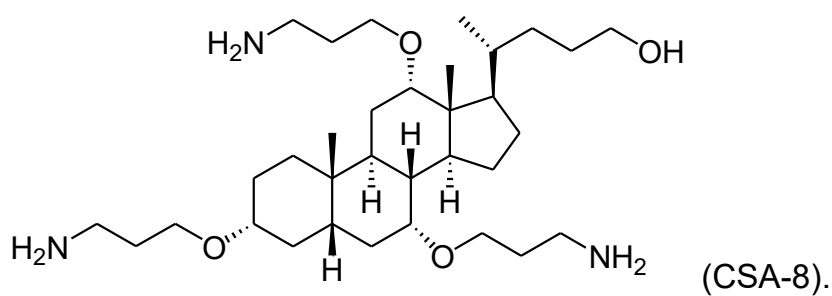
na qual  $R_{20}$  é omitida ou uma alquila, alquenila, alquinila, ou arila substituída ou não substituída,  $R_{21}$  e  $R_{22}$  e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, uma alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, ou uma arila substituída ou não substituída, contanto que ao menos um dentre  $R_{21}$  e  $R_{22}$  não seja hidrogênio.

[0098] Em algumas modalidades,  $R_{21}$  e  $R_{22}$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila  $C_1-C_{24}$  opcionalmente substituída, alquenila  $C_2-C_{24}$  opcionalmente substituída, alquinila  $C_2-C_{24}$  opcionalmente substituída, arila  $C_6-C_{10}$  opcionalmente substituída, heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, heterociclila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída, aralquila  $C_{7-13}$  opcionalmente substituída, (heteroarila de 5 a 10 membros)alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituída, carbociclila  $C_{3-10}$  opcionalmente substituída, (carbociclil)alquila  $C_{4-10}$  opcionalmente substituída, (heterociclila de 5 a 10 membros)alquila  $C_1-C_6$  opcionalmente substituída, amido opcionalmente substituído, e um grupo protetor de amina adequado, contanto que ao menos um de  $R_{21}$  e  $R_{22}$  não seja hidrogênio. Em algumas modalidades,  $R_{21}$  e  $R_{22}$  junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam um anel heterociclila de 5 a 10 membros opcionalmente substituído.

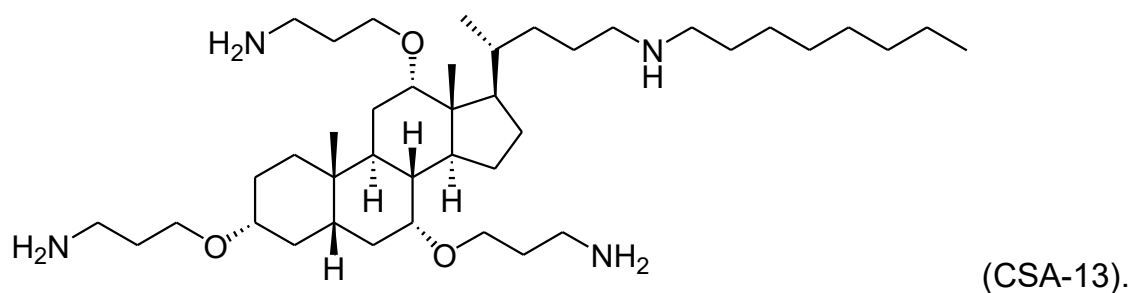
[0099] Em algumas modalidades, o CSA, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é selecionado a partir do composto da fórmula (III):



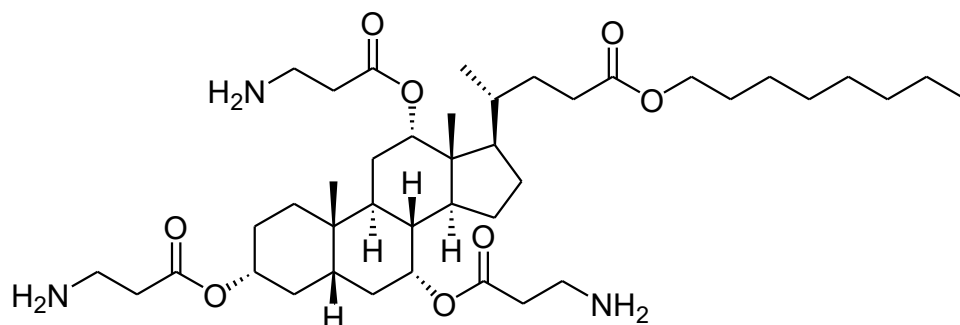
[0100] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmaceuticamente aceitável, de fórmula (III) é:



[0101] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmaceuticamente aceitável, de fórmula (III) é:

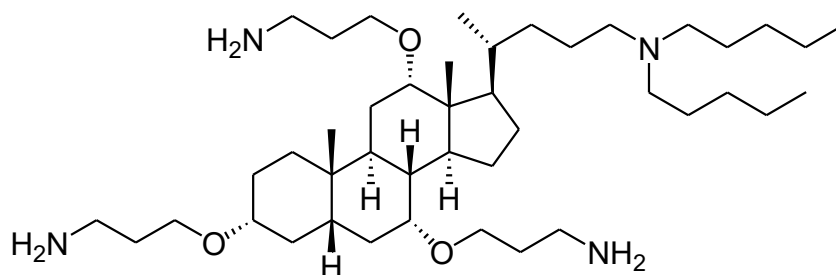


[0102] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmaceuticamente aceitável, de fórmula (III) é:



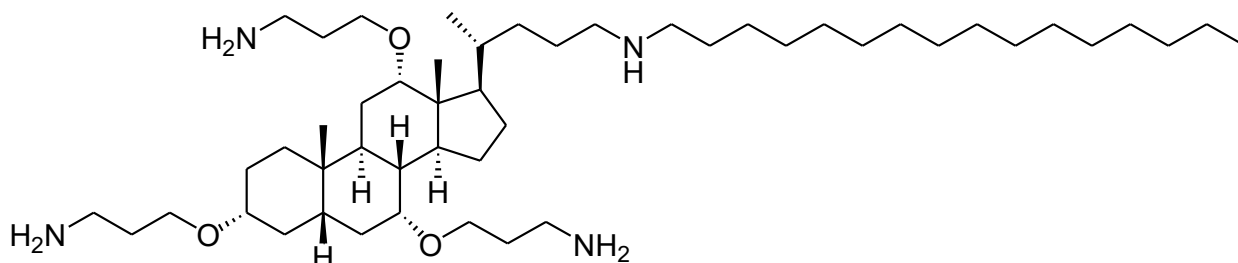
(CSA-44).

[0103] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável, de fórmula (III) é:



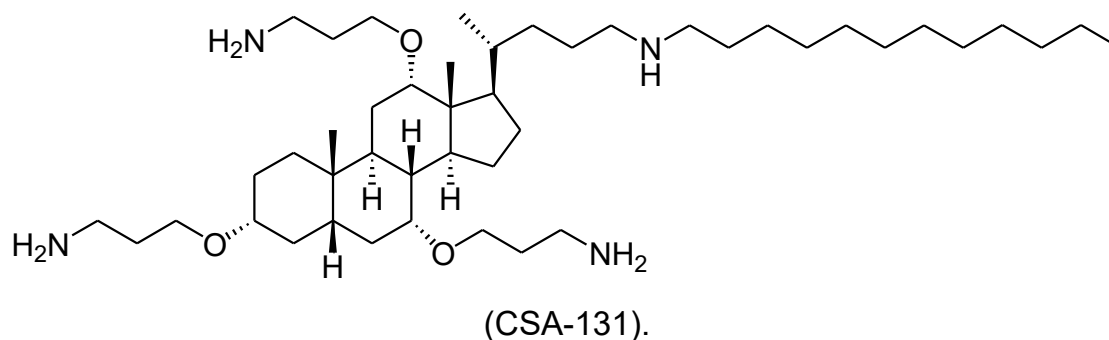
(CSA-90).

[0104] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável, de fórmula (III) é:

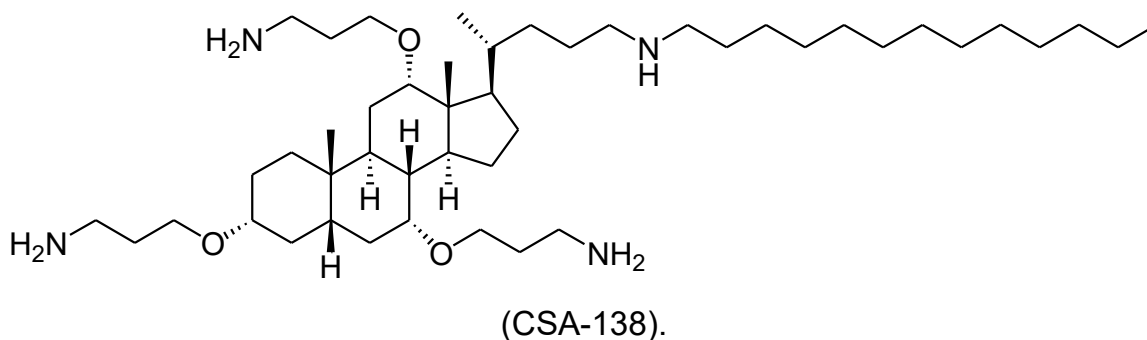


(CSA-92).

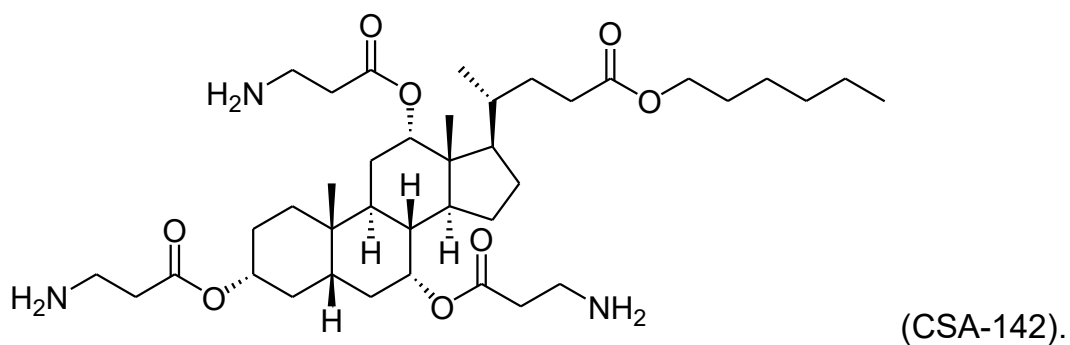
[0105] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável, de fórmula (III) é:



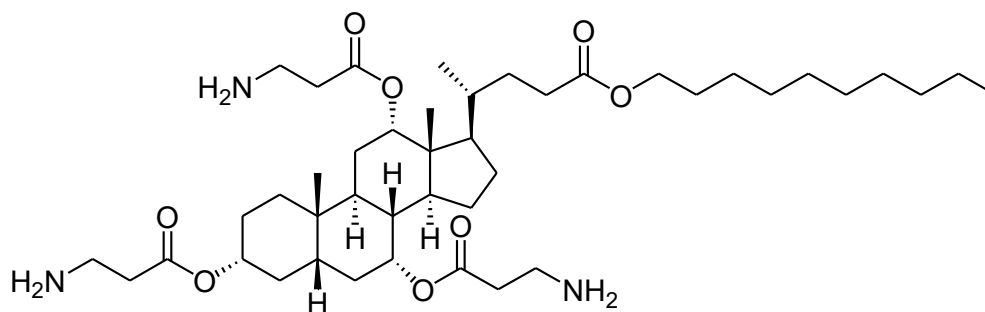
[0106] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável, de fórmula (III) é:



[0107] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável, de fórmula (III) é:

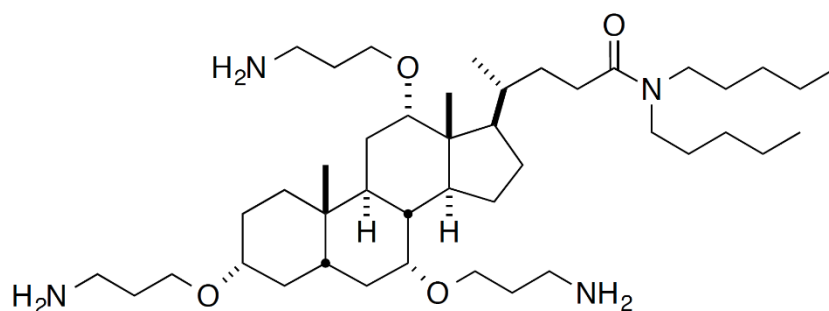


[0108] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável, de fórmula (III) é:



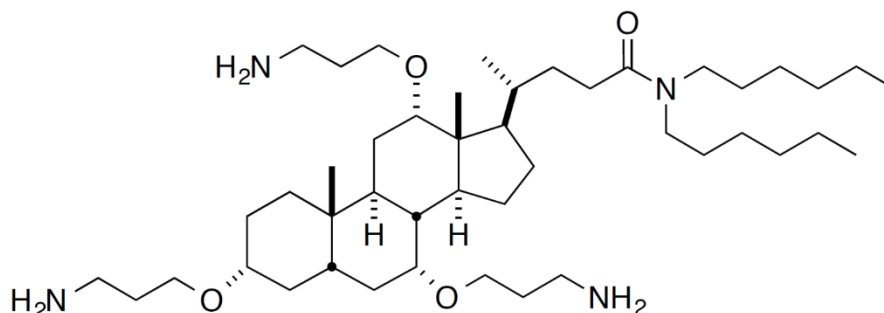
(CSA-144).

