



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 456**

51 Int. Cl.:
C07D 513/22 (2006.01)
C12N 1/20 (2006.01)
C12P 17/14 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07863118 .1**
96 Fecha de presentación : **19.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2097423**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54 Título: **Macrociclos de aminotiazol, sus usos como compuestos antibacterianos y procesos para su producción.**

30 Prioridad: **20.12.2006 US 871051 P**
13.02.2007 US 889591 P
05.03.2007 US 892988 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.07.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Lamarche, Matthew J.;**
Leeds, Jennifer A.;
Krastel, Philipp y
Naegeli, Hans-Ulrich

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 362 456 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Macrociclos de aminotiazol, sus usos como compuestos antibacterianos y procesos para su producción

5 Campo de la invención

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos antibacterianos derivados de un nuevo microorganismo *Nonomuraea sp* Bp3714-39, con sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables, y con métodos para obtener y utilizar tales compuestos.

10

Antecedentes de la invención

La familia de las *Streptosporangiaceae* son un subgrupo de un grupo grande y complejo de bacterias Gram-positivas colectivamente conocidas como actinomicetos. Durante las últimas décadas estos organismos, que son abundantes en el suelo, han generado un interés comercial y científico significativo como resultado del gran número de compuestos terapéuticamente útiles, particularmente antibióticos, producidos como metabolitos secundarios. La intensa búsqueda de cepas capaces de producir nuevos antibióticos ha conducido a la identificación de cientos de nuevas especies.

15

20

Una cepa representativa de actinomicetos, perteneciente a la familia *Pseudonocardiaceae*, *Amycolatopsis sp.* MI481-42F4 produce Amitiamicina A hasta D, que muestra actividad antibacteriana (ver J. Antibiotics, 47 (1994), 668 - 674 y 1136- 1153, JP1998059997(A), JP1997124503(A), JP1995215989(A), JP1994263784(A), JP1993310766(A), JP10059997A2(A), JP09124503A2(A)). J. Antibiotics, 48; (1995), 1039 - 1042, WO2006/086012, EP 0494078, WO2007/142986 describe derivados de GE 2270 obtenidos por medio de fermentación que tienen propiedades antibióticas.

25

Un problema de importancia significativa es la creciente incidencia de bacterias resistentes a los antibióticos tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) entre los aislados clínicos encontrados en todo el mundo. Como con organismos resistentes a la vancomicina, muchas cepas de MRSA son resistentes a la mayoría de los antibióticos conocidos, pero cepas de MRSA han permanecido sensibles a la vancomicina. Sin embargo, en vista del número creciente de reportes de aislados clínicos resistentes a la vancomicina y el creciente problema de resistencia bacteriana, existe una creciente necesidad de nuevas entidades moleculares efectivas contra los organismos Gram-positivos actualmente problemáticos y los emergentes.

30

35

Esta creciente resistencia a múltiples fármacos ha reavivado recientemente el interés en la búsqueda de nuevas clases estructurales de antibióticos que inhiban o maten estas bacterias. Se han aislados nuevos antibióticos a partir de hongos y bacterias.

40

Aunque se han identificado muchos compuestos biológicamente activos de bacterias, subsiste la necesidad de obtener nuevos compuestos con propiedades mejoradas. Los métodos actuales para obtener tales compuestos incluyen la selección de aislados naturales y modificación química de compuestos existentes, siendo ambos muy costosos y consumen mucho tiempo.

45

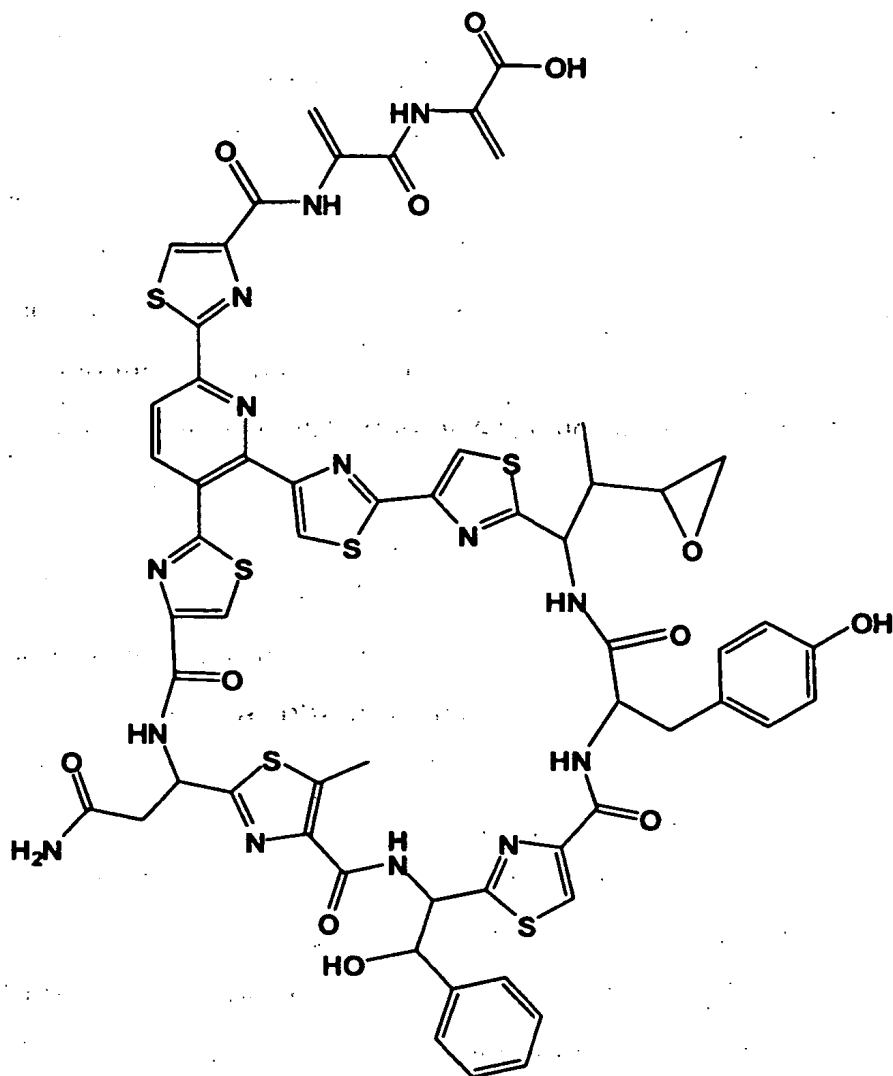
Por lo tanto, existe una gran necesidad de obtener compuestos farmacéuticamente activos en una forma rentable y con alto rendimiento. La presente invención resuelve estos problemas proporcionando una nueva cepa de la familia *Streptosporangiaceae* capaz de producir un nuevo y potente compuesto terapéutico y métodos para generar tales nuevos compuestos.

50

Resumen de la invención

Subsiste la necesidad por nuevos tratamientos y terapias para infecciones bacterianas. Existe también la necesidad por compuestos útiles en el tratamiento o la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de infecciones bacterianas. Además, existe la necesidad por métodos para modular la actividad del factor de alargamiento EF-Tu, utilizando los compuestos suministrados aquí.

En un aspecto, la invención se relaciona con un compuesto I de la fórmula I



(I)

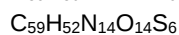
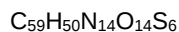
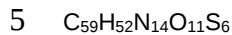
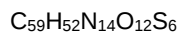
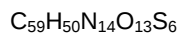
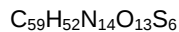
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula molecular $C_{59}H_{50}N_{14}O_{12}S_6$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca además un compuesto que tiene una fórmula molecular seleccionada del grupo que consiste de:

15	$C_{59}H_{52}N_{14}O_{12}S_6$
	$C_{59}H_{50}N_{14}O_{12}S_6$
	$C_{59}H_{52}N_{14}O_{11}S_6$
	$C_{59}H_{52}N_{14}O_{10}S_6$
	$C_{59}H_{50}N_{14}O_{13}S_6$
20	$C_{59}H_{52}N_{14}O_{13}S_6$



10 En otro aspecto, la invención describe un método para tratar una infección bacteriana en donde el tratamiento incluye la administración a un individuo que requiera del mismo de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de las fórmulas I hasta XXII.

15 En otro aspecto, la invención describe un método para tratar un estado asociado con EF-Tu en donde el tratamiento incluye administrar a un individuo que requiera del mismo una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de las fórmulas I hasta XXII, para tratar un estado asociado con EF-Tu.

20 En aún otro aspecto, la invención describe un método para tratar, inhibir o prevenir la actividad de EF-Tu en un individuo que requiera del mismo, que incluye administrar a un individuo una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de las fórmulas I hasta XXII. En un aspecto, se trata una infección bacteriana en un individuo que requiera de la misma.

25 En otro aspecto, la invención describe un método para tratar, inhibir o prevenir la actividad de bacteria en un individuo que requiera del mismo, que incluye administrar a un individuo una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de las fórmulas I hasta XXII en donde el compuesto interactúa con cualquier objetivo en el ciclo de vida de la bacteria. En una modalidad, el objetivo es EF-Tu.

30 En otro aspecto, la invención describe un método para tratar una infección bacteriana en un individuo, en donde el tratamiento incluye administrar a un individuo que requiera del mismo una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de las fórmulas I hasta XXII y un portador farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se trate la infección bacteriana.

35 En aún otro aspecto, la invención describe un método para tratar una infección bacteriana en donde el tratamiento incluye administrar a un individuo que requiera del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de las formulas I hasta XXII, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente terapéutico, de tal manera que se trate la infección bacteriana. En un aspecto, se administran el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico como parte de la misma composición farmacéutica. En otro aspecto, se administran al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de las fórmulas I hasta XXII y los otros agentes terapéuticos como composiciones farmacéuticas separadas, y se administra el compuesto antes de, al mismo tiempo que, o después de la administración del otro agente.

40 En otro aspecto, la invención describe un tratamiento empacado para una infección bacteriana, que consta de las fórmulas I hasta XXII, empacadas junto con las instrucciones para usar una cantidad efectiva del compuesto para tratar una infección bacteriana.

45 En otro aspecto, la invención describe un método para tratar acné en un individuo que requiera del mismo, en donde el tratamiento incluye administrar a un individuo una cantidad farmacéuticamente aceptable de compuestos seleccionados de las fórmulas I hasta XXII.

50 En otro aspecto, la invención describe un método para tratar infecciones bacterianas tales como endocarditis bacteriana o sepsis bacteriana o ambos trastornos en un individuo que requiera del mismo, en donde el tratamiento incluye administrar a un individuo una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto seleccionado de las fórmulas I hasta XXII.

En incluso otro aspecto, la invención describe una composición farmacéutica que incluye un compuesto seleccionado de las fórmulas I hasta XXII y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5 La invención abarca además compuestos obtenidos por medio de un método que comprende: a) cultivar *Nonomuraea sp* Bp3714-39 o una variante o mutante de la misma que produce antibiótico, en donde se lleva a cabo el cultivo bajo condiciones aeróbicas en un medio nutriente que contiene al menos una fuente de átomos de carbono y al menos una fuente de átomos de nitrógeno; y b) aislar un compuesto antibiótico de la bacteria cultivada en la etapa (a).
- 10 En un aspecto, el compuesto antibiótico I de la presente invención genera un espectro de RMN de ^{13}C esencialmente como se muestra en la FIG. 1. En otro aspecto, el compuesto antibiótico I de la presente invención genera un espectro de RMN de ^1H de la FIG. 2. En otro aspecto el compuesto I genera el espectro IR de la FIG. 3.
- 15 La invención abarca además un proceso para preparar un compuesto antibiótico, que comprende el cultivo de *Nonomuraea sp* Bp3714-39 o una variante o mutante de la misma que produce antibiótico, en un medio nutriente que contiene al menos una fuente de átomos de carbono y al menos una fuente de átomos de nitrógeno, y el aislamiento y purificación del compuesto. Las fuentes adecuadas de átomos de carbono y de átomos de nitrógeno están ejemplificadas en la Tabla 1 a continuación.

20

Tabla 1: fuentes de átomos de carbono y nitrógeno	
Fuentes de átomos de carbono	Fuentes de átomos de nitrógeno
Agar	Mezclas de aminoácidos
Licor escarpado del maíz	Amonio
Aceites de pescado	Asparagina
Fructosa	Infusión de corazón y cerebro
Glucosa	Peptonas de caseína
Glicerol	Licor escarpado del maíz
Lactosa	Cisteína
Extracto de malta	Peptonas de carne
Manitol	Nitrato
Manosa	Peptonas vegetales
Extracto de carne	Prolina
Aceites vegetales	Serina
Sacarosa	Harina de soja
Leche desnatada en polvo	Proteína de soja
Almidón	Tirosina
Extracto de trigo	Valina
Extracto de levadura	Extracto de levadura

En otro aspecto, se lleva a cabo el cultivo a una temperatura en el rango de 18°C a 40°C. En una modalidad tradicional, la temperatura está en el rango de 28 °C a 32 °C.

- 25 En otro aspecto, se lleva a cabo el cultivo a un pH en el rango de 6 a 9.

La invención abarca además la cepa Bp3714-39 de *Nonomuraea* que tiene el Número de Acceso de la Autoridad Internacional de Depósito No. DSM18831.

- 30 Breve descripción de las figuras

FIG. 1: Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto I en $\text{d}_6\text{-DMSO}$

FIG. 2: Espectro de RMN de ^1H del compuesto I en $\text{d}_6\text{-DMSO}$

35

FIG. 3: Espectro de IR (pastilla de KBr) de fórmula I

FIG. 4: Secuencia ribosomal de 16S de la cepa Bp3714-39 de *Nonomuraea* sp

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se relacionan con nuevos compuestos antibióticos, denominados aquí como el "compuesto" o el "compuesto de la presente invención," que se aíslan de una nueva cepa de actinomicetos, la cepa Bp3714-39 de *Nonomuraea* sp.. Este microorganismo filamentosos fue analizado utilizando la determinación del ARN ribosomal 16S y se encontró que pertenece a la familia de *Streptosporangiaceae*. La secuencia del ARN 16s se muestra en la FIG. 4. Este organismo ha sido depositado el 30-11-2006, con DSMZ-Deutsche Sammlung Von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH and address Inhoffenstrasse 7B, D-38124 Braunschweig.

La invención está dirigida también a moduladores del factor de alargamiento EF-Tu. Los compuestos son particularmente útiles para interferir con el ciclo de vida de bacterias y en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana o condiciones fisiológicas asociadas con ella. La presente invención está dirigida también a métodos de terapia de combinación para inhibir la actividad de EF-Tu en las células, o para tratar o prevenir una infección bacteriana en individuos utilizando los compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas, o kits de las mismas.

La invención se relaciona además con sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los compuestos de la presente invención y con métodos para obtener tales compuestos. Un método para obtener el compuesto es por medio de cultivo de la cepa Bp3714-39 de *Nonomuraea* sp., o un mutante o una variante de la misma, bajo condiciones adecuadas de estreptomicetos, utilizando los métodos de fermentación descritos aquí.

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sales pueden ser preparadas en una forma ya conocida. Por ejemplo, se pueden formar sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metal alcalinotérreo o de metal alcalino, tal como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos ácidos, tales como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato o carbonato ácido, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o únicamente un pequeño exceso del agente formador de la sal que es preferiblemente utilizado. Las sales de adición ácida de compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Se pueden formar las sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos y básicos formadores de sales, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, por medio de la neutralización de sales, tales como las sales de adición ácida, hasta el punto isoelectrico, por ejemplo, con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores iónicos.

Las sales pueden ser convertidas en una forma habitual en los compuestos libres; las sales metálicas y de amonio puede ser convertidas, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácida, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que pueden ser obtenidas de acuerdo con la invención pueden ser separadas en una forma ya conocida en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden ser separados, por ejemplo, dividiendo entre mezclas de disolventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o, por ejemplo, por medio de cromatografía líquida de presión media sobre una columna en fase reversa, y se pueden separar racematos, por ejemplo, por medio de la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puras y separación de la mezcla de diastereoisómeros obtenibles de esta manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o por medio de cromatografía sobre materiales ópticamente activos en columna.

Los compuestos intermedios y los productos finales pueden ser elaborados y/o purificados de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

La siguiente descripción detallada divulga cómo elaborar y utilizar los compuestos de la presente invención y las composiciones que contienen este compuesto para inhibir el crecimiento de bacterias y/o rutas de enfermedades específicas o condiciones asociadas con la actividad de EF-Tu.

Por lo tanto, ciertos aspectos de la presente invención se relacionan con composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención junto con un portador farmacéuticamente aceptable, y con métodos para la producción de tales compuestos.

Definiciones

Por conveniencia, se provee a continuación el significado de ciertos términos y frases utilizados en la presente descripción, en los ejemplos, y en las reivindicaciones anexas.

Como se lo utiliza aquí, el término "compuesto" se refiere a una clase de compuestos macrocíclicos. El término incluye, pero no se limita a, los compuestos que sirven como ejemplo de la presente invención. El término también abarca el uso de más de un compuesto de inversión. Como se lo utiliza aquí, los compuestos de la invención también incluyen compuestos de esta clase que pueden ser utilizados como compuestos intermedios en síntesis química.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y son útiles en el tratamiento de enfermedades. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

El término "uso" incluye una o más de las siguientes modalidades de la invención, respectivamente: el uso en el tratamiento de infecciones bacterianas; el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para ser utilizadas en el tratamiento de estas enfermedades, por ejemplo, en la fabricación de un medicamento; métodos de uso de compuestos de la invención en el tratamiento de estas enfermedades; preparaciones farmacéuticas que tienen compuestos de la invención para el tratamiento de estas enfermedades; y compuestos de la invención para uso en el tratamiento de estas enfermedades; según sea apropiado y oportuno, si no se establece otra cosa. El término "uso" incluye además las modalidades de las composiciones que se enlazan con un compuesto de la presente invención suficientemente para servir como trazadores o marcadores, de manera que cuando se acoplan con un flúor o etiqueta, o se hacen radioactivos, puedan ser utilizados como un reactivo de investigación o como un agente de diagnóstico o formador de imágenes.

En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención se usa para tratar enfermedades o condiciones asociadas con EF-Tu, y el uso del compuesto como un inhibidor de uno o más moléculas de EF-Tu, incluidas secuencias de ácido nucleico o proteínas que contienen EF-Tu. Se prevé que un uso puede ser un tratamiento para inhibir una o más isoformas de EF-Tu.

Como se lo utiliza aquí, el término "infección(es) bacteriana(s)" incluye, pero no se limita a, infecciones bacterianas que se presentan en mamíferos, peces y aves así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas que pueden ser tratadas o prevenidas por medio de la administración de antibióticos tales como los compuestos de la presente invención. Además del tratamiento de las infecciones causadas por cepas resistentes a múltiples fármacos de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Enterococci*, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de infecciones causadas por otras bacterias incluyendo, pero sin limitarse a, *Clostridium difficile*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Chlamydia trachomatis*.

Las infecciones bacterianas y trastornos relacionados con tales infecciones incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acné, rosácea, infección de la piel, neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis, y mastoiditis

relacionada con infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus* spp. o *Pseudomonas* spp.; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionada con infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los Grupos C y G, *Clostridium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones no complicadas de la piel e infecciones de tejido blando, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionada con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos positivos para coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, grupos Estreptocócicos C-F (estreptococos de colonia pequeña), estreptococos viridans, *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*; infecciones agudas del tracto urinario no complicadas relacionadas con infección por *S. saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Nisseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxinas relacionadas con infecciones por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de choque tóxico), o estreptococos de los Grupos A, S y C; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infecciones por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacriocistitis relacionada con infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria* spp.; enfermedad diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoarios intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium* spp., infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos viridans; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; infección de la piel por *S. aureus*, *Propionibacterium acne*; aterosclerosis relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*; o similares.

Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con tales infecciones que pueden ser tratados o prevenidos en animales incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: enfermedad respiratoria bovina relacionada con infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, o *Bordetella* spp.; enfermedad entérica vacuna relacionada con infección por *E. coli* o protozoarios (es decir, coccidia, criptosporidiosis, etc.), mastitis de vacas lecheras relacionada con infección por *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, o *Enterococcus* spp.; enfermedad respiratoria porcina relacionada con infección por *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, o *Mycoplasma* spp.; enfermedad entérica porcina relacionada con infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* spp., o *Serpulina hyodysenteriae*; podredumbre de las patas de las vacas relacionada con infección por *Fusobacterium* spp.; metritis bovina relacionada con infección por *E. coli*; verruga peluda bovina relacionada con infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; ojo rosado en bovinos relacionada con infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro de las vacas relacionada con infección por protozoarios (es decir, neosporium); infección del tracto urinario en perros y gatos relacionada con infección por *E. coli*; infecciones de tejido blando y piel en perros y gatos relacionada con infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus coagulasa negativos* o *P. multocida*; infecciones dentales o de la boca en perros y cabras relacionada con infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Campylobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Erysipelothrix* spp., *Rhodococcus* spp., *Trypanosoma* spp., *Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Toxoplasma* spp., *Pneumocystis* spp., *Leishmania* spp., *Trichomonas* spp. o *Prevotella* spp. Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con tales infecciones que pueden ser tratados o prevenidos de acuerdo con el método de la presente invención están mencionados en J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con tales infecciones que pueden ser tratados o prevenidos en animales incluyen, pero no se limitan a, trastornos dermatológicos, tales como acné, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo; infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones de los ojos, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, encías y mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones óseas y de articulaciones, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis

antibacteriana de cirugías, profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tal como los pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer, o pacientes de trasplantes de órganos y enfermedades crónicas causadas por organismos infecciosos, por ejemplo, arteriosclerosis.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por medio de cualquier sistema de suministro disponible y efectivo que incluye, pero sin limitarse a, suministro oral, bucal, parenteral, por medio de atomizador para inhalación, por medio de aplicación tópica, por inyección, en forma transdérmica, o rectal (por ejemplo, por medio del uso de supositorios) en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos, convencionales farmacéuticamente aceptables, según se desee. El suministro parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal, o técnicas de infusión.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir como isómeros ópticos formando mezclas de compuestos racémicos o no racémicos. Los compuestos de la presente invención son útiles como isómeros individuales o como una mezcla de formas isoméricas estereoquímicas. Los diastereoisómeros, es decir, isómeros estereoquímicos no superponibles, pueden ser separados por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación. Los isómeros ópticos pueden ser obtenidos por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales.

- 20 Los términos "microorganismo productor de antibiótico" y "productor de compuestos antibióticos", como se los utiliza aquí, se refieren a un microorganismo que transporta información genética necesaria para producir los compuestos antibióticos de la presente invención y/o derivados de los mismos, ya sea que el organismo produzca naturalmente el compuesto o no. Los términos aplican igualmente a organismos en los cuales la información genética para producir el compuesto antibiótico se encuentra en el organismo tal como existe en su entorno natural, y a organismos en los cuales la información genética es introducida por medio de técnicas recombinantes.

- 30 Los organismos específicos contemplados aquí incluyen, sin limitación, organismos del suborden actinomiceto *Streptosporangineae* que incluye las familias *Nocardiopsaceae*, *Streptosporangiaceae* y *Thermomonosporaceae*, de las cuales los géneros preferidos incluyen *Acrocarpospora*, *Actinomadura*, *Herbidospora*, *Microbispora*, *Microtetraspora*, *Nocardiopsis*, *Nonomuraea* ((*Nonomuria* sic, corregida por Chiba et al (1999) a *Nonomuraea*) un genero reclasificado como el reportado por Zhenshui Zhang, Yue Wang y Jisheng Ruan en el International Journal of Systematic Bacteriology (1998), 48, 411 - 422)), *Planobispora*, *Planomonospora*, *Planopolyspora*, *Planotetraspora* o *Streptosporangium*. Los términos pretenden abarcar todos los organismos que contienen información genética necesaria para producir un compuesto antibiótico. Un productor preferido de un compuesto antibiótico incluye la cepa microbiana Bp3714-39 de *Nonomuraea*; un depósito de la misma fue hecho el 30-11-2006, bajo el número de acceso No. DSM 18831.

- 40 El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador para administración de un agente terapéutico. Tales portadores incluyen, pero no se limitan a, solución salina, solución salina amortiguada, dextrosa, agua, glicerol, etanol, y combinaciones de los mismos. El término excluye específicamente un medio de cultivo celular. Para fármacos administrados en forma oral, los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes de desintegración, agentes de aglutinación, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y preservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfito de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden estar recubiertas con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal.

- 50 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere tanto a sales de adición ácida como a sales de adición básica. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen, sin limitación ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, acético, cítrico, tartárico, succínico, oxálico, málico, glutámico, propiónico, glicólico, glucónico,

maléico, embónico (pamóico), metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, mesílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, beta-hidroxibutírico, malónico, galactárico, galacturónico y similares. Las sales de adición básica adecuadas farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, sales metálicas elaboradas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas elaboradas a partir de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, procaína y similares. Los ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables están enlistadas en el Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 2. Todas estas sales pueden ser preparadas por medios convencionales a partir de un compuesto antibiótico por tratamiento del compuesto con el ácido o la base apropiada.

II Compuestos antibióticos

En ciertos aspectos, el compuesto de la presente invención se caracteriza como un modulador de EF-Tu, incluyendo una EF-Tu procariota, y especialmente incluyendo una EF-Tu bacteriana. En una modalidad preferida, el compuesto de la invención es un inhibidor de EF-Tu.

EF-Tu es una de las proteínas más abundantes en las bacterias, así como una de las más altamente conservadas, y en una cantidad de especies el gen se duplica con una función idéntica. La síntesis de proteínas bacterianas requiere de proteínas chaperonas de EF-Tu. Cuando se enlazan a GTP, EF-Tu puede formar un complejo con la mayoría de los ARNt aminoacilados, cargando al ARNt sobre el ribosoma. En consecuencia, la infección bacteriana ha sido asociada con la actividad de EF-Tu. Sin estar sujeto a la teoría, se cree que la interrupción de la síntesis o la actividad de EF-Tu en el ciclo de vida de una bacteria pueden evitar o inhibir la función y/o la proliferación bacteriana. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en interferir con la transcripción o traducción de la proteína de bacterias Gram-positivas y/o Gram-negativas.

Como se lo utiliza aquí, el término "estado asociado con EF-Tu" o "trastorno asociado con EF-Tu" incluye trastornos y estados (por ejemplo, un estado enfermizo) que están asociados con la actividad de EF-Tu. Un ejemplo no limitante de un trastorno asociado con EF-Tu es una infección bacteriana en un individuo.

La presente invención incluye el tratamiento de infecciones bacterianas, así como trastornos asociados con EF-Tu, como se describió anteriormente, pero la invención no pretende estar limitada por la forma en la cual el compuesto realiza su pretendida función de tratamiento de una enfermedad. La presente invención incluye el tratamiento de enfermedades descritas aquí en cualquier forma que permita que ocurra el tratamiento, por ejemplo, una infección bacteriana.

En ciertos aspectos, la invención provee una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En un aspecto relacionado, la invención provee una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En ciertos aspectos, la invención incluye los compuestos como nuevas entidades químicas.

En un aspecto, la invención incluye un tratamiento empacado para una infección bacteriana. El tratamiento empacado incluye un compuesto de la invención con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto de la invención para un uso pretendido.

Los compuestos de la presente invención son adecuados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son particularmente eficaces para el tratamiento de infecciones bacterianas. La composición farmacéutica en diferentes modalidades tienen una cantidad farmacéuticamente efectiva del presente agente activo junto con otros excipientes, portadores, rellenos, diluyentes, farmacéuticamente aceptables, y similares. La frase, "cantidad farmacéuticamente efectiva" como se la utiliza aquí indica una cantidad necesaria para administrar a un huésped, o a una célula, tejido, u órgano de un huésped, para lograr un resultado terapéutico, especialmente un efecto contra una infección bacteriana, por ejemplo, inhibición de la proliferación de una bacteria, o de cualquier otra infección bacteriana.

En otros aspectos, la presente invención describe un método para inhibir la actividad de una proteína EF-Tu. El método incluye poner en contacto una célula con cualquiera de los compuestos de la presente invención. En un aspecto relacionado, el método establece adicionalmente que el compuesto está presente en una cantidad efectiva para inhibir selectivamente la actividad de una proteína EF-Tu.

5

En otros aspectos, la presente invención prevé el uso de cualquiera de los compuestos de la invención para fabricar un medicamento para tratar una infección bacteriana en un individuo.

10

En otros aspectos, la invención provee un método para la fabricación de un medicamento, que incluye la formulación de cualquiera de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de un individuo.

15

El término "tratar," "tratado" o "tratamiento" incluye la disminución o la mitigación de al menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno o enfermedad que está siendo tratada. En ciertos aspectos, el tratamiento comprende la inducción de una infección bacteriana, seguido por la activación del compuesto de la invención, que a su vez disminuiría o mitigaría al menos un síntoma asociado o causado por la infección bacteriana que está siendo tratada. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o erradicación completa de un trastorno.

20

El término "individuo" pretende incluir organismos, por ejemplo, procariotas y eucariotas, que pueden padecer de, o ser afectados con una infección bacteriana. Los ejemplos de individuos incluyen mamíferos, por ejemplo, humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, y animales transgénicos no humanos. En ciertas modalidades, el individuo es un humano, por ejemplo, un humano que sufre de, está en riesgo de sufrir de, o potencialmente en riesgo de sufrir de una infección bacteriana, y para enfermedades o condiciones descritas aquí. En otra modalidad, el individuo es una célula.

25

La expresión "compuesto modulador de EF-Tu", "modulador de EF-Tu" o "inhibidor de EF-Tu" se refiere a compuestos que modulan, por ejemplo, inhiben, o bien alteran, la actividad de EF-Tu. Los ejemplos de compuestos moduladores de EF-Tu incluyen a los compuestos de fórmulas I hasta XXII (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diasterómeros, o racematos de los mismos).

30

Adicionalmente, la invención describe un método que incluye administrar a un individuo una cantidad efectiva de un compuesto modulador de EF-Tu de la invención, por ejemplo, compuestos moduladores de EF-Tu de las fórmulas I hasta XXII (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diasterómeros, o racematos de los mismos).

35

Los compuestos moduladores de EF-Tu de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser formulados para administración oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, tópica o parenteral para el tratamiento terapéutico o profiláctico de enfermedades, particularmente de infección bacterianas y de trastornos descritos aquí. Para administración oral o parenteral, se pueden mezclar los compuestos de la presente invención con portadores y excipientes farmacéuticos convencionales y usarlos en la forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Las composiciones que contienen un compuesto de la presente invención contendrán aproximadamente desde 0,1% hasta aproximadamente 99,9%, aproximadamente 1% hasta aproximadamente 98%, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 95%, aproximadamente 10% hasta aproximadamente 80% o aproximadamente 15% hasta aproximadamente 60% en peso del compuesto activo.