[0109] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável, de fórmula (III) é:



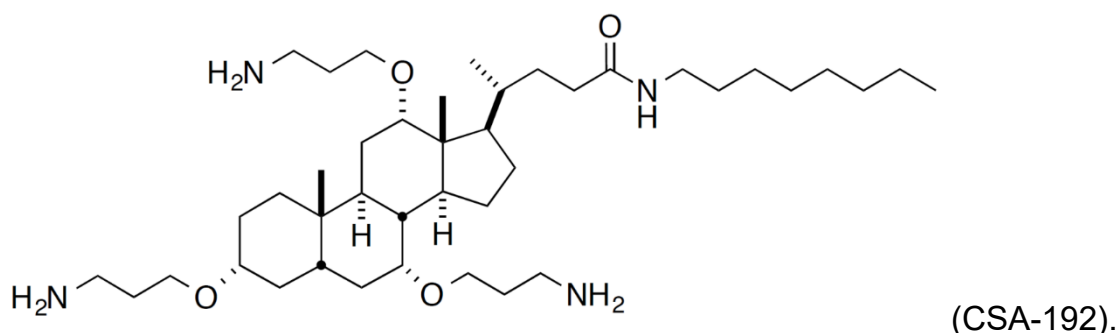
(CSA-190).

[0110] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável, de fórmula (III) é:

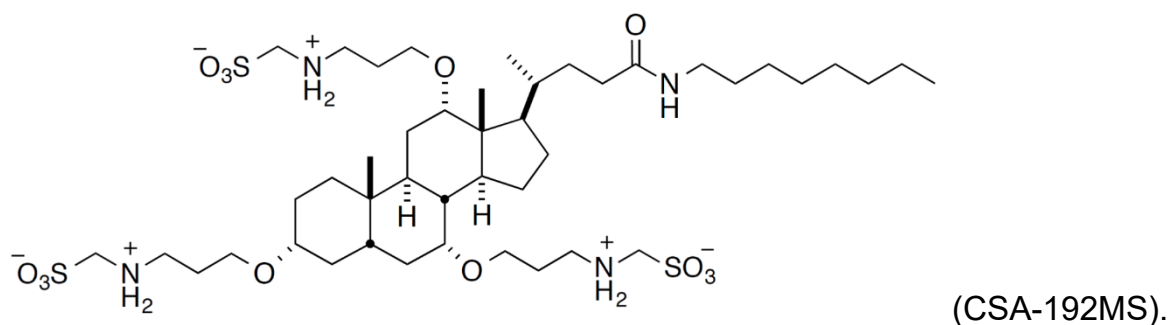


(CSA-191).

[0111] Em algumas modalidades, a estrutura de base livre do composto de CSA, ou um sal farmacologicamente aceitável, de fórmula (III) é:



[0112] Em algumas modalidades, o composto de CSA de fórmula (III) é:



### C. Sais farmacologicamente aceitáveis

[0113] Deve-se compreender que um composto de CSA representado pela estrutura química de sua base livre inclui também qualquer sal do mesmo (por exemplo, no qual um ou mais grupos amina tenham sido protonados). Os compostos e composições revelados na presente invenção são opcionalmente preparados como sais farmacologicamente aceitáveis. O termo "sal farmacologicamente aceitável", como usado aqui, é um termo amplo, e tem o significado costumeiro e ordinário atribuído pelo versado na técnica (e não é para ser limitado a um significado personalizado ou especial) e refere-se sem limitação a um sal de um composto que não causa irritação significativa a um organismo e não revoga a atividade biológica e propriedades do composto. Em algumas modalidades, o sal é um sal de adição de ácido do composto. Os sais farmacêuticos podem ser obtidos mediante reação de um composto com ácidos

inorgânicos como ácido hidro-hálico (por exemplo, ácido clorídrico ou ácido bromídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, e ácido fosfórico. Os sais farmacêuticos podem também ser obtidos pela reação de um composto com um ácido orgânico, como ácidos alifáticos ou carboxílicos aromáticos ou sulfônicos, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido malônico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido metanossulfônico, etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ou ácido naftalenossulfônico. Os sais farmacêuticos podem também ser obtidos pela reação de um composto com uma base para formar um sal como um sal de amônio, um sal de metal alcalino, como um sal de lítio, sódio ou potássio, um sal de metal alcalino-terroso, como cálcio, magnésio ou alumínio, um sal de bases orgânicas como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> amina, ciclo-hexilamina, diciclo-hexilamina, trietanolamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, e sais com aminoácidos como arginina e lisina; ou um sal de uma base inorgânica, como hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, ou similares.

[0114] Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de cloridrato. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de monocloridrato, um sal de di-cloridrato, um sal de tricloridrato, ou um sal de tetracloridrato. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de sulfato. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de monossulfato. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de ácido 1,5-dinaftalenossulfônico. Em

algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de ácido 1,5-naftalenodissulfônico.

#### D. Composições farmacêuticas

[0115] Embora seja possível para os compostos aqui descritos serem administrados sozinhos, pode ser preferível formular os compostos como composições farmacêuticas. Desta forma, em ainda um outro aspecto, composições farmacêuticas úteis nos métodos e usos das modalidades apresentadas são fornecidas. Mais particularmente, as composições farmacêuticas aqui descritas podem ser úteis, *inter alia*, para tratar ou prevenir uma doença óssea e/ou um osso quebrado. Uma composição farmacêutica é qualquer composição que possa ser administrada *in vitro* ou *in vivo* ou ambos a um indivíduo a fim de tratar ou melhorar uma condição. Em uma modalidade preferencial, uma composição farmacêutica pode ser administrada *in vivo*. Um indivíduo pode incluir um ou mais células ou tecidos, ou organismos. Em algumas modalidades exemplares, o indivíduo é um animal. Em algumas modalidades, o animal é um mamífero. O mamífero pode ser um ser humano ou primata, em algumas modalidades. Um mamífero inclui qualquer mamífero, como exemplo não limitante, gado, porcos, ovelhas, cabras, cavalos, camelos, búfalo, gatos, cachorros, ratos, camundongos, e seres humanos.

[0116] Para uso na presente invenção, os termos "farmaceuticamente aceitável" e "fisiologicamente aceitável" significa uma formulação biologicamente compatível, um gás, líquido ou sólido, ou mistura dos mesmos, o qual é adequado para uma ou mais vias de administração, para aplicação *in vivo*, ou contato. Uma formulação é compatível em que ela não destrói a atividade de um ingrediente ativo em seu interior (por exemplo, um CSA), ou induz efeitos colaterais adversos que superam qualquer efeito ou benefício profilático ou terapêutico.

[0117] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas podem ser formuladas com excipientes farmaceuticamente aceitáveis como veículos, solventes, estabilizantes, adjuvantes, diluentes, etc, dependendo do modo particular de administração e da forma de dosagem. As composições



farmacêuticas devem geralmente ser formuladas para alcançar um pH fisiologicamente compatível, e pode variar de um pH de cerca de 3 a um pH de cerca de 11, de preferência, cerca de pH 3 a cerca de pH 7, dependendo da formulação e da via de administração. Em modalidades alternativas, pode ser preferencial que o pH seja ajustado para uma faixa de cerca de pH 5,0 a cerca de pH 8. Mais particularmente, as composições farmacêuticas podem compreender uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz de ao menos um composto descrito aqui, juntamente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Opcionalmente, as composições farmacêuticas podem compreender uma combinação dos compostos descritos aqui, ou podem incluir um segundo ingrediente ativo útil no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana (por exemplo, agentes antibacterianos ou antimicrobianos).

[0118] As formulações, por exemplo, para administração parenteral ou oral, são mais tipicamente sólidos, soluções líquidas, emulsões ou suspensões, enquanto as formulações inaláveis para administração pulmonar são, em geral, líquidos ou pós, com formulações em pó sendo geralmente preferidas. Uma composição farmacêutica preferida pode também ser formulada como um sólido liofilizado que é reconstituído com um solvente fisiologicamente compatível antes da administração. As composições farmacêuticas alternativas podem ser formuladas como xaropes, cremes, pomadas, comprimidos, e similares.

[0119] As composições podem conter um ou mais excipientes. Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis são determinados, em parte, pela composição particular sendo administrada, assim como pelo método particular usado para administrar a composição. Consequentemente, existe uma ampla variedade de formulações adequadas de composições farmacêuticas (vide, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences).

[0120] Os excipientes adequados podem ser moléculas veículo que incluem macromoléculas grandes e lentamente metabolizadas como proteínas, polissacarídeos, ácidos poliláticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos

poliméricos, copolímeros de aminoácidos, e partículas virais inativas. Outros exemplos de excipientes incluem antioxidantes como ácido ascórbico; agentes quelantes como EDTA; carboidratos como dextrina, hidroxialquilcelulose, hidroxiaquilmetilcelulose, ácido esteárico; líquidos como óleos, água, solução salina, glicerol e etanol; agentes umectantes ou emulsificantes; substâncias de tamponamento de pH; e similares. Lipossomas também estão incluídos dentro da definição de excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0121] As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser formuladas em qualquer forma adequada para o método de administração pretendido. Quando pretendido para uso oral, por exemplo, comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, soluções não aquosas, pós dispersíveis ou grânulos (incluindo partículas micronizadas ou nanopartículas), emulsões, cápsulas duras ou macias, xaropes ou elixires podem ser preparados. As composições destinadas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas, e tais composições podem conter um ou mais agentes, inclusive agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes conservantes, para fornecer uma preparação palatável.

[0122] Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis particularmente adequados para uso em conjunto com os comprimidos incluem, por exemplo, diluentes inertes, como celulosas, carbonato de cálcio ou sódio, lactose, cálcio ou fosfato de sódio; agentes de desintegração, como povidona reticulada, amido de milho, ou ácido algínico; agentes aglutinantes, tais como povidona, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco.

[0123] Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas incluindo microencapsulação para retardar a desintegração e a adsorção no trato gastrointestinal e, assim, fornecer uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de

retardo como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila sozinho ou com uma cera pode ser empregado.

[0124] As formulações para uso oral podem ser também apresentadas como cápsulas de gelatina dura onde o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, celulosas, lactose, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina macia em que o ingrediente ativo é misturado com meio não aquoso ou oleoso, como glicerina, propileno glicol, polietileno glicol, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

[0125] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões compreendendo um composto das modalidades em mistura com ao menos um excipiente farmacêuticamente aceitável adequado para a fabricação de uma suspensão.

[0126] Em ainda outra modalidade, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como pós e grânulos dispersíveis adequados para a preparação de uma suspensão pela adição de excipientes adequados.

[0127] Os excipientes adequados para uso em relação às suspensões incluem agentes de suspensão, como carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, goma acácia, agentes dispersantes ou umectantes como um fosfatídeo de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), um produto da condensação de um óxido de alquilenos com um ácido graxo (por exemplo, estearato de polioxietileno), um produto de condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa (por exemplo, heptadecaetileneoxietanol), um produto de condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido graxo e anidrido de hexitol (por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano); polissacarídeos e compostos do tipo polissacarídeo (por exemplo, sulfato de dextrano); glicosaminoglicanos e compostos do tipo glicosaminoglicano (por exemplo, ácido hialurônico); e agentes espessantes, como carbômero, cera de abelha, parafina sólida ou álcool cetílico. As suspensões podem também conter um ou mais conservantes como ácido acético, p-hidróxi-benzoato de metil

e/ou n-propila; um ou mais agentes corantes; um ou mais agentes flavorizantes; e um ou mais agentes adoçantes, como sacarose ou sacarina.

[0128] As composições farmacêuticas podem também estar sob a forma de emulsões óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, como óleo de oliva ou óleo de arachis, um óleo mineral, como parafina líquida, ou uma mistura destes. Os agentes de emulsificação adequados incluem gomas de ocorrência natural, como goma acácia e goma tragacanto; fosfatídeos de ocorrência natural, como lecitina de soja, ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos; anidridos de hexitol, como monooleato de sorbitano; e produtos da condensação desses ésteres parciais com óxido de etileno, como monooleato de polioxietileno sorbitano. A emulsão também pode conter agentes adoçantes e flavorizantes. Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, como glicerol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem também conter um demulcente, um conservante, um flavorizante ou um agente corante.

[0129] Adicionalmente, as composições farmacêuticas podem estar sob a forma de uma preparação injetável estéril, como uma emulsão aquosa ou suspensão oleaginosa injetável estéril. Esta emulsão ou suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando-se aqueles agentes umectantes ou dispersantes adequados e os agentes de suspensão que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável atóxico, como uma solução em 1,2-propanodiol.

[0130] A preparação injetável estéril também pode ser preparada como um pó liofilizado. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis podem ser empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, como ácido oleico, podem também ser usados na preparação de injetáveis.

[0131] Para obter uma forma de dosagem solúvel em água estável de uma composição farmacêutica, um sal farmaceuticamente aceitável de um composto descrito aqui pode ser dissolvido em uma solução aquosa de um ácido orgânico ou inorgânico, como solução a 0,3 M de ácido succínico, ou com mais preferência, ácido cítrico. Se uma forma de sal solúvel não estiver disponível, o composto pode ser dissolvido em um cossolvente ou combinação de cossolventes apropriados. Exemplos de cossolventes adequados incluem álcool, propileno glicol, polietileno glicol 300, polissorbato 80, glicerina e similares em concentrações na faixa de cerca de 0 a cerca de 60% do volume total. Em uma modalidade, o composto ativo é dissolvido em DMSO e diluído com água.

[0132] A composição farmacêutica pode também estar sob a forma de uma solução de uma forma de sal do ingrediente ativo em um veículo aquoso adequado, como água ou solução salina isotônica ou solução de dextrose. Também são contemplados compostos que tenham sido modificados por substituições ou adições de porções químicas ou bioquímicas, que os tornam mais adequados para aplicação (por exemplo, maior solubilidade, bioatividade, palatabilidade, menos efeitos adversos, etc), por exemplo, por esterificação, glicosilação, PEGuilação, e complexação.

[0133] Diversos agentes terapêuticos têm indesejavelmente meias-vidas curta e/ou toxicidade indesejável. Portanto, o conceito de aumentar a meia-vida ou toxicidade é aplicável aos tratamentos e campos além de fungos. As composições farmacêuticas podem ser preparadas, no entanto, mediante a complexação do agente terapêutico com uma porção bioquímica para melhorar essas propriedades indesejáveis. Proteínas são uma porção bioquímica específica que pode ser complexada com um CSA para administração em uma ampla variedade de aplicações. Em algumas modalidades, um ou mais CSAs são complexados com uma proteína para o tratamento de infecção. Em algumas modalidades, um ou mais CSAs são complexados com uma proteína para aumentar a meia-vida do CSA. Em outras modalidades, um ou mais CSAs são

complexados com uma proteína para diminuir a toxicidade do CSA. A albumina é uma proteína particularmente preferencial para complexação com um CSA. Em algumas modalidades, a albumina é albumina isenta de gordura.

[0134] Com relação ao CSA terapêutico, a porção bioquímica para complexação pode ser adicionada à composição farmacêutica como 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 10, 20, 50, ou 100 equivalentes de peso, ou uma faixa limitada por quaisquer dois dos referidos números, ou cerca de qualquer um dos números. Em algumas modalidades, a razão em peso entre a albumina e o CSA é cerca de 18:1 ou menos, como cerca de 9:1 ou menos. Em algumas modalidades, o CSA é revestido com albumina.

[0135] Alternativamente, ou além disso, compostos não-bioquímicos podem ser adicionados às composições farmacêuticas para reduzir a toxicidade do agente terapêutico e/ou melhorar a meia-vida. Quantidades e razões adequadas de um aditivo que podem melhorar a toxicidade podem ser determinadas por meio de um ensaio celular. Com relação ao agente terapêutico de CSA, compostos redutores de toxicidade podem ser adicionados à composição farmacêutica como 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 10, 20, 50, ou 100 equivalentes de peso, ou uma faixa limitada por quaisquer dois dos referidos números, ou cerca de qualquer um dos números. Em algumas modalidades, o composto redutor de toxicidade é um cocoanfodiacetato como Miranol® (cocoanfodiacetato dissódico). Em outras modalidades, o composto redutor de toxicidade é um tensoativo anfotérico. Em algumas modalidades, o composto redutor de toxicidade é um tensoativo. Em outras modalidades, a razão molar entre cocoanfodiacetato e CSA é entre cerca de 8:1 e 1:1, de preferência, cerca de 4:1. Em algumas modalidades, o composto redutor de toxicidade é alantoína.

[0136] Em uma modalidade, os compostos aqui descritos podem ser formulados para administração oral em uma formulação à base de lipídios adequada para compostos de baixa solubilidade. As formulações de base lipídica podem, em geral, melhorar a biodisponibilidade oral de tais compostos.

[0137] Desta forma, uma composição farmacêutica compreende uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um composto aqui descrito, junto com ao menos um excipiente farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo que consiste em ácidos graxos de cadeia média ou ésteres de propileno glicol dos mesmos (por exemplo, ésteres de propileno glicol de ácidos graxos comestíveis, como os ácidos graxos caprílico e cáprico) e tensoativos farmaceuticamente aceitáveis como óleo de rícino hidrogenado de polioxila 40.

[0138] Em uma modalidade preferencial alternativa, ciclodextrinas podem ser adicionadas como intensificadores de solubilidade aquosa. As ciclodextrinas preferenciais incluem hidroxipropila, hidroxietila, glicosila, maltosila e derivados de maltotriosila de  $\alpha$ -,  $\beta$ -, e  $\gamma$ - ciclodextrina. Um intensificador de solubilidade de ciclodextrina particularmente preferencial é hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina (BPBC), que pode ser adicionado a qualquer uma das composições acima descritas para melhorar ainda as características de solubilidade aquosa dos compostos das modalidades. Em uma modalidade, a composição compreende cerca de 0,1% a cerca de 20% de hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina, com mais preferência, cerca de 1% a cerca de 15% de hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina, e com mais preferência ainda, de cerca de 2,5% a cerca de 10% de hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina. A quantidade de intensificador de solubilidade empregada dependerá da quantidade do composto das modalidades na composição.

[0139] Em algumas modalidades exemplificadoras, um CSA compreende um multímero (por exemplo, um dímero, trímero, tetrâmero, ou polímero de ordem mais alta). Em algumas modalidades exemplificadoras, os CSAs podem ser incorporados em composições ou formulações farmacêuticas. Tais composições/formulações farmacêuticas são úteis para administração a um indivíduo, in vivo ou ex vivo. As composições e formulações farmacêuticas incluem veículos ou excipientes para a administração a um indivíduo.

[0140] Tais formulações incluem solventes (aquosos ou não aquosos), soluções (aquosas ou não aquosas), emulsões (por exemplo, óleo-em-água ou água-em-óleo), suspensões, xaropes, elixires, dispersões, e meios de

suspensão, revestimentos, isotônicos e agentes retardantes ou promotores de absorção compatíveis com a administração farmacêutica ou contato ou aplicação in vivo. Os solventes, soluções e suspensões aquosos e não aquosos podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. Tais veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem comprimidos (revestidos ou não revestidos), cápsulas (duras ou macias), microesferas, pó, grânulos e cristais. Os compostos ativos suplementares (por exemplo, agentes conservantes, antibacterianos, antivirais e antifúngicos) podem também ser incorporados às composições.

[0141] Cossolventes e adjuvantes podem ser adicionados à formulação. Alguns exemplos não limitadores de cossolventes contêm grupos hidroxila ou outros grupos polares, por exemplo, álcoois, tais como álcool isopropílico; glicóis, como propileno glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol, éter glicólico; glicerol; álcoois de polioxietileno e ésteres de ácido graxo de polioxietileno. Os adjuvantes incluem, por exemplo, tensoativos como, lecitina de soja e ácido oleico; ésteres de sorbitano como trioleato de sorbitano; e polivinilpirrolidona.

[0142] Uma composição e/ou formulação farmacêutica contém uma quantidade total do(s) ingrediente(s) ativo(s) suficiente para alcançar um efeito terapêutico pretendido.

[0143] O termo "material de embalagem" refere-se à estrutura física que guarda um ou mais componentes do kit. O material para embalagem pode manter os componentes de forma estéril, e pode ser feito de material comumente usado para tais propósitos (por exemplo, papel, fibra corrugada, vidro, plástico, folha metálica, ampolas, frascos, tubos, etc). Um kit pode incluir uma pluralidade de componentes, por exemplo, dois ou mais compostos sozinhos ou em combinação com um agente ou tratamento ou fármaco para osteogênese, opcionalmente, estéril.

[0144] Um kit inclui um rótulo ou bula incluindo opcionalmente uma descrição dos componentes (o tipo, quantidades, doses, etc), instruções para o uso in vitro, in vivo, ou ex vivo, e quaisquer outros componentes da presente invenção. Os



rótulos ou bulas incluem "matéria impressa," por exemplo, papel ou papelão, ou separado ou fixado a um componente, um kit ou material de embalagem (por exemplo, uma caixa), ou fixado a uma ampola, tubo ou frasco contendo um componente do kit. Os rótulos ou bulas podem incluir ainda um meio legível por computador, como um disco (por exemplo, disquete, disco rígido, disco Zip), disco óptico como CD ou DVD-ROM/RAM, DVD, mp3, fita magnética, ou um meio de armazenamento elétrico, como RAM e ROM ou híbridos destes como meios de armazenamento óptico/magnético, cartões de memória ou mídia FLASH.