45

Las preparaciones farmacéuticas divulgadas aquí se preparan de acuerdo con procedimientos estándar y se administran en dosis que se seleccionan para reducir, prevenir, o eliminar infecciones bacterianas. (Veree, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.; y Goodman y Gilman, Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York, N.Y., cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia, para una descripción general de los métodos para administrar diferentes agentes antimicrobianos para terapia humana). Las composiciones de la presente invención pueden ser suministradas utilizando sistemas de suministro de liberación sostenida o controlada (por ejemplo, cápsulas) (por ejemplo, matrices bioerosionables). Los ejemplos de sistemas de suministro de liberación retardada para el suministro de fármacos que son adecuados para

50

la administración de las composiciones de la invención (preferiblemente de fórmulas I-XI) están descritos en la Patente Estadounidense No. 4.452.775 (concedida a Kent), la Patente Estadounidense No. 5.239.660 (concedida a Leonard), la Patente Estadounidense No. 3.854.480 (concedida a Zaffaroni).

- 5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención contienen uno o más compuestos de la presente invención junto con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes y/o excipientes no tóxicos, colectivamente denominados aquí como materiales "portadores", y si se desea, otros ingredientes activos. Las composiciones pueden contener portadores y excipientes comunes tales como almidón de maíz o gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro de sodio y ácido algínico. Las
10 composiciones pueden contener croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico y ácido algínico.

Los aglutinantes para tabletas que pueden ser incluidos son acacia, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona (Providona), hidroxipropil metilcelulosa, sacarosa, almidón y etilcelulosa.

- 15 Los lubricantes que pueden ser utilizados incluyen estearato de magnesio u otros estearatos metálicos, ácido esteárico, silicio líquido, talco, ceras, aceites y sílice coloidal.

- También se pueden utilizar agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria, sabor a cereza o similares.
20 También puede ser deseable añadir un agente colorante para hacer que la forma de dosificación tenga una apariencia más estética o ayudar a identificar el producto que contiene un compuesto de la presente invención.

- Para uso oral, son particularmente útiles formulaciones sólidas tales como tabletas y cápsulas. También se pueden idear preparaciones recubiertas entéricamente o de liberación sostenida. Para aplicaciones pediátricas y geriátricas,
25 son especialmente adecuados suspensiones, jarabes y tabletas masticables. Para administración oral, las composiciones farmacéuticas están en la forma, por ejemplo, de una tableta, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se elabora preferiblemente en la forma de una unidad de dosificación que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo. Los ejemplos de tales unidades de dosificación son tabletas y cápsulas. Para propósitos terapéuticos, las tabletas y las cápsulas que pueden contener, además del
30 ingrediente activo, portadores convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, goma de acacia, gelatina, polivinilpirrolidona, sorbitol, o tragacanto; rellenos, por ejemplo, fosfato de calcio, glicina, lactosa, almidón de maíz, sorbitol, o sacarosa; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, polietilén glicol, sílice o talco: desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata, agentes saborizantes o colorantes, o agentes de humectación aceptables. Las preparaciones líquidas orales generalmente están en la forma de soluciones acuosas u oleosas,
35 suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires y pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulgentes, agentes no acuosos, preservantes, agentes colorantes y agentes saborizantes. Los ejemplos de aditivos para preparaciones líquidas incluyen acacia, aceite de almendras, alcohol etílico, aceite de coco fraccionado, gelatina, jarabe de glucosa, glicerina, grasas comestibles hidrogenadas, lecitina, metil celulosa, metil o propil para-hidroxibenzoato, propilén glicol, sorbitol, o ácido sórbico.

- 40 Para uso intravenoso (iv), se pueden disolver o suspender los compuestos de la presente invención en cualquiera de los fluidos intravenosos comúnmente utilizados y administrarlos por medio de infusión. Los fluidos intravenosos incluyen, sin limitación, solución salina fisiológica o solución de Ringer.

- 45 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones o suspensiones pueden ser preparadas a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los portadores mencionados para uso en las formulaciones para administración oral. Los compuestos pueden ser disueltos en polietilén glicol, propilén glicol, etanol, aceite de maíz, alcohol bencílico, cloruro de sodio, y/o diferentes amortiguadores.

- 50 Para preparaciones intramusculares, se puede disolver una formulación estéril de compuestos de la presente invención o sales solubles adecuadas que forman el compuesto, y administrar en un diluyente farmacéutico tal como Agua Para Inyección (WFI), solución salina fisiológica o glucosa al 5%. Una forma insoluble adecuada del

compuesto puede ser preparada y administrada como una suspensión en una base acuosa o una base oleosa farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un éster de un ácido graso de cadena larga tal como oleato de etilo.

5 Para uso tópico se pueden preparar también los compuestos de la presente invención en formas adecuadas para ser aplicadas a la piel, o membranas mucosas de la nariz y la garganta, y pueden tener la forma de cremas, ungüentos, atomizadores líquidos o inhaladores, grageas, o pinceladas en la garganta. Tales formulaciones tópicas pueden incluir además compuestos químicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) para facilitar la penetración de la superficie del ingrediente activo.

10 Para aplicación a los ojos o los oídos, los compuestos de la presente invención pueden ser presentados en forma líquida o semilíquida formulados en bases hidrófobas o hidrofílicas como ungüentos, cremas, lociones, pinceladas o polvos.

15 Para administración rectal, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en la forma de supositorios mezclados con portadores convencionales tales como manteca de cacao, cera u otro glicérido.

20 Alternativamente, el compuesto de la presente invención puede estar en la forma de un polvo para reconstitución en el portador farmacéuticamente aceptable apropiado al momento de aplicarlo. En otra modalidad, la forma de dosificación unitaria del compuesto puede ser una solución del compuesto o una sal del mismo en un diluyente adecuado en ampollitas herméticamente selladas estériles.

25 La cantidad del compuesto de la presente invención en una dosis unitaria comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto activo de la presente invención que puede variar dependiendo del individuo beneficiario, de la ruta y frecuencia de administración. Un individuo beneficiario se refiere a una planta, un cultivo celular o un animal tal como un ovino o un mamífero incluyendo un ser humano.

30 De acuerdo con este aspecto de la presente invención, las nuevas composiciones divulgadas aquí se colocan en un portador farmacéuticamente aceptable y se suministran a un individuo beneficiario (incluido un ser humano) de acuerdo con métodos conocidos para suministro de fármacos. En general, los métodos de la invención para suministro de las composiciones de la invención *in vivo* utilizan protocolos reconocidos en el arte para el suministro del agente siendo la única modificación sustancial del procedimiento la sustitución de los compuestos de la presente invención por los fármacos en los protocolos reconocidos en el arte.

35 Igualmente, los métodos para utilizar la composición reivindicada para el tratamiento de células en cultivo, por ejemplo, para eliminar o reducir el nivel de contaminación bacteriana de un cultivo celular, utilizan protocolos reconocidos en el arte para tratar cultivos celulares con agente(s) antibacteriano(s) siendo la única modificación sustancial del procedimiento la sustitución de los compuestos de la presente invención por los agentes utilizados en los protocolos reconocidos en el arte.

40 Los compuestos de la presente invención proveen un método para tratar infecciones bacterianas. Como se lo utiliza aquí, el término "dosis unitaria" se refiere a una cantidad de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención que provoca una respuesta terapéutica deseada. Como se la utiliza aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que previene la aparición; alivia los síntomas, o detiene el avance de una infección bacteriana. El término "tratamiento" se define como la administración, a un individuo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención, tanto para prevenir la aparición de una infección bacteriana como para controlar o eliminar una infección bacteriana, inflamación o condición precancerosa o condición cancerosa. El término "respuesta terapéutica deseada" se refiere al tratamiento de un individuo beneficiario con un compuesto de la presente invención de tal manera que una condición inflamatoria o bacteriana o condición precancerosa o cancerosa es reversada, detenida o prevenida en un individuo beneficiario.

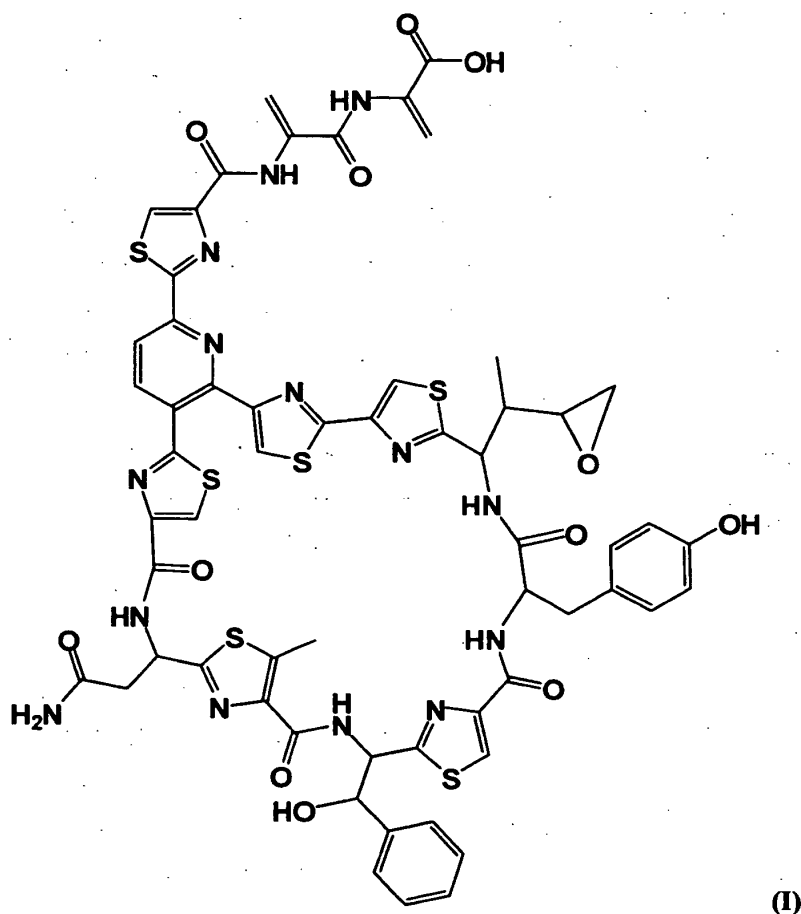
Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados como una dosis diaria única o en dosis múltiples por día. El régimen de tratamiento puede requerir de la administración durante períodos prolongados de tiempo, por ejemplo, durante varios días o durante dos a cuatro semanas. La cantidad por dosis administrada o la cantidad total

administrada dependerán de factores tales como la naturaleza y severidad de la condición de la enfermedad, la edad y el estado general de salud del individuo beneficiario, la tolerancia del individuo beneficiario al compuesto y el tipo de infección bacteriana o trastorno relacionado con infecciones bacterianas.

5 También se puede administrar un compuesto de acuerdo con esta invención en la dieta o alimento de un paciente o animal. La dieta para animales pueden ser productos alimenticios normales a los cuales se les puede añadir el compuesto o puede ser añadido a una premezcla.

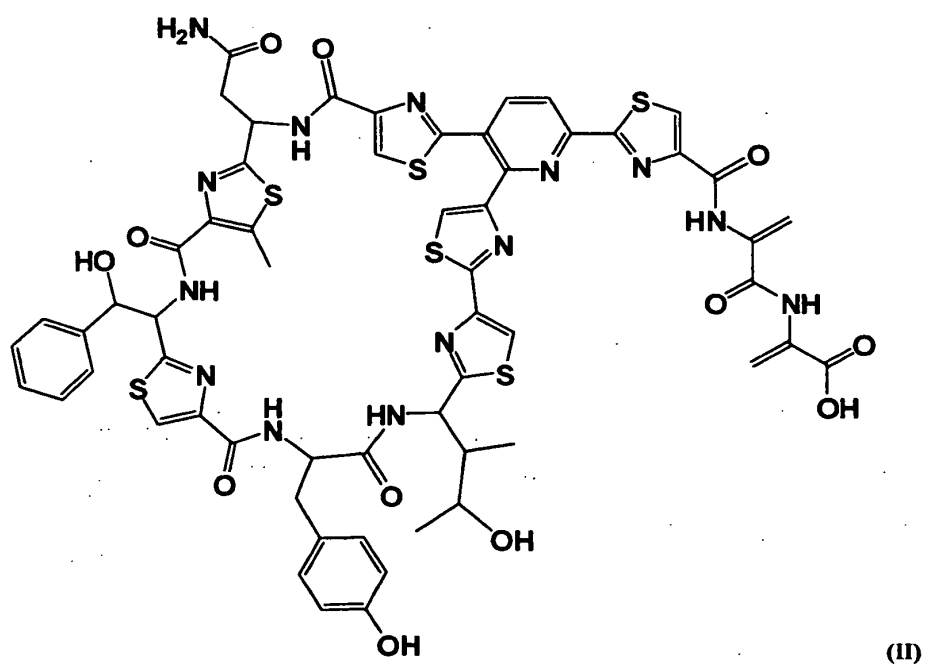
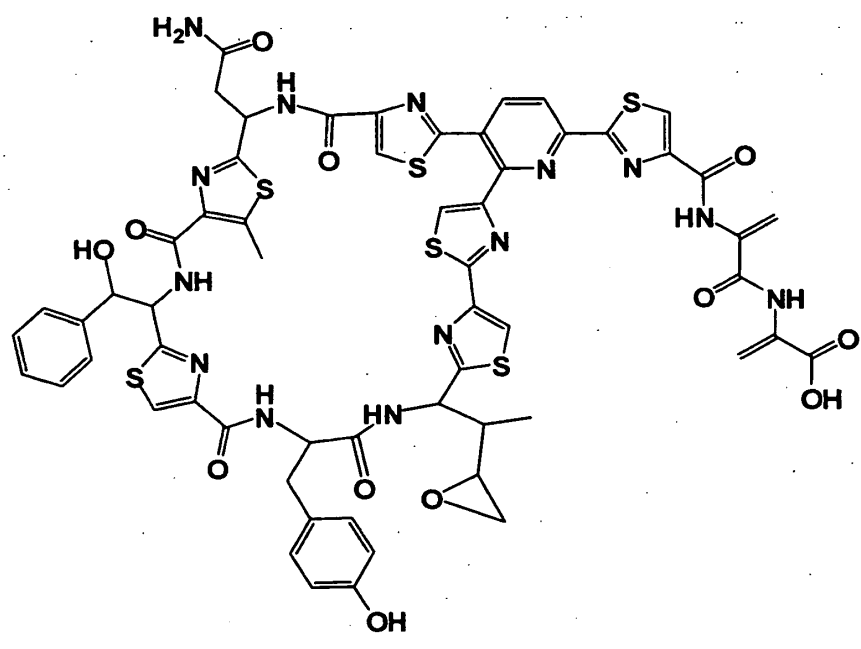
Los compuestos de la presente invención pueden tomarse en combinación, junto o separadamente con cualquier antibiótico conocido aprobado clínicamente, agente anticanceroso o para inflamación para tratar un individuo beneficiario que requiera de tal tratamiento.

En otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos antibióticos que tienen la estructura química representada por la siguiente fórmula I:

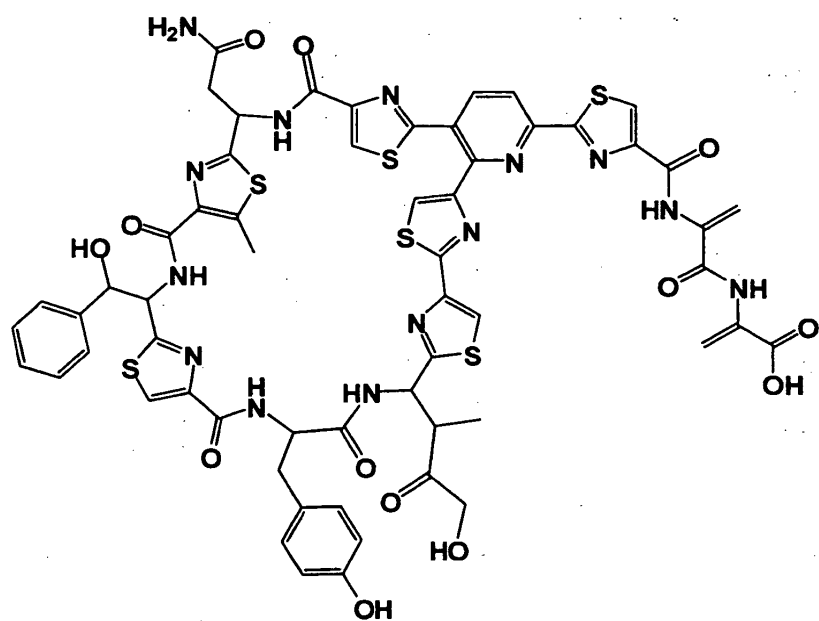


Los compuestos de la invención se pueden caracterizar por una o más de sus propiedades fisicoquímicas y espectrales dadas más abajo, tales como su masa, datos espectroscópicos UV, IR y de RMN.

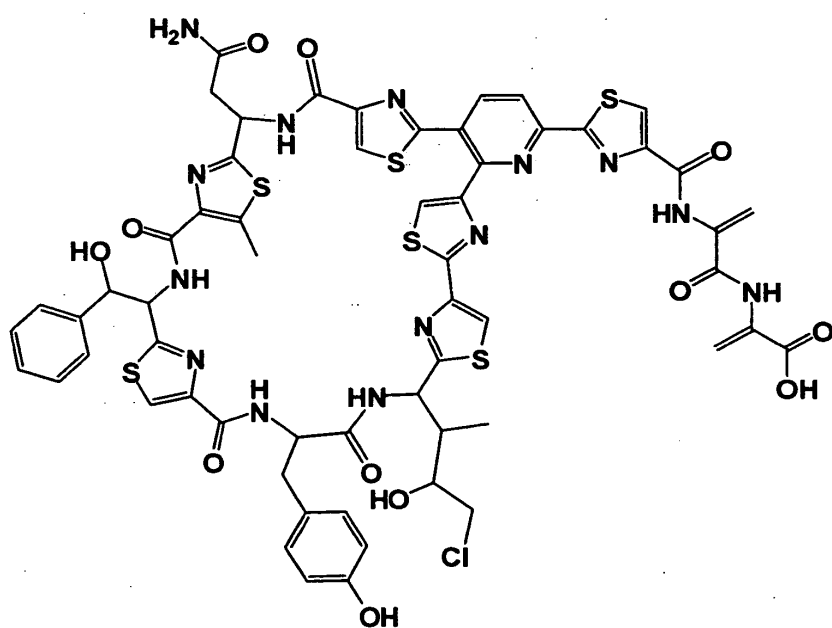
Los ejemplos de compuestos de la presente invención (por ejemplo, las fórmulas I hasta XI) están representados de la siguiente manera:







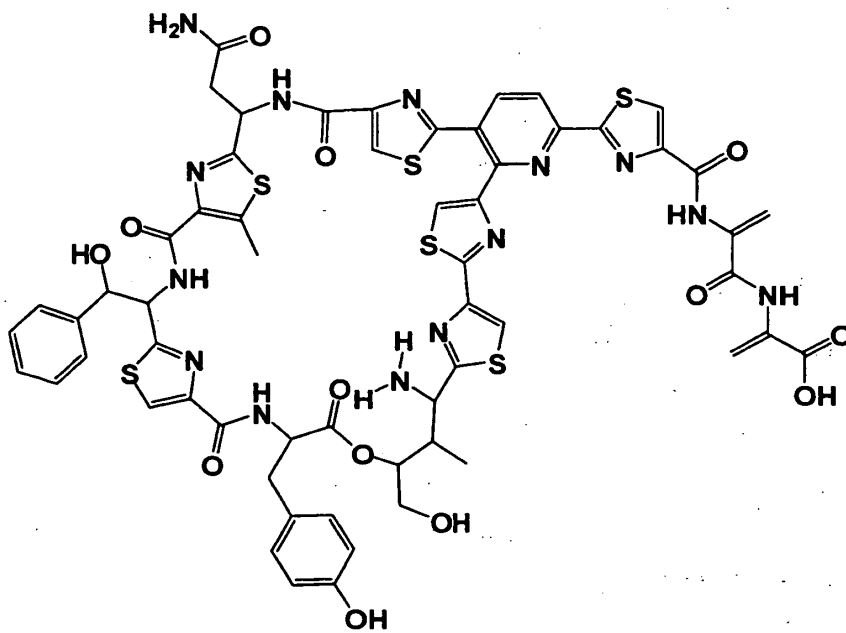
(v)



(vi)