[0145] Um versado na técnica à qual pertencem essas modalidades exemplares irão compreender que as composições podem ser administradas de inúmeras maneiras. Por exemplo, a administração pode significar simplesmente aplicar as composições a um osso diretamente. Em algumas modalidades exemplares, a administração pode ser enteral, parenteral, ou tópica. Outros exemplos de vias de administração para contato ou liberação in vivo nas quais um composto pode, opcionalmente, ser formulado incluem inalação, respiração, intubação, instilação intrapulmonar, oral (bucal, sublingual, mucosa), intrapulmonar, retal, vaginal, intrauterina, intradérmica, tópica, dérmica, parenteral (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intraocular, intratraqueal, e epidural), intranasal, intratecal, intra-articular, intracavidade, transdérmica, iontoforética, oftálmica, óptica (por exemplo, córnea), intraglandular, intraorgãos, e/ou intralinfática.

[0146] As formas de aplicação podem ser homogêneas, por exemplo, formas em que a composição está em solução, ou heterogêneas, por exemplo, formas em que a composição está contida no interior de lipossomas ou microesferas. As formas podem produzir um efeito imediato, e podem, alternativamente, ou adicionalmente, produzir um efeito prolongado. Por exemplo, lipossomas, ou microesferas, ou outros meios similares de fornecimento de uma liberação estendida da composição, podem ser usados para estender o período durante o qual a composição é exposta à área alvo; composições não encapsuladas também podem ser fornecidas para um efeito imediato.

[0147] Em algumas modalidades, a composição ou o método inclui a administração de um CSA a partir de um dispositivo farmacêuticamente aceitável como bandagens, curativos cirúrgicos, gazes, tiras adesivas, grampos cirúrgicos, cliques, hemostatos, dispositivos intrauterinos, suturas, trocartes, cateteres, tubos, e implantes. Em algumas modalidades, o implante é uma pílula, pélete, bastão, parafuso, pastilha, disco, e/ou comprimido. Os dispositivos podem liberar a composição a uma área alvo por um período de tempo desejado. Em alguns exemplos de modalidades, a composição pode ser incorporada a um revestimento de dispositivo médico. Em algumas modalidades, o revestimento contém 0,1% em peso, 1% em peso, 5% em peso, 10% em peso, 15% em peso, 20% em peso, 25% em peso, 50% em peso, cerca de qualquer um dos números anteriormente mencionados, e/ou uma faixa limitada por quaisquer dois dos números anteriormente mencionados.

[0148] Os dispositivos de acordo com a revelação podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos, e podem incluir, ou serem feitos de material polimérico. Em alguns casos, o material polimérico é um material absorvível e em outros casos, um material não absorvível ou, em outros casos, um material reabsorvível. Os dispositivos podem, de fato, incluir absorvíveis, não absorvíveis, reabsorvíveis, e combinações dos mesmos.

[0149] Os materiais absorvíveis podem ser materiais sintéticos e materiais não sintéticos. Os materiais sintéticos absorvíveis incluem, mas não são limitados a polímeros celulósicos, polímeros de ácido glicólico, polímeros de metacrilato, polímeros de acetato de etileno-vinila, copolímero de etileno-álcool vinílico, policaprolactama, poliacetato, copolímeros de lactídeo e glicolídeo, polidioxanona, poligalactina, poliglecaprona, poligliconato, poligluconato, e combinações dos mesmos. Os materiais absorvíveis não sintéticos incluem, sem limitação, categut, membrana cargile, fásia lata, gelatina, colágeno, e combinações dos mesmos.

[0150] Materiais sintéticos não absorvíveis incluem, mas não se limitam a náilon, raions, poliésteres, poliolefinas, e combinações dos mesmos. Os

materiais não absorvíveis não sintéticos incluem, mas não são limitados a seda, seda dérmica, algodão, linho, e combinações dos mesmos.

[0151] As combinações dos dispositivos e carregadores/veículos anteriores também são previstas. Por exemplo, um gel ou pomada de CSA pode ser impregnado em uma bandagem ou curativo para ferimentos para aplicação do CSA a um local alvo. Como outro exemplo, um dispositivo implantável absorvível pode ser carregado com um material de CSA e liberar o CSA do dispositivo por um período desejado. Formulações, composições, e dispositivos de liberação controlada ou sustentada podem ser usados. Um período de aplicação desejado pode ser, por exemplo, ao menos cerca de 2, 3, 6, 10, 12, 18, 24 horas, ou, ou 1, 2, 4, 8, 12, 20, ou 30 dias, ou 1, 2, 3, 4, 5, 6, ou mais meses, e qualquer valor entre estes. A forma física usada para liberar o CSA não é de importância crítica e a escolha ou design de tais dispositivos está bem dentro do nível de habilidade de um versado na técnica.

[0152] Pode ser desejável fornecer outras condições na prática dos presentes métodos. Por exemplo, pode ser desejável assegurar que a região alvo seja suficientemente oxigenada; geralmente, é suficiente que oxigênio atmosférico esteja presente. Também pode ser desejável manter um nível desejado de umidade e uma temperatura particular; em algumas modalidades, um ambiente úmido e quente é desejável. Embora não seja necessário, também pode ser desejável estabelecer ou manter um ambiente estéril.

[0153] Adicionalmente, pode ser desejável incluir outros agentes terapêuticamente benéficos na formulação. Por exemplo, os veículos ou carregadores também podem incluir umectantes ou molhantes para manter um nível de umidade desejado na área tratada. Outras possibilidades incluem fármacos como anestésicos ou antibióticos, que fornecem outros efeitos desejados. Novamente, as possibilidades são ilimitadas e são deixadas a critério do versado na técnica. Em algumas modalidades exemplificadoras, a composição pode compreender um segundo CSA servindo ao propósito para o qual os CSAs são conhecidos.

### E. Coadministração

[0154] Para uso na presente invenção, "coadministração" significa administrar simultaneamente ou administrar substância seguida pela administração de uma segunda substância dentro de 24 horas, 20 horas, 16 horas, 12 horas, 8 horas, 4 horas, 1 hora, 30 minutos, 15 minutos, 5 minutos, 1 minuto, uma faixa limitada por quaisquer dois dos números anteriormente mencionados, e/ou cerca de qualquer um dos números anteriormente mencionados.

[0155] Em algumas modalidades, um ou mais CSAs são coadministrados. Em outras modalidades, a coadministração de CSAs explica o seu benefício terapêutico. Em algumas modalidades, a coadministração é simultânea.

[0156] Em algumas modalidades, agentes não CSA são administrados ao paciente. Em algumas modalidades, os agentes não CSA são coadministrados. Tais agentes incluem, mas não se limitam a um agente antifúngico aprovado por um órgão fiscalizador. Em algumas modalidades, o órgão fiscalizador é Food and Drug Administration (FDA).

[0157] Em algumas modalidades, o agente não-CSA é selecionado do grupo que consiste em um agente antifúngico, um antibiótico, um agente antiinflamatório não esteroide, um agente antiviral, um agente antirretroviral, um antipirético, um antiemético, um imunomodulador, um agente quimioterápico, um anti-histamínico, um agonista de receptor de opioide, um anticolinérgico, e um agonista do adrenorreceptor beta<sub>2</sub>. Tais agentes são conhecidos na técnica, por exemplo, cetoconazol, linezolida, ibuprofeno, rifampicina, aciclovir, aspirina, dolasetrom, interferon, cisplatina, difenidramina, morfina, atropina e albuterol.

[0158] Algumas modalidades são direcionadas para o uso de diagnóstico complementar para identificar um tratamento apropriado para o paciente. Um diagnóstico complementar é um teste ou dispositivo de diagnóstico in vitro que fornece informações essenciais para o uso seguro e eficaz de um produto terapêutico correspondente. Tais testes ou dispositivos podem identificar pacientes que possivelmente estão em risco para reações adversas como resultado do tratamento com um produto terapêutico específico. Tais testes ou

dispositivos podem também ou monitorar a resposta ao tratamento (ou uma estimativa da resposta aos possíveis tratamentos). Tal monitoramento pode incluir a programação, dosagem, descontinuação, ou combinações de agentes terapêuticos. Em algumas modalidades, o CSA é selecionado mediante a medição de um biomarcador no paciente. O termo biomarcador inclui, mas não se limita à regulação genética, níveis de proteína, níveis de RNA, culturas de sangue e/ou tecidos, e respostas celulares, como citotoxicidade. Em algumas modalidades, um ou mais CSAs são selecionados submetendo-se uma amostra do paciente a um dispositivo de diagnóstico complementar. Em algumas modalidades, a amostra é uma amostra de tecido. Em outras modalidades, a amostra de tecido é do fungo a ser tratado.

#### F. Dosagens

[0159] As formulações podem, por conveniência, ser preparadas ou fornecidas como uma forma de dosagem unitária. As técnicas de preparação incluem colocar o ingrediente ativo (por exemplo, CSA) em associação com veículo(s) ou excipiente(s) farmacêutico(s). Em geral, as formulações são preparadas por associar uniformemente e intimamente o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se necessário, moldar o produto. Por exemplo, um comprimido pode ser produzido por compressão ou moldagem. Comprimidos compactados podem ser preparados pela compressão, em uma máquina adequada, de um ingrediente ativo (por exemplo, um CSA) em uma forma de fluxo livre, como um pó ou grânulos, opcionalmente, misturada com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, conservante, ativo de superfície ou agente dispersante. Os comprimidos moldados podem ser produzidos moldando-se em um aparelho adequado uma mistura de composto em pó (por exemplo, CSA) umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem, opcionalmente, ser revestidos ou marcados e podem ser formulados de modo a proporcionar liberação lenta ou controlada de um ingrediente ativo.

[0160] Os compostos (por exemplo, CSAs), incluindo as formulações farmacêuticas podem ser embalados em formas de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Uma "forma de dosagem unitária" como aqui usado refere-se a uma unidade fisicamente discreta adequada como dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado; sendo que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de composto, opcionalmente em associação com um veículo farmacêutico (excipiente, diluente, veículo ou agente de enchimento) que, quando administrado em uma ou mais doses, é calculado de modo a produzir um efeito desejado (por exemplo, efeito ou benefício profilático ou terapêutico). As formas de dosagem unitária podem conter uma dose diária ou unidade, sub-dose diária, ou uma fração apropriada dos mesmos, de um composto administrado (por exemplo, CSA). As formas de dosagem unitárias incluem, por exemplo, cápsulas, trociscos, tabletes, pastilhas, comprimidos ampolas e frascos, que podem incluir uma composição em um estado seco por congelamento ou liofilizado; um veículo líquido estéril, por exemplo, pode ser adicionado antes da administração ou aplicação in vivo. As formas de dosagem unitária incluem, adicionalmente, por exemplo, ampolas e frascos com composições líquidas dispostas no mesmo. As formas de unidade de dosagem incluem, ainda, compostos para administração transdérmica, como "emplastros" que entram em contato com a epiderme do paciente por um período de tempo longo ou curto. As formas de dosagem unitária individuais podem ser incluídas em kits ou recipientes de múltiplas doses. As formulações farmacêuticas podem ser embaladas em formas de dosagem unitária única ou múltipla, para facilidade de administração e uniformidade de dosagem.

[0161] Os compostos (por exemplo, CSAs) podem ser administrados de acordo com os métodos em qualquer frequência como um único Bolus ou dose múltipla, por exemplo, um, dois, três, quatro, cinco, ou mais vezes por hora, diariamente, semanalmente, mensalmente, anualmente ou entre cerca de 1 a 10 dias, semanas, meses, ou por tanto tempo quanto necessário. As

frequências exemplificadoras variam tipicamente de 1 a 7 vezes, 1 a 5 vezes, 1 a 3 vezes, 2 vezes ou uma vez, diariamente, semanalmente ou mensalmente. A periodização do contato, administração ex vivo ou aplicação in vivo pode ser determinada pela infecção, patogênese, sintoma, patologia ou efeito colateral adverso a ser tratado. Por exemplo, uma quantidade pode ser administrada ao indivíduo substancialmente ao mesmo tempo, ou dentro de cerca de 1 a 60 minutos ou horas do início de um sintoma ou efeito colateral adverso, patogênese, ou vacinação. As composições farmacêuticas de longa atuação podem ser administradas duas vezes ao dia, uma vez ao dia, uma vez a cada dois dias, três vezes por semana, duas vezes por semana, a cada 3 a 4 dias, ou toda semana dependendo da meia-vida e taxa de depuração da formulação particular. Por exemplo, em uma modalidade, uma composição farmacêutica contém uma quantidade de um composto conforme aqui descrito que é selecionada para administração a um paciente em uma programação selecionada dentre: duas vezes ao dia, uma vez ao dia, uma vez a cada dois dias, três vezes por semana, duas vezes por semana, e uma vez por semana.

[0162] A liberação localizada é também contemplada, incluindo, mas não se limitando a técnicas de aplicação em que o composto é implantado, injetado, infundido, ou liberado localmente de outro modo. A liberação localizada é caracterizada por altas concentrações de fármaco no sítio de ação desejado (por exemplo, tumor, ou órgão a ser tratado) versus concentrações sistêmicas do fármaco. Formas de aplicação localizada bem conhecidas podem ser usadas, inclusive injeções de longa ação; infusão diretamente no local de ação; formas de liberação de depósito; composições de liberação controlada ou sustentada; emplastros transdérmicos; bombas de infusão; e similares. O CSA pode ainda ser incorporado em um material biodegradável ou bioerodível ou ser colocado em ou sobre um dispositivo médico.

[0163] As dosagens podem variar dependendo se o tratamento é terapêutico ou profilático, do início, progressão, severidade, frequência, duração, ou probabilidade ou suscetibilidade aos sintomas, do tipo de patogênese à qual o

tratamento está direcionado, desfecho clínico desejado, tratamentos anteriores, simultâneos ou subsequentes, da saúde geral, idade, sexo ou raça do indivíduo, da biodisponibilidade, dos potenciais efeitos colaterais adversos sistêmicos, regionais ou locais, da presença de outros distúrbios ou doenças no indivíduo, e de outros fatores que serão compreendidos pelos versados na técnica (por exemplo, histórico familiar ou médico). A dose, a frequência, ou a duração podem ser aumentadas ou reduzidas, conforme indicado pelo resultado clínico desejado, pelo estado da infecção, sintoma ou patologia, quaisquer efeitos colaterais adversos do tratamento ou terapia. O versado na técnica reconhecerá os fatores que podem influenciar a dosagem, a frequência e a periodização necessárias para proporcionar uma quantidade suficiente ou eficaz para fornecer um efeito ou benefício profilático ou terapêutico. A dosagem exata será determinada pelo praticante em vista de fatores relacionados ao indivíduo que requer tratamento. A dosagem e a administração são ajustadas para fornecer níveis suficientes do(s) agente(s) ativo(s) ou para manter o efeito desejado. Será compreendido que o tratamento conforme descrito aqui inclui prevenir uma doença, aliviar os sintomas, diminuir o tempo de progressão da doença, reverter o dano, ou curar uma doença.

[0164] A dosagem pode variar amplamente, dependendo dos efeitos desejados e da indicação terapêutica. Alternativamente, as dosagens podem ser baseadas e calculadas sobre a área de superfície do paciente, como entendido por aqueles versados na técnica. Embora a dosagem exata seja determinada de acordo com o fármaco específico, na maioria dos casos, algumas generalizações com relação à dosagem podem ser feitas. O regime de dosagem diária sistêmico para um paciente humano adulto pode ser, por exemplo, uma dose oral de entre 0,01 mg e 3000 mg do ingrediente ativo, de preferência, entre 1 mg e 700 mg, por exemplo 5 a 200 mg. A dosagem pode ser uma única dosagem ou uma série de duas ou mais dadas no curso de um ou mais dias, como é necessário pelo paciente. Em algumas modalidades, os compostos serão administrados por um período de terapia contínua, por exemplo, por uma semana ou mais, ou por meses ou anos. Doses adaptadas para tipos específicos de infecções fúngicas,



ou pacientes particulares podem ser selecionadas com base, em parte, nos valores de  $GI_{50}$ , TGI,  $LC_{50}$  apresentados nos exemplos que seguem.

[0165] Em casos onde dosagens para seres humanos para os compostos foram estabelecidas para ao menos alguma condição, as mesmas dosagens podem ser usadas, ou dosagens que estão entre cerca de 0,1% e 500%, com mais preferência, entre cerca de 25% e 250% da dosagem humana estabelecida. Quando nenhuma dosagem para seres humanos é estabelecida, como será o caso para composições farmacêuticas recentemente descobertas, uma dosagem para seres humanos adequada pode ser inferida a partir dos valores de  $ED_{50}$  ou  $ID_{50}$ , ou outros valores apropriados derivados de estudos *in vitro* ou *in vivo*, conforme qualificado por estudos de toxicidade e de eficácia em animais.

[0166] Em casos de administração de um sal farmacêuticamente aceitável, as dosagens podem ser calculadas como a base livre. Conforme será compreendido por aqueles versados na técnica, em certas situações pode ser necessário administrar os compostos aqui revelados em quantidades que excedem, ou mesmo excedem muito a faixa de dosagem preferida acima mencionada de modo a tratar eficazmente e agressivamente doenças ou condições particularmente agressivas.

[0167] A quantidade e o intervalo de dosagem podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis plasmáticos da porção ativa que são suficientes para manter os efeitos de modulação, ou a concentração eficaz mínima (MEC). Por exemplo, dosagens terapêuticas podem resultar em níveis plasmáticos de 0,05  $\mu\text{g/mL}$ , 0,1  $\mu\text{g/mL}$ , 0,5  $\mu\text{g/mL}$ , 1  $\mu\text{g/mL}$ , 5  $\mu\text{g/mL}$ , 10  $\mu\text{g/mL}$ , 15  $\mu\text{g/mL}$ , 20  $\mu\text{g/mL}$ , 25  $\mu\text{g/mL}$ , 30  $\mu\text{g/mL}$ , 35  $\mu\text{g/mL}$ , 40  $\mu\text{g/mL}$ , 45  $\mu\text{g/mL}$ , 50  $\mu\text{g/mL}$ , 55  $\mu\text{g/mL}$ , 60  $\mu\text{g/mL}$ , 65  $\mu\text{g/mL}$ , 70  $\mu\text{g/mL}$ , 75  $\mu\text{g/mL}$ , 80  $\mu\text{g/mL}$ , 85  $\mu\text{g/mL}$ , 90  $\mu\text{g/mL}$ , 95  $\mu\text{g/mL}$ , 100  $\mu\text{g/mL}$ , uma faixa delimitada por quaisquer dois dos números anteriormente mencionados ou cerca de qualquer um dos números e faixas anteriormente mencionadas. Em algumas modalidades, a dose terapêutica é suficiente para estabelecer níveis plasmáticos na faixa de cerca de 0,1  $\mu\text{g/mL}$  a cerca de 10  $\mu\text{g/mL}$ . Em outras modalidades, a dose

terapêutica é suficiente para estabelecer níveis plasmáticos na faixa de 1 µg/ml a 20 µg/ml. A MEC irá variar para cada composto mas pode ser estimada a partir de dados *in vitro*. Dosagens necessárias para alcançar a MEC irão depender de características individuais e da via de administração. Entretanto, ensaios ou bioensaios de HPLC podem ser usados para determinar as concentrações plasmáticas. Os intervalos de dosagem também podem ser determinados utilizando o valor de MEC. As composições devem ser administradas usando um regime que mantenha os níveis plasmáticos acima da MEC por 10 a 90% do tempo, de preferência, entre 30 a 90% e, com a máxima preferência, entre 50 e 90%. Nos casos de administração local ou absorção seletiva, a concentração local eficaz do fármaco pode não estar relacionada à concentração plasmática.

[0168] Os compostos aqui apresentados podem ser avaliados para eficácia e toxicidade usando métodos conhecidos. Por exemplo, a toxicologia de um composto particular, ou de um subconjunto dos compostos que compartilham certas porções químicas, pode ser estabelecida pela determinação da toxicidade *in vitro* para uma linhagem de células, como uma linhagem celular de mamífero, e de preferência, humana. Os resultados destes estudos são freqüentemente preditivos da toxicidade em animais, como mamíferos, ou mais especificamente, humanos. Alternativamente, a toxicidade de compostos particulares em um modelo animal, como camundongos, ratos, coelhos, ou macacos, pode ser determinada utilizando-se métodos conhecidos. A eficácia de um composto particular pode ser estabelecida usando vários métodos reconhecidos, como métodos *in vitro*, modelos animais, ou ensaios clínicos em seres humanos. Ao selecionar um modelo para determinar a eficácia, o versado na técnica pode ser guiado pelo estado da técnica para escolher um modelo, dose, via de administração e/ou regime apropriado.

[0169] Conforme descrito na presente invenção, os métodos das modalidades também incluem o uso de um composto ou de compostos, conforme descrito aqui, junto com um ou mais agentes terapêuticos adicionais para o tratamento de condições de doença. Dessa forma, por exemplo, a combinação

de ingredientes ativos pode ser: (1) coformulada e administrada ou aplicada simultaneamente em uma formulação combinada; (2) liberada alternadamente ou em paralelo como formulações separadas; ou (3) por qualquer outro regime de terapia de combinação conhecido na técnica. Quando liberada em terapia de alternância, os métodos aqui descritos podem compreender administrar ou liberar os ingredientes ativos sequencialmente, por exemplo, em solução, emulsão, suspensão, comprimidos, pílulas ou cápsulas separadas, ou por diferentes injeções em seringas separadas. Em geral, durante terapia de alternância, uma dosagem eficaz de cada ingrediente ativo é administrada sequencialmente, isto é, seriadamente, enquanto que na terapia simultânea, dosagens eficazes de dois ou mais ingredientes ativos são administradas juntas. Várias sequências de terapia de combinação intermitente também podem ser usadas.

### III. Tratamento de doenças fúngicas

[0170] Em algumas modalidades, o método de tratamento de uma infecção fúngica compreende identificar um paciente em necessidade de tratamento, e administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um antimicrobiano esteroidal catiônico (CSA), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo. Em algumas modalidades, o paciente não é imunocomprometido. Em algumas modalidades, o paciente é imunocomprometido. Em algumas modalidades, o paciente é infectado com vírus da imunodeficiência humana.

[0171] Em algumas modalidades, a infecção fúngica é causada por um ou mais fungos selecionados do grupo que consiste em *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, o gênero *Microsporum*, o gênero *Trychophyton*, *Candida albicans*, *Candida lusitaniae*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *blastomyces*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, *Coccidioides*

*immitis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, gênero *Penicillium*, e gênero *Cladosporium*.

[0172] Em algumas modalidades, a infecção fúngica é resistente a um ou mais agentes antifúngicos selecionados do grupo que consiste em terbinafina, anfotericina B, candicidina, filipina, hamicina, nistatina, rimocidina, bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, isoconazol, cetoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, fluconazol, isavuconazole, itraconazol, psocanazol, ravuconazol, terconazol, voriconazol, abafungina, amorolfina, butenafina, naftifina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ciclopirox, flucitosina, haloprogina, griseofulvina, e tolnaftato.

[0173] Em algumas modalidades, a infecção fúngica é uma infecção de pele. Em algumas modalidades, a infecção de pele é pé de atleta. Em algumas modalidades, a infecção fúngica é causada por um ou mais fungos do grupo que consiste em *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum*, ou *Trichophyton mentagrophytes*. Em algumas modalidades, a infecção de pele é micose. Em algumas modalidades, a infecção de pele é micose causada por um ou mais fungos dos gêneros *Microsporum* ou *Trichophyton*. Em algumas modalidades, a infecção de pele é *Tinea cruris* (micose na virilha). Em algumas modalidades, a infecção de pele é causada por um ou mais fungos do grupo que consiste em *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, e *Epidermophyton floccosum*.