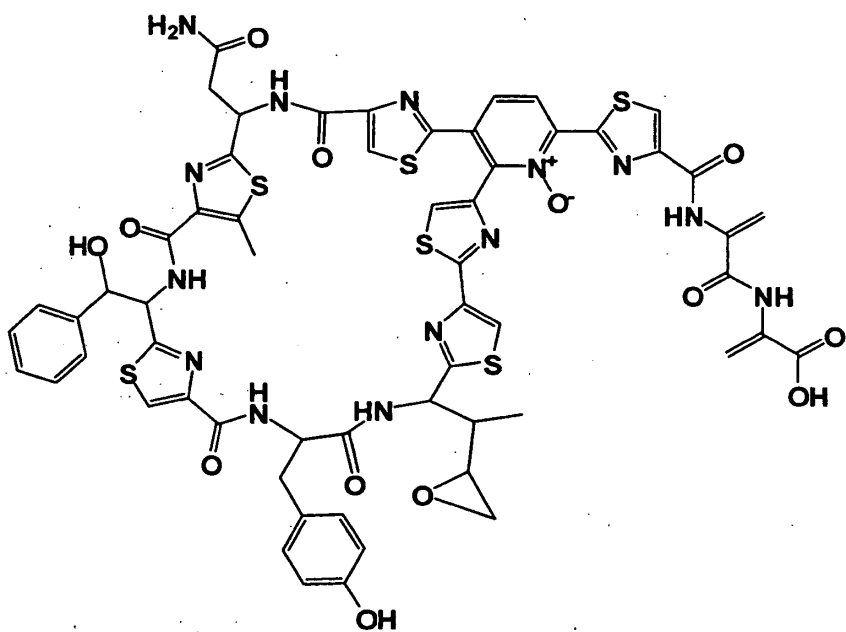




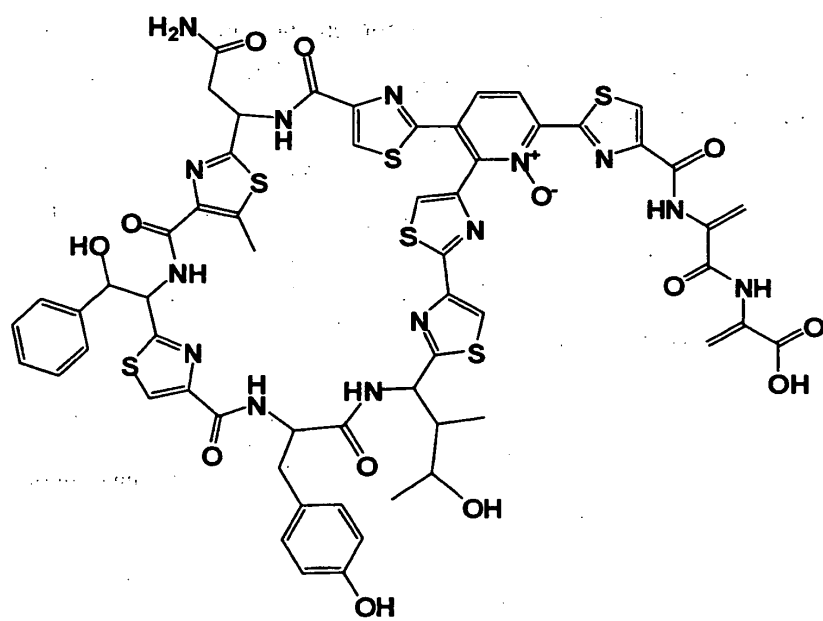
(XI)

5 incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastéromeros, atropisómeros o racematos de los mismos. Los compuestos de la invención son denominados también aquí como "antibióticos" e "inhibidores de EF-Tu"

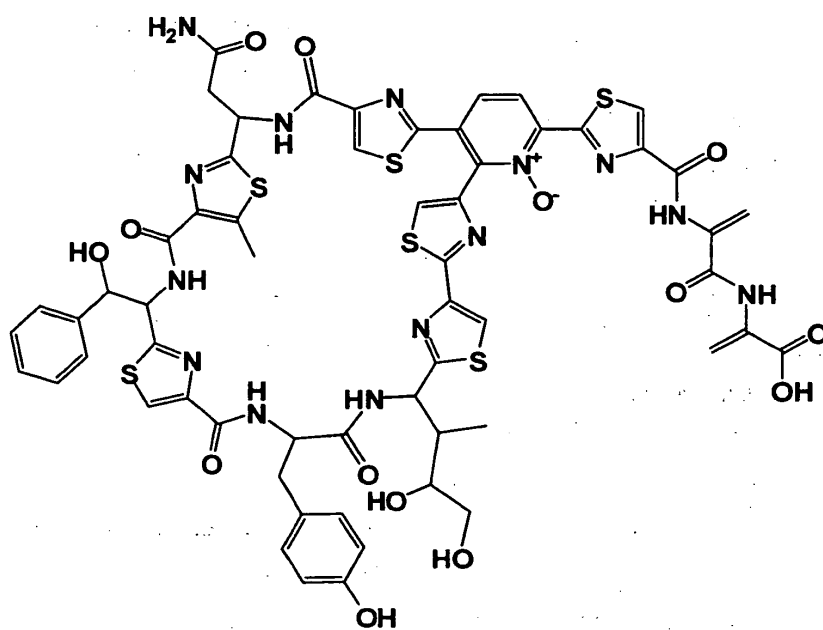
Otros ejemplos de compuestos de la presente invención (por ejemplo, de las fórmulas XII hasta XXII) son representados de la siguiente forma:



(XII)



(XIII)

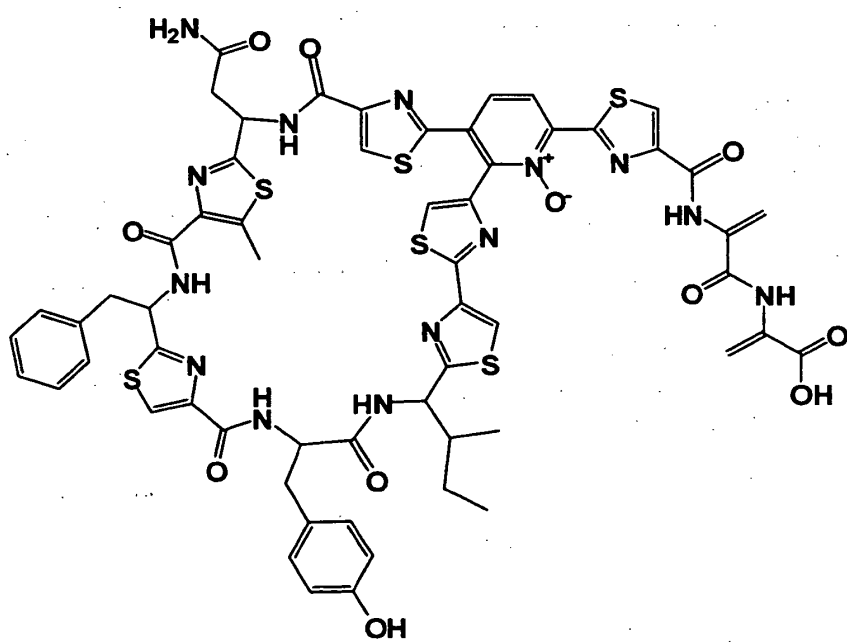


(XIV)

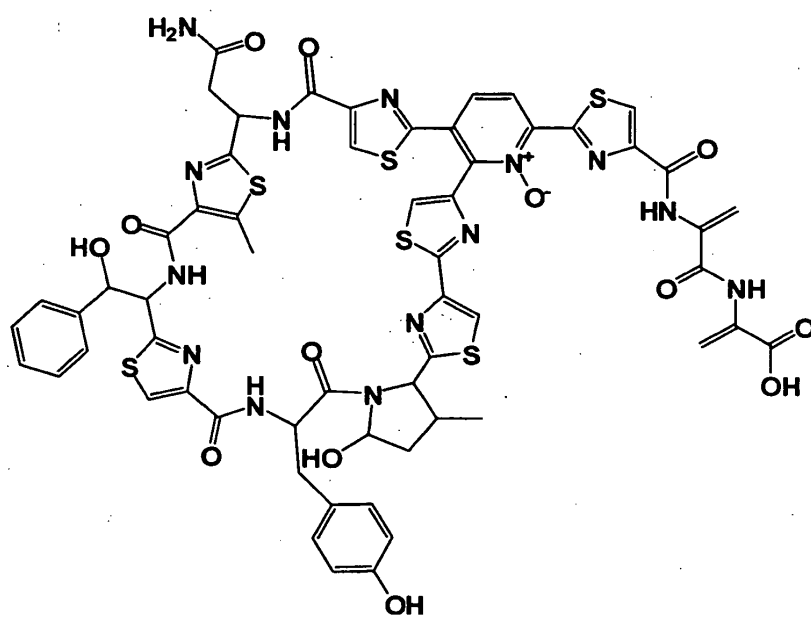
[illegible]

(XVI)

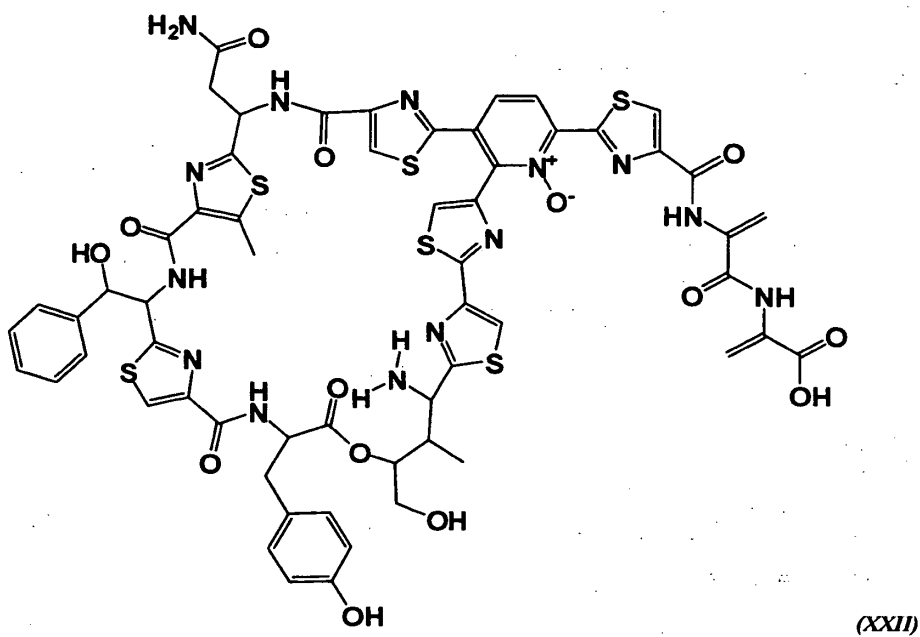
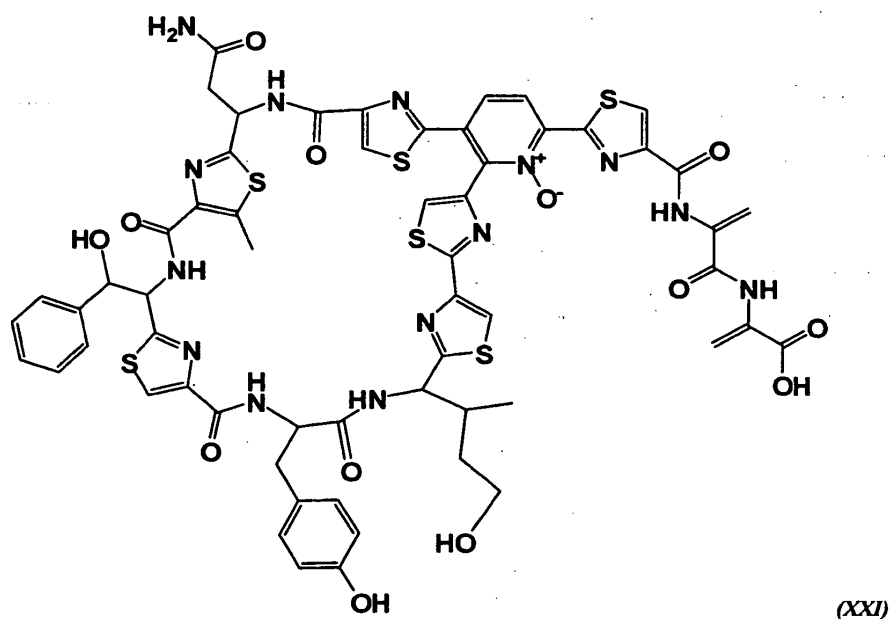