[0174] Em algumas modalidades, a infecção fúngica é meningite fúngica. Em algumas modalidades, a infecção fúngica é uma infecção pulmonar. Em algumas modalidades, a infecção pulmonar é pneumonia.

[0175] Em algumas modalidades, o paciente tem uma doença pulmonar crônica. Em algumas modalidades, a doença pulmonar crônica é fibrose cística. Em algumas modalidades, a infecção pulmonar é causada por um ou mais do grupo que consiste em fungo *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma*

*capsulatum*, *Blastomyces*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, e *Coccidioides immitis*. Em algumas modalidades, a infecção é uma infecção ocular.

[0176] Em algumas modalidades, a infecção fúngica é micose de unha (por exemplo, afetando uma unha do dedo do pé, do dedo da mão ou uma estrutura análoga em um animal não humano). A micose de unha, ou onicomicose, pode ser causada por dermatófitos, *Candida*, e fungos não dermatófitos. Dermatófitos são os fungos mais comumente responsáveis por onicomicoses nos países ocidentais temperados; embora a *Candida* e os fungos não dermatófitos estejam mais frequentemente envolvidos nos trópicos e subtropicais com um clima quente e úmido, *Trichophyton rubrum* é o dermatófito mais comum envolvidos na onicomicose. Outros dermatófitos que podem estar envolvidos são *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, e *Trichophyton soudanense*. Um nome obsoleto que pode ser ainda relatado por laboratórios médicos é *Trichophyton mentagrophytes* para *Trichophyton interdigitale*.

[0177] Outros patógenos causadores incluem *Candida* e fungos não dermatófitos, em particular membros da geração de fungos *Scytalidium* (nome recentemente mudado para *Neoscytalidium*), *Scopulariopsis*, e *Aspergillus*. *Candida* spp. causa principalmente onicomicose da unha em pessoas cujas mãos são frequentemente submersas em água. *Scytalidium* afeta principalmente pessoas nos trópicos embora ele persista depois de a pessoa se mudar para áreas de clima temperado. Outros fungos afetam mais comumente pessoas com mais de 60 anos e sua presença na unha reflete um ligeiro enfraquecimento na capacidade da unha de se defender contra invasão fúngica.

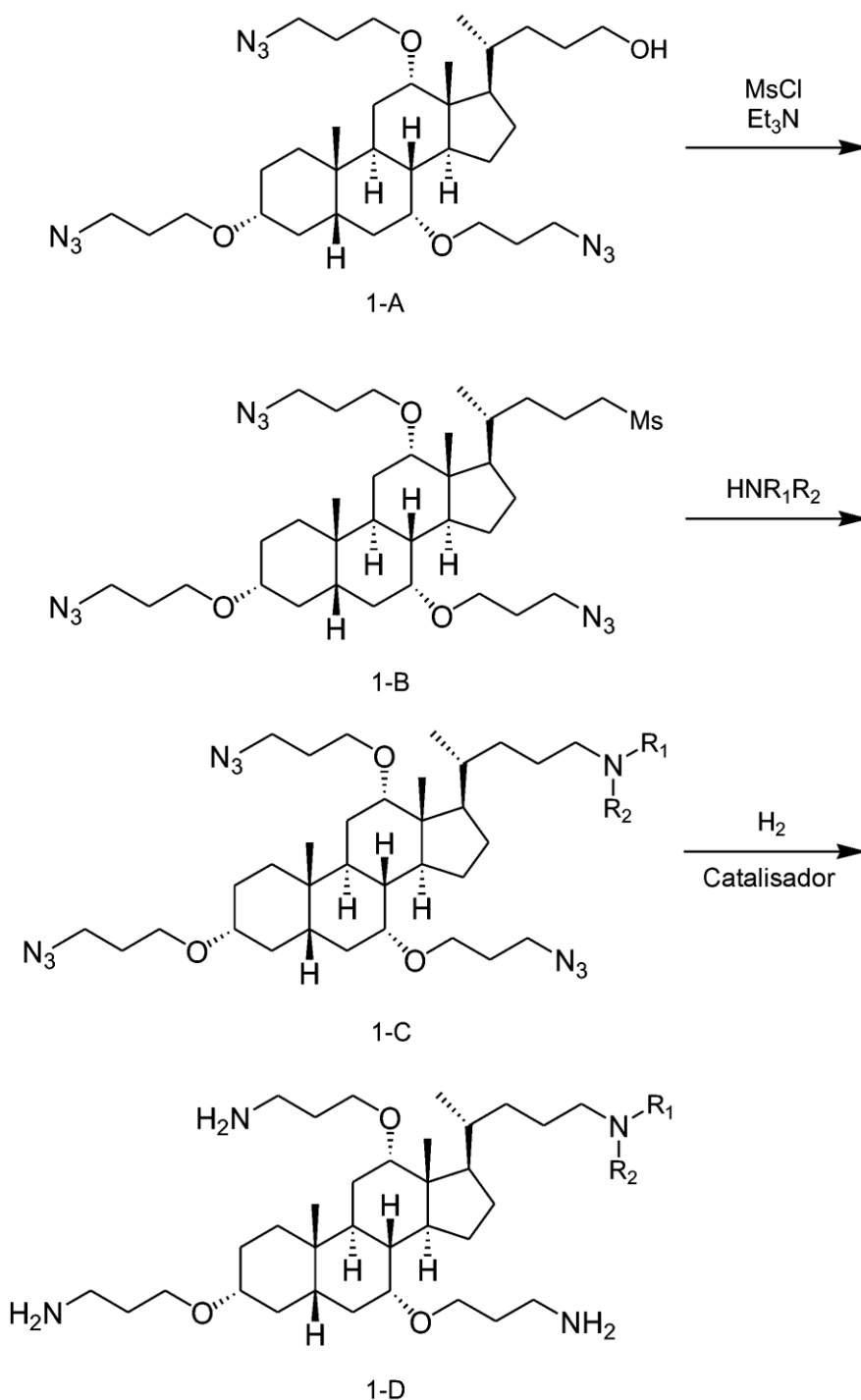
[0178] Em algumas modalidades, a micose de unha pode ser tratada pela aplicação tópica de uma composição sobre a superfície da unha e/ou inserida ou injetada no leito da unha sob unha. A composição tópica pode incluir um veículo líquido ou em gel adequado, um ou mais compostos de CSA, e opcionalmente, outros adjuvantes. De acordo com algumas modalidades, o

veículo pode ser um veículo líquido selecionado de modo a penetrar além da superfície da unha e ao menos parcialmente em direção ao leito da unha.

#### iv. Exemplos

##### Exemplo 1: Síntese de CSAs

[0179] Os compostos aqui descritos podem ser preparados através de métodos conhecidos, como aqueles revelados na patente U.S. nº 6.350.738, que está aqui incorporada por referência. Um versado na técnica irá compreender prontamente que variações menores de materiais de partida e reagentes podem ser utilizadas para preparar antimicrobianos esteroidais catiônicos novos e conhecidos. Por exemplo, a preparação de CSA-13 apresentados na patente U.S. nº 6.350.738 (composto 133) pode ser usada para preparar CSA-92 usando hexadecilamina em vez de octilamina, como apresentado. Um versado na técnica irá prontamente compreender a síntese química de CSAs a partir de princípios químicos fundamentais, como aqueles descritos na técnica anterior e exemplificados na presente invenção. Esquematicamente, por exemplo, a preparação de certos compostos de CSA pode ser realizada da seguinte forma:



[0180] Conforme mostrado acima, o composto 1-A é convertido em mesilato, composto 1-B usando condições conhecidas. O tratamento do composto 1-B com uma amina secundária, como  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  resulta na formação do composto 1-C, cujos grupos funcionais azido são reduzidos com gás

hidrogênio na presença de um catalisador adequado para produzir o composto 1-D. Os catalisadores adequados incluem paládio em carbono e catalisador Lindlar. O reagente  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  é particularmente limitado de acordo com esse esquema de reação. Por exemplo, quando  $\text{R}_1$  é hidrogênio e  $\text{R}_2$  é uma alquila  $\text{C}_8$ , o CSA-13 é obtido a partir da síntese. Quando  $\text{R}_1$  é hidrogênio e  $\text{R}_2$  é uma alquila  $\text{C}_{16}$ , CSA-92 é obtido a partir da síntese. Quando  $\text{R}_1$  e  $\text{R}_2$  são ambos alquila  $\text{C}_5$ , CSA-90 é obtido a partir da síntese.

Exemplo 2: Determinação da concentração inibitória mínima (MIC)

[0181] O CSA 8 e o CSA 13 foram dissolvidos em sulfóxido de dimetila (DMSO) para criar soluções de estoque. Essas soluções foram aplicadas a isolados de fungos para determinar a concentração inibitória mínima (MIC) para cada CSA.

[0182] Um agente antifúngico é diluído serialmente duas vezes em meio desejado para produzir dez concentrações do antifúngico sob investigação. O intervalo usado é escolhido para incluir os níveis séricos possíveis do fármaco. Um inóculo padronizado de células de levedura ou de conídios é diluído em um volume igual de meio desejado. O inóculo de levedura ou de conídios é incubado em poços com o fármaco diluído em série a 35° C. Dois poços são usados como controles. O poço de controle negativo tem apenas meio e serve como um controle de esterilidade. O poço de controle positivo tem o inóculo padronizado sem fármaco, e é usado para comparar com a quantidade de crescimento nos poços com fármaco.

[0183] O teste é relatado como MIC, ou concentração inibitória mínima em  $\mu\text{g/ml}$ . Esse número representa a concentração na qual o crescimento do organismo é inibido em 50% em relação ao poço de controle para leveduras, e 80% para dermatófitos e certas combinações de fungos filamentosos/antifúngicos. Leituras de anfotericina B são tomadas a 100% de inibição.

[0184] As culturas fúngicas foram preparadas da seguinte forma:

1. Cultivar *Candida* em um ágar de dextrose de batata por 24 horas a 35° C. Cultivar *Cryptococcus* sp. durante 48 horas.



2. Escolher 5 colônias com >1 mm de diâmetro para 5 ml de 0,85% de solução salina estéril em um tubo cônico estéril de 15 ml e vórtice.

3. Contar as células utilizando um hemacitômetro

4. Preparar uma suspensão de trabalho de células de levedura em RPMI-1640 a uma concentração final de

2 a  $5 \times 10^3$  UFC/ml (UFC = unidades formadoras de colônia ou células de levedura)

5. Preparar ao menos 2,5 ml da suspensão de levedura de trabalho por fármaco por placa.

[0185] As placas foram preparadas da seguinte forma:

1. Dispensar RPMI-1640 assepticamente em um reservatório de 25 ml.

2. Usar uma pipeta multicanais com 8 pontas, dispensar 100 µl de RPMI-1640 nos poços de uma placa de fundo redondo de 96 poços nas colunas 11 e 12. Estes irão servir como controles de crescimento e controle de esterilidade, respectivamente.

3. Remover o excesso de líquido do reservatório.

4. Adicionar a menor concentração de antifúngico a partir do conjunto de concentrações finais do reservatório e usar o mesmo conjunto de pontas, dispensar 100 µl nos poços da coluna 10.

5. Repetir as etapas 4 e 5 para cada concentração final, trabalhando da concentração mais baixa para a mais alta nas colunas 9 a 1, até que todas as colunas estejam preenchidas.

6. Usar um novo conjunto de pontas de pipeta e um novo reservatório, adicionar 100 µl de inóculo a cada poço, exceto a fileira doze.

7. Testar cada organismo em duplicata (isto é, adicionar o isolado um às fileiras 1 e 2, isolado dois às fileiras 3 e 4, etc)

8. Incubar as placas a 35°C por 24 h para *Candida* sp. e 72 h para *Cryptococcus* sp.

[0186] Procedimentos semelhantes são seguidos para *Aspergillus* sp., *Trichophyton* sp., e *Microsporum* sp.

[0187] As soluções de estoque de agentes antifúngicos solúveis em água e insolúveis em água foram preparadas de acordo com procedimentos laboratoriais padrão.

[0188] Testes de susceptibilidade antifúngica dão um resultado numérico expresso em µg/ml indicando uma MIC *in vitro*, ou uma concentração inibitória mínima do fármaco sendo investigado. O Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) forneceu diretrizes para testes padronizados de microdiluição em caldo (CLSI M27-A2 para leveduras e CLSI M38-A para os fungos filamentosos), que são seguidas no procedimento acima. O CLSI também publicou diretrizes para a interpretação dos resultados de MIC com base em estudos de correlação clínica para leveduras.

Fungos isolados	CSA 8	CSA 13
<i>Candida albicans</i>	8	2
<i>C. albicans</i> (resistente ao fluconazol)	8	2
<i>C. parapsilosis</i>	8	2
<i>C. krusei</i>	8	2
<i>C. krusei</i> (resistente ao fluconazol)	Não testado	1
<i>C. galabrata</i> (resistente ao fluconazol)	Não testado	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	32	8
<i>Aspergillus niger</i>	32	2
<i>Trichophyton rubrum</i>	16	4
<i>T. rubrum</i> (resistente à terbinafina)	32	4

T. mentagrophytes	16	2
T. tonsurans	8	2
Microsporum canis	16	2
Penicillium sp.	1	0,5
Cladosporium sp.	8	0,5

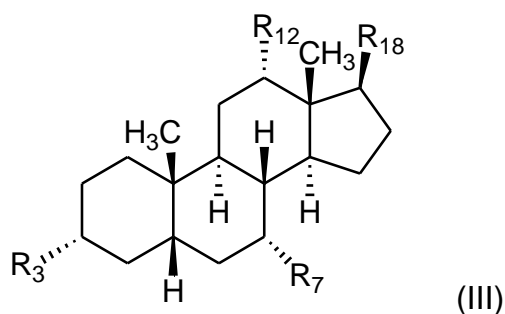
[0189] Experimentos adicionais de MIC foram conduzidos com CSA-13 e esqualamina, um agente antimicrobiano de aminoesterol conhecido.

<b>Fungos isolados</b>	<b>Esqualamina</b>	<b>CSA-13</b>
C. lusitaniae	4	0,5
C. glabrata	2	0,5
C. tropicalis	4	0,5
Cryptococcus neoformans	4	0,5
C. guilliermondii	4	0,5

[0190] A presente invenção pode ser concretizada em outras formas específicas sem que se desvie do seu espírito ou de suas características essenciais. As modalidades descritas devem ser consideradas em todos os respeitos apenas como ilustrativas e não restritivas. O escopo da invenção é, portanto, indicado pelas reivindicações anexas em vez de pela descrição anteriormente mencionada. Todas as alterações que estão dentro do significado e das faixas de equivalência das reivindicações são abrangidas em seu escopo.

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um esteróide antimicrobiano catiônico (CSA) composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção fúngica causada por um fungo selecionado do grupo consistindo de *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Penicillium sp.*, *Cladosporium sp.*, *Candida lusitanae*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida guilliermondii* e fungos resistentes a um ou mais agentes antifúngicos selecionados do grupo que consiste em terbinafina e fluconazol:



em que

R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, e R<sub>12</sub> são selecionados independentemente dentre o grupo que consiste em aminoalquilóxi e aminoalquilcarbóxi; e

R<sub>18</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste em alquilaminoalquila; alcóxicarbonilalquila; alquilcarboniloxialquila; di (alquil) aminoalquila; alquilcarboxialquila e hidroxialquila.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o medicamento é formulado para tratar um paciente não está imunocomprometido, ou que o composto CSA é usado para tratar um paciente que é imunocomprometido, tal como quando o paciente está infectado com o vírus da imunodeficiência humana.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a infecção fúngica é causada por um ou mais fungos selecionados do grupo que consiste de *Trichophyton rubrum*, *Cândida albicans* resistente a fluconazol,

*Candida lusitanae*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Cândida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium sp.* e *Cladosporium sp.*

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a infecção fúngica é resistente a um ou mais agentes anti-fúngicos selecionados a partir do grupo consistindo de terbinafina, anfotericina B, candicidina, filipina, hamicina, nistatina, rimocidina, bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, isoconazol, cetoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, psoaconazol, ravuconazol, terconazol, voriconazol, abafungina, amorolfina, butenafina, naftifina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ciclopirox, flucitosina, haloprogina, griseofulvina e tolnaftato.

5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a infecção fúngica é uma infecção de pele, tal como quando a infecção de pele é pé de atleta, tal como quando a infecção de pele é causada por um ou mais fungos selecionados a partir do grupo que consiste em *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*, ou em que a infecção de pele é uma micose, tal como quando a micose é causada por um ou mais fungos selecionados a partir dos gêneros *Trichophyton* ou *Microsporum*, em que a infecção de pele é *Tinea Curis* (comichão de atleta) ou em que a infecção de pele é causada por um ou mais fungos a partir do grupo que consiste em *Trichophyton Rubrum*, *Cândida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a infecção fúngica é meningite fúngica.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a infecção fúngica é uma infecção uma infecção pulmonar, em que a infecção pulmonar é pneumonia, ou em que a infecção fúngica está associada a uma doença pulmonar crônica, em que a doença pulmonar crônica é fibrose cística, ou em que a infecção fúngica é uma infecção pulmonar

causada por um ou mais fungos a partir do grupo consistindo de *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci* e *Coccidioides immitis*.

8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a infecção fúngica é fungos nas unhas (onicomicose), em que o fungo nas unhas (onicomicose) afeta, pelo menos, um de uma unha do pé, uma unha ou estrutura análoga em um animal não humano, em que o fungo nas unhas é causado por um fungo ou fungos selecionados a partir do grupo que consiste de dermatófitos, *Cândida*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense*, *Trichophyton mentagrophytes*, fungos *nondermatophytic*, *Scytalidium*, *Neoscytalidium*, *Scopulariopsis*, e *Aspergillus*.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a infecção fúngica é uma infecção ocular.

10. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que:

R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> e R<sub>12</sub> são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de um grupo aminoalquilóxi (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituído ou não substituído e de um grupo aminoalquilcarbóxi (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituído ou não substituído; e

R<sub>18</sub> é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de um grupo hidróxialquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituído ou não substituído, um grupo alquilcarbóxi- (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituído ou não substituído, um grupo alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) substituído ou não substituído e um grupo di (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> alquil) aminoalquila.

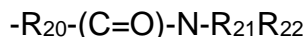
11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que:

R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> e R<sub>12</sub> são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de um grupo aminoalquilóxi (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) substituído ou não substituído e de um grupo aminoalquilcarbóxi (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) substituído ou não substituído; e

R<sub>18</sub> é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de um grupo hidróxialquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) substituído ou não substituído, um grupo

alquilcarbóxi- (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) substituído ou não substituído, um grupo alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) substituído ou não substituído e um grupo di (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> alquil) aminoalquila.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R<sub>18</sub> possui a seguinte estrutura:

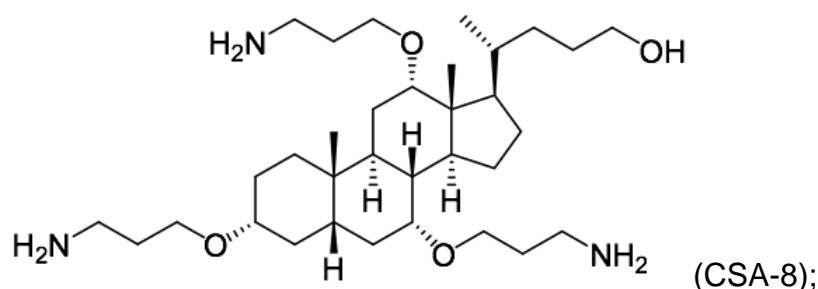


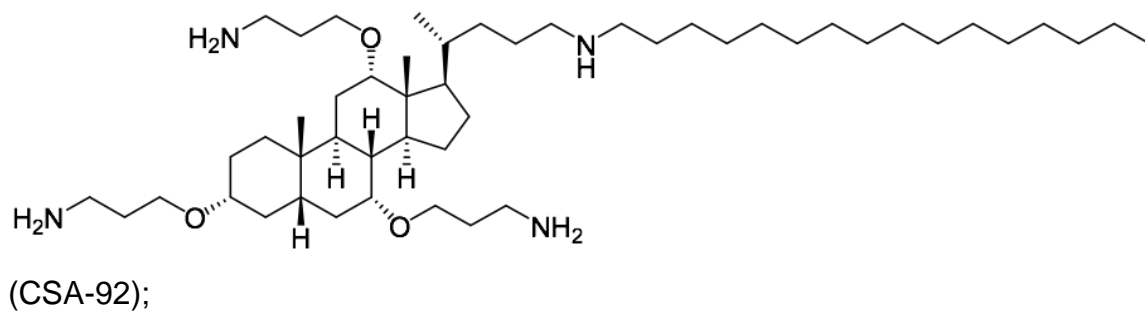
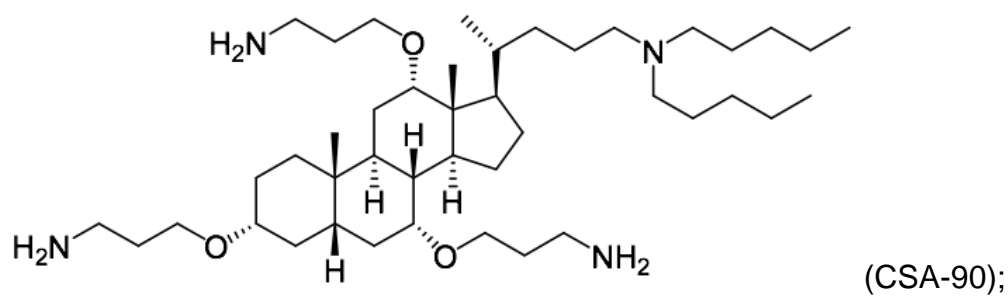
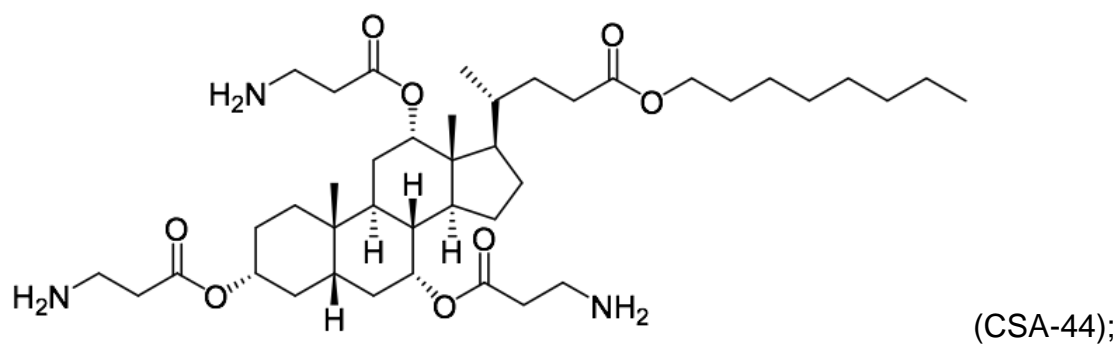
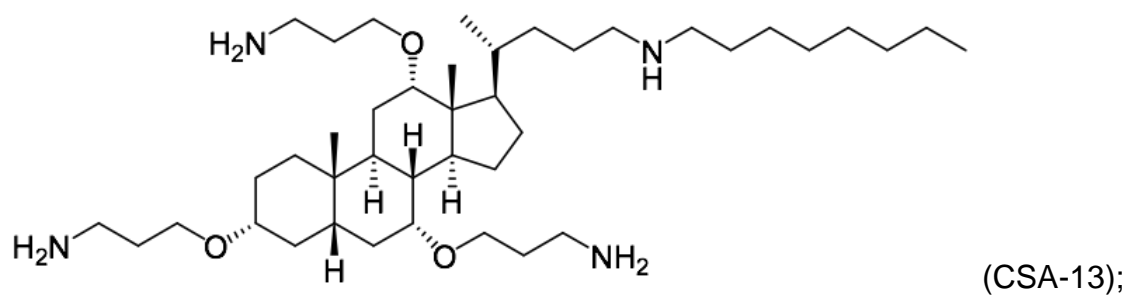
onde,