(XIX)



(XX)



5

incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de los mismos.

10

Los compuestos de esta invención pueden ser formulados en composiciones farmacéuticas compuestas por los compuestos de la presente invención en combinación con un portador farmacéutico aceptable, como se discutió aquí.

III. Método para elaborar compuestos antibióticos por fermentación

En un aspecto, los compuestos I - XI se obtienen por medio del cultivo de una nueva cepa de *Nonomuraea*, a saber, la cepa Bp3714-39 de *Nonomuraea* sp. La cepa Bp3714-39 fue depositada el 30 de noviembre de 2006 con el DSMZ. El depósito de la cepa se hizo bajo los términos del Tratado de Budapest en el International Recognition of the Deposit of Microorganisms for Purposes of Patent Procedure. Las cepas depositadas serán irrevocablemente y sin restricción o condición liberadas al público por la concesión de una patente. Las cepas depositadas se suministran únicamente por conveniencia a aquellos capacitados en el arte y no son una admisión de que se requiere de un depósito para la habilitación, tal como aquella requerida bajo 35 U.S.C. §112.

Debe entenderse que la presente invención no se limita al cultivo de la cepa particular Bp3714-39. En vez de eso, la presente invención contempla el cultivo de otros organismos capaces de producir compuestos I - XI, tales como mutantes o variantes de Bp3714-39 que pueden derivarse de este organismo por medios conocidos tales como radiación con rayos X, radiación ultravioleta, tratamiento con mutágenos químicos, exposición a fagos, selección con antibióticos y similares.

Los compuestos antibióticos de la presente invención pueden ser biosintetizados por diferentes microorganismos. Los microorganismos que pueden sintetizar los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a bacterias del orden *Actinomycetales*, también denominadas como actinomicetos. Los ejemplos no limitantes de miembros pertenecientes al género de los actinomicetos incluyen *Nocardia*, *Geodermatophilus*, *Actinoplanes*, *Micromonospora*, *Nocardioides*, *Saccharothrix*, *Amycolatopsis*, *Kutzneria*, *Saccharomonospora*, *Saccharopolyspora*, *Salinospora*, *Kitasatospora*, *Streptomyces*, *Microbispora*, *Streptosporangium*, y *Actinomadura*. La taxonomía de los actinomicetos es compleja y se hace referencia a Goodfellow, *Suprageneric Classification of Actinomycetes* (1989); Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Vol. 4 (Williams y Wilkins, Baltimore, páginas 2322 - 2339); y a Embley y Stackebrandt, "The molecular phylogeny and systematics of the actinomycetes," *Annu. Rev. Microbiol.* (1994) 48: 257 - 289, cada uno de los cuales es incorporado aquí como referencia en su totalidad, para los géneros que puedan sintetizar los compuestos de la invención.

Los compuestos de las fórmulas estructurales I a XI son producidos por fermentación aeróbica de un medio adecuado bajo condiciones controladas a través de inoculación con un cultivo de las eubacterias *Nonomuraea* sp. El medio adecuado es preferiblemente acuoso y contiene fuentes de carbono y nitrógeno asimilable y sales inorgánicas.

Los medios adecuados incluyen, sin limitación, el medio de cultivo suministrado más adelante en los ejemplos 1 y 2. La fermentación es llevada a cabo aproximadamente durante 2 hasta aproximadamente 8 días a temperaturas que están en el rango aproximadamente de 10°C hasta aproximadamente 40°C; sin embargo, para resultados óptimos se prefiere llevar a cabo la fermentación aproximadamente a 30°C. El pH del medio nutriente durante la fermentación puede ser aproximadamente de 6,0 hasta aproximadamente 9,0.

El medio de cultivo inoculado con los microorganismos que producen el compuesto antibiótico bajo condiciones aeróbicas utilizando, por ejemplo, un agitador rotatorio o un fermentador de aireación de tanque agitado se puede lograr por medio de la inyección de aire, oxígeno o una mezcla gaseosa apropiada al medio de cultivo inoculado durante la incubación. Tan pronto como se haya acumulado una cantidad suficiente de los compuestos antibióticos, se los puede concentrar y aislar del cultivo en una forma usual y convencional, por ejemplo por métodos cromatográficos y de extracción, precipitación o cristalización, y/o en una forma divulgada aquí. Como ejemplo para la extracción, se puede mezclar el cultivo y agitarlo con un solvente orgánico adecuado tal como n-butanol, acetato de etilo, ciclohexano, n-hexano, tolueno, n-butil acetato o 4-metil-2-pentanona, se pueden recuperar los compuestos antibióticos en la capa orgánica por medio de la remoción de solvente a presión reducida. Opcionalmente se puede reconstituir el residuo resultante por ejemplo con agua, etanol, metanol o una mezcla de los mismos, y extraer nuevamente con un solvente orgánico adecuado tal como hexano, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, diclorometano o una mezcla de los mismos. Después de la remoción de solvente, se pueden purificar adicionalmente los compuestos por ejemplo por medio de métodos cromatográficos. Como un ejemplo para cromatografía, se pueden aplicar fases estacionarias tales como gel de sílice u óxido de aluminio, con solventes de elución orgánicos o mezclas de los mismos, incluidos éteres, cetonas, ésteres, hidrocarburos halogenados o alcoholes, o cromatografía de fase reversa sobre gel de sílice modificada que tiene diferentes grupos funcionales y eluyendo con solventes orgánicos o mezclas acuosas de los mismos, como acetonitrilo, metanol o tetrahidrofurano a

diferente pH. Otro ejemplo es la cromatografía de reparto, por ejemplo en el modo sólido - líquido o en el modo líquido - líquido. También se pueden aplicar cromatografía de exclusión por tamaño, por ejemplo utilizando Sefadex LH-20 (Sigma-Aldrich) y eluyendo con solventes diferentes, preferiblemente con alcoholes.

- 5 Como es usual en este campo, se puede monitorear el proceso de producción así como de recuperación y purificación por medio de una variedad de métodos analíticos, incluidos bioensayos, TLC, HPLC o una combinación de los mismos, y aplicar diferentes métodos de detección, para TLC típicamente luz UV, vapor de yodo o rocío de reactivos de coloración, para HPLC típicamente luz UV, métodos de dispersión de luz o sensibles a masas. Por ejemplo una técnica de HPLC está representada por el uso de una columna en fase reversa con un gel de sílice sobre el que se han añadido grupos funcionales y aplicación de un eluyente que es una mezcla de gradiente lineal de un solvente polar miscible en agua y agua con un pH específico, y un método de detección con luz UV a diferentes longitudes de onda y un detector sensible a masas.

- 15 El compuesto antibiótico biosintetizado por microorganismos puede ser sometido opcionalmente a modificaciones químicas dirigidas y/o aleatorias para formar compuestos que sean análogos estructurales o derivados. Tales análogos estructurales o derivados que tienen actividad funcional similar están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos antibióticos pueden opcionalmente ser modificados utilizando métodos conocidos en el arte y descritos aquí. Los compuestos antibióticos sintéticos preferidos incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste de las fórmulas XII a XXII y preparados como se describe aquí.

- 20 A menos que se indique otra cosa, todos los números expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, concesiones de reacción, IC_{50} y así sucesivamente en la descripción y en las reivindicaciones debe entenderse que son modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la presente descripción y en las reivindicaciones anexas son aproximaciones. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe ser interpretado al menos a la luz del número de cifras significativas y por medio de la aplicación de técnicas ordinarias de redondeo. A pesar de que los rangos numéricos y parámetros que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos, Tablas y Figuras se reportan en la forma más precisa posible. Cualquiera de los valores numéricos puede contener inherentemente ciertos errores resultantes de las variaciones en los experimentos, mediciones de prueba, análisis estadísticos y demás.

- 35 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado comúnmente entendido por alguien ordinariamente capacitado en el arte al cual pertenece esta invención.

Ejemplo 1

Producción del compuesto I

- 40 Composición del medio

Medio de siembra

Sustancia	Concentración [g/l]
Agar	1
Solución traza	1 mL
Glicerol	7,5
NaCl	0,05
CaCO ₃	0,05
KH ₂ PO ₄	0,25
K ₂ HPO ₄	0,5
MgSO ₄ x 7 H ₂ O	0,1
Extracto de Levadura	1,35

(continuación)

Sustancia	Concentración [g/l]
Amina A N-Z	2,5
Extracto de malta	5,85
L (-) Asparagina x 1 H ₂ O	1
Proteína de soja	2,5
Almidón	7,5
Glucosa	7,5
Ajustar a pH 7	-

Medio de producción A

5

Sustancia	Concentración [g/l]
Agar	1
Solución traza	1 mL
Glicerol	7,5
NaCl	0,05
CaCO ₃	0,05
KH ₂ PO ₄	0,25
K ₂ HPO ₄	0,5
MgSO ₄ x 7 H ₂ O	0,1
Extracto de Levadura	1,35
Amina A N-Z	2,5
Extracto de malta	5,85
L (-) Asparagina x 1 H ₂ O	1,0
Proteína de soja	2,5
Almidón	7,5
Glucosa	7,5
Emulsión antiespumante para ajustar a pH 7	0,2 mL

Solución traza

Sustancia	Concentración [g/l]
ZnSO ₄ x 7 H ₂ O	4
Ácido bórico H ₃ BO ₃	0,1
FeSO ₄ x 7 H ₂ O	5
KJ	0,05
CoCl ₂ x 6 H ₂ O	2
CuSO ₄ x 5 H ₂ O	0,2
MnCl ₂ x 4 H ₂ O	2
H ₂ SO ₄ 95 - 97 %	1 mL

- 10 Se inocula una suspensión congelada (1,5 mL) de una cepa Bp3714-39 de *Nonomuraea* sp. en un matraz de agitación no deflector de dos litros que contiene 500 mL de medio de siembra. Se incuba el matraz durante 3 días a 30°C en un agitador rotatorio a 200 rpm y con una amplitud de 50 mm. La segunda etapa de siembra se desarrolla por medio de la inoculación cada vez de 40 mL, de la primera etapa de siembra en ocho matraces de agitación no deflectores de dos litros que contienen 500 mL del medio de siembra. Se incuba el matraz durante 2 días a 30°C
- 15 sobre un agitador rotatorio a 200 rpm y con una amplitud de 50 mm. Se desarrolla una tercera etapa de siembra por medio de la inoculación cada vez de 4 litros, de la segunda etapa de siembra en dos tanques fermentadores a escala con agitación de 150 litros que contienen cada uno 100 litros de medio de siembra. Los fermentadores a escala de 150 litros se operan durante 3 días con los siguientes parámetros: Temperatura = 30°C, agitación = 80

rpm, flujo de aire = 25 slpm, y presión = 0.5 bar. Se evita la formación de exceso de espuma por medio de la adición controlada de un agente antiespumante a base de aceite de silicona. Se monitorea el pH pero no se lo controla.

Se inocula un tanque fermentador con agitación a escala de 5.500 litros que contiene 3.500 litros de medio de producción A con 200 litros de la tercera etapa de siembra. Los parámetros de operación del fermentador a escala de 5.500 litros son: Temperatura = 30°C, flujo de aire = 1050 slpm, y presión = 0,5 bar. La agitación está controlada a 60 rpm y, después de 44 horas, fue incrementada a 80 rpm. Se evita la formación de exceso de espuma por medio de la adición controlada de un agente antiespumante a base de aceite de silicona. Se monitorea el pH pero no se lo controla. Se cosecha el fermentador que contiene 3.500 litros de caldo después de 5 días de incubación.

Aislamiento del compuesto I

Se recolectan 3.500 L de caldo de fermentación y se extrae durante la noche en un tanque con agitación por medio de la adición de 3.900 L de acetato de etilo. Como el pH del caldo de fermentación es neutro en la cosecha (pH 7 - 8) no hubo necesidad de ajustar el pH antes de la extracción. Durante la extracción se pasa la mezcla durante 2 horas hasta un reactor continuo Dispax® (Jahnke & Kunkel, Alemania) para una fuerza de corte máxima y una mezcla óptima. Después de la separación de las dos fases sobre un separador continuo Westfalia SA20 (Westfalia Separator AG, Oelde, Alemania) se concentra la fase en acetato de etilo hasta un volumen de 30 litros por evaporación a presión reducida. Durante la evaporación se forma un precipitado que se separa por filtración. El precipitado tenía un peso seco de 197 g.

Se disuelven 4 g del precipitado obtenido a partir de la extracción del caldo de cultivo de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en 20 ml de Dioxano/agua en una proporción de 95:5 y se filtra para remover los ingredientes insolubles. Se concentra el filtrado a presión reducida en presencia de 8 g de diatome 8 (Isolute®, International Sorbent Technology Ltd., Hengoed Mid Glam, RU). Se aplica en polvo obtenido a una columna cromatográfica que contiene 180 g de gel de sílice (0,040 - 0,063 mm, tamaño de la columna 5 x 25 cm) preparada en diclorometano/metanol/ácido acético en una proporción de 90:10:0.5. Se desarrolla la columna con una mezcla de diclorometano/metanol/ácido acético en una proporción de 90:10:0.5 con una velocidad de flujo de 35 mL/min. Se recolectan fracciones de 30 mL, que se analizan por HPLC. A las fracciones reunidas que contienen el compuesto I se les añade 20 mL de isopropanol y se concentra a presión reducida hasta que precipita el compuesto del resto del isopropanol. Después de la separación del solvente del precipitado a través de centrifugación se seca el residuo a presión reducida produciendo 800 mg del compuesto I semipurificado.

Para una purificación adicional se disuelve el material semipurificado en un volumen pequeño de dioxano/agua en una proporción de 95/5 y se carga en una columna de gel de sílice, que es preparada y eluida bajo las mismas condiciones descritas para la primera etapa cromatográfica. El resultado de la fracción reunida es idéntico al resultado de la primera etapa cromatográfica. Después de la repetición de la segunda etapa cromatográfica se obtuvieron 61 mg del compuesto I.

Datos físicos del compuesto I

IR (pastilla de KBr): 3380, 3114, 2972, 2928, 1664, 1533, 1516, 1417, 1312, 1230, 1174, 1103, 1063, 1024, 989, 934; 809, 756, 704, 600 cm⁻¹

FT-MS (9.4 T APEX-III): Encontrado: 1339.21225; calculado para C₅₉H₅₀N₁₄O₁₂S₆ + H: 1339.21296; Encontrado 1361.19419, calculado para C₅₉H₅₀N₁₄O₁₂S₆ + Na; 1361.19491

RMN de ¹H (600 MHz) d₆-DMSO δ_H: 0.94 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.96 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.73 (1H, m), 2.76 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.21 (1H, m), 4.88 (1H, m), 5.19 (2H, m), 5.43 (1H, m), 5.47 (1H, m), 5.79 (1H, s), 5.82 (1H, s), 6.13 (1H, s), 6.35 (1H, ancha), 6.47 (1H, s), 6.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.81 (1H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.04 (2H, m), 7.23 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.10 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.99 (1H, d, J = 7.3 Hz), 9.07 (1H, d, ancha), 9.25 (1H, s, ancha), 9.59 (1H, s), 10.12 (1H, s); (señal del protón ácido del ácido carboxílico no visible).

RMN de ¹³C (150 MHz) d₆-DMSO δ_C: 12.03, CH₃; 12.55, CH₃; 37.98, CH₂; 38.31, CH₂; 40.16, CH; 44.48, CH₂; 48.97, CH; 52.96, CH; 53.23, CH; 55.55, CH; 57.32, CH; 71.63, CH; 104.90, CH₂; 108.36, CH₂ (ancha); 115.07, 2 x CH;

116.26, CH; 118.66, CH; 123.03, CH; 125.39, CH; 126.28, 2 x CH; 126.79, CH; 127.03, Cq; 127.31, CH; 127.63, 2 x CH; 128.42, Cq; 128.75, CH; 129.95, 2 x CH; 134.72, Cq; 135.20, Cq; 140.07, Cq; 140.17, Cq; 140.96, CH; 141.55, Cq; 147.15, Cq; 147.20, Cq; 149.50, Cq; 149.91, Cq; 150.27, Cq; 150.68, Cq; 152.99, Cq; 155.84, Cq; 158.85, Cq; 159.21, Cq; 160.00, Cq; 160.54, Cq; 161.42, Cq; 161.75, Cq; 164.25, Cq; 164.71, Cq; 166.43, Cq; 167.59, Cq; 168.23, Cq; 171.39, Cq; 171.64, Cq; 173.06, Cq.

Ejemplo 2: Producción de los compuestos II; III, IV, V, VI, VII, VIII, IX

Composición del medio

El medio de siembra y la solución traza son las mismas que en el ejemplo 1.

Medio de producción B

Sustancia	Concentración [g/l]
Harina de soja, desengrasada	20
D(-)-Manitol	20
Solución traza	1 mL
Ajustar a pH 7,5	

Se inocula una suspensión congelada (1,5 mL) de una cepa Bp3714-39 de *Nonomuraea sp.* En un matraz de agitación no deflector de 500 mL que contiene 50 mL de medio de siembra. Se incuba el matraz durante 5 días a 28°C sobre un agitador rotatorio a 200 rpm y con una amplitud de 50 mm. Se desarrolla la segunda etapa de siembra inoculando cada vez 5 mL, de la primera etapa de siembra en ocho matraces de agitación no deflectores de dos litros que contienen 500 mL del medio de siembra. Se incuban los matraces durante 3 días a 28°C sobre un agitador rotatorio a 200 rpm y con una amplitud de 50 mm.

Se inocula un tanque fermentador con agitación a escala de 150 litros que contiene 100 litros de medio de producción B con 4 litros de la segunda etapa de siembra. Los parámetros de operación del fermentador a escala de 150 litros son: Temperatura = 28°C, flujo de aire = 50 slpm, y presión = 0,5 bar. La agitación está controlada a 80 rpm. Se evita la formación de exceso de espuma por medio de la adición controlada de un agente antiespumante a base de aceite de silicona. Se monitorea el pH pero no se lo controla. Se cosecha el fermentador que contiene 100 litros de caldo después de 5 días de incubación. Antes de la cosecha se fijó el pH del caldo de fermentación en 4,5 por medio de la adición de 300 ml de H₂SO₄ 4 N.

Aislamiento de los compuestos II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX

Se recolectaron y extrajeron 100 L del caldo de fermentación en un tanque con agitación por medio de la adición de 200 litros acetato de etilo y pasando durante 1 hora hasta un rector continuo Dispax® (Jahnke&Kunkel, Alemania) para una fuerza de corte máxima y una mezcla óptima. Después de eso se separan las dos fases y se evapora la fase orgánica que contiene los metabolitos extraídos a presión reducida hasta sequedad, resultando en 98 g de extracto seco. Para desengrasar se disuelve el extracto en 1 litro de MeOH/H₂O en proporción 9/1 y se extrae 3 veces con 1 litro de ciclohexano. Se descarta la fase en hexano que contiene los compuestos grasos mientras que la fase en MeOH es evaporada a presión reducida con la adición de 1 litro de agua. Se