R<sub>20</sub> é omitido ou substituído ou não substituído alquila, alcenila, alcinila, ou arila, e R<sub>21</sub> e R<sub>22</sub> são selecionados independentemente de entre o grupo que consiste em hidrogênio, um grupo alquila substituído ou não substituído, um alcenila substituído ou não substituído, um alcinila substituído ou não substituído, ou um arila substituído ou não substituído, em que R<sub>21</sub> e R<sub>22</sub> são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente substituído, alcenila C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente substituído, alcinila C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente substituído, arila C<sub>6</sub> ou C<sub>10</sub> opcionalmente substituído, heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, heterociclila de 5 a 10 membros opcionalmente substituído, aralquil C<sub>7-13</sub> opcionalmente substituído, (heteroarila com 5 a 10 membros) alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, carbociclila C<sub>3-10</sub> opcionalmente substituído, C<sub>4-10</sub> (carbociclil) alquila opcionalmente substituído, (heterociclil de 5 a 10 membros) alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, amida opcionalmente substituído e um grupo protetor de amina adequado,

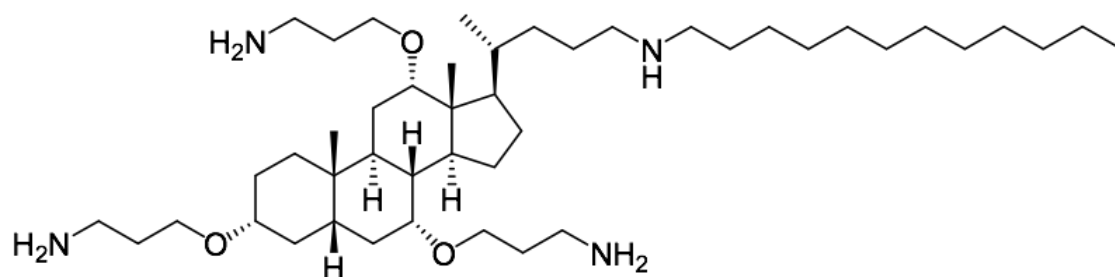
desde que pelo menos um de R<sub>21</sub> e R<sub>22</sub> não seja hidrogênio.

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o CSA ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é selecionado a partir do grupo consistindo em:

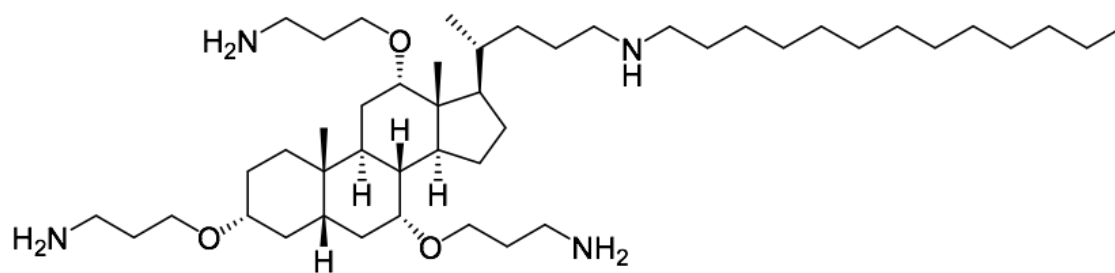




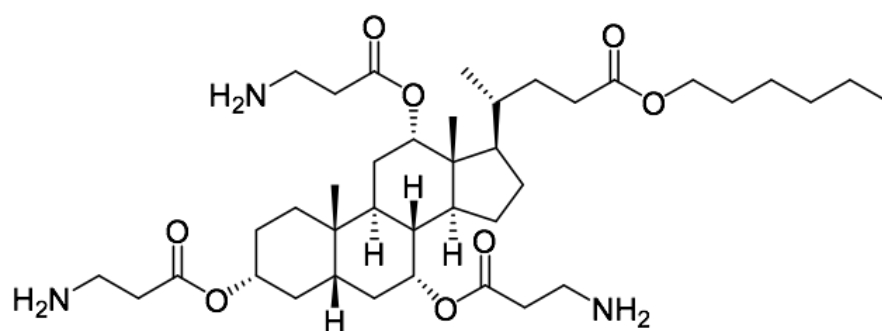




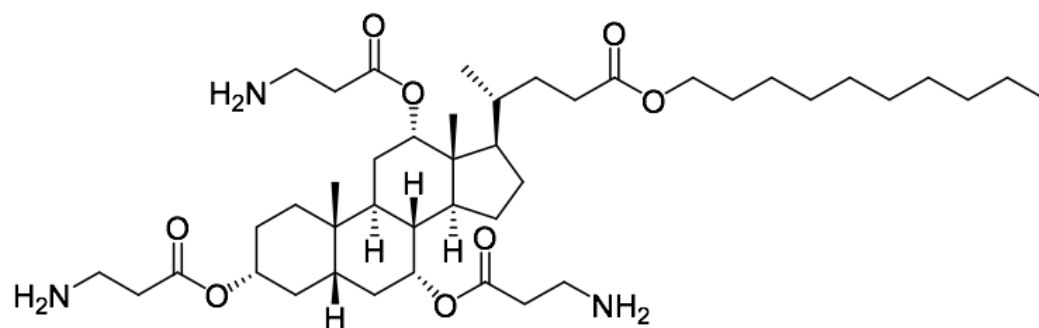
(CSA-131);



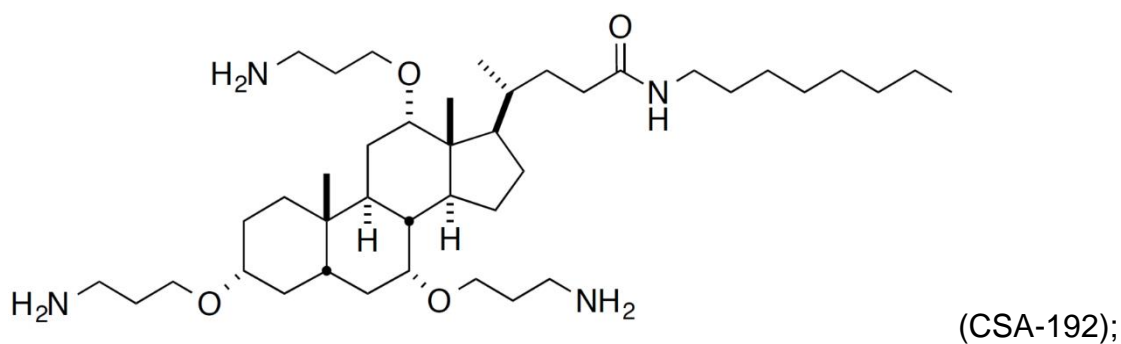
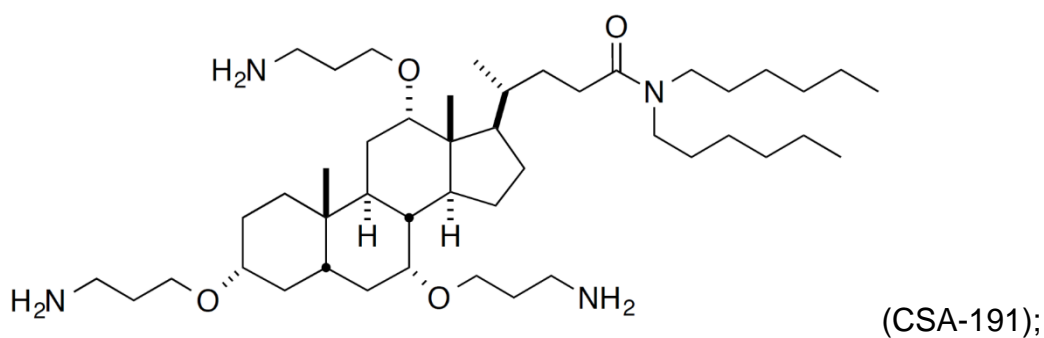
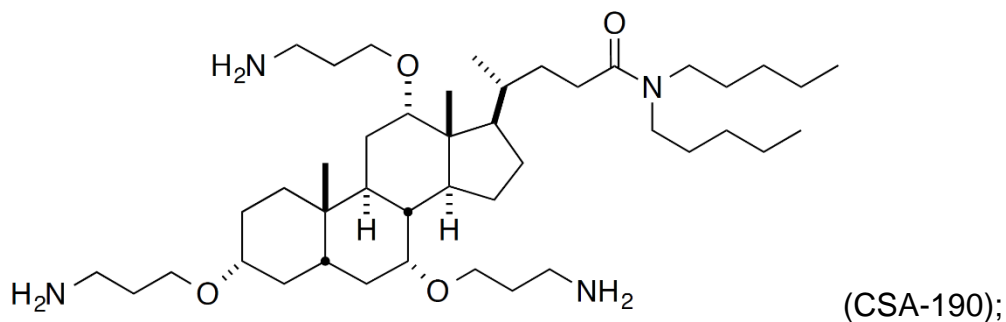
(CSA-138);



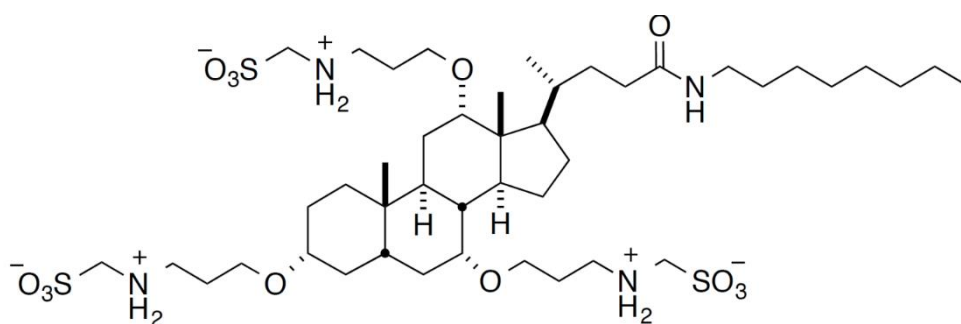
(CSA-142);



(CSA-144);



e



(CSA-192MS); e saís farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o sal farmacologicamente aceitável é um sal de

cloridrato, tal como um sal mono-cloridrato, um sal de di-cloridrato, um sal de tri-hidrocloreto ou um seu sal tetra-cloridrato.

15. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o medicamento é formulado para tratar um mamífero, tal como um ser humano.

16. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o composto CSA é combinado ou administrado com pelo menos um agente terapêutico não-CSA, em que o agente terapêutico não-CSA é selecionado a partir do grupo que consiste de um agente antifúngico, um antibiótico, um agente anti-inflamatório não-esteroidal, um agente anti-viral, um agente anti-retroviral, anti-pirética, um antiemético, um imunomodulador, um agente quimioterapêutico, um anti-histamina, um agonista do receptor de opide, um agente anti-colinérgico e um agonista beta2-adrenérgico.

17. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o medicamento é formulado para ser administrado por pelo menos um modo de administração selecionado a partir do grupo constituído por inalação, injeção intravenosa, injeção subcutânea, injeção intraperitoneal, injeção de depósito, injeção intramuscular, emplastro transdérmico, creme tópico, gotas para os ouvidos e colírio.

18. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o medicamento é uma formulação farmaceuticamente aceitável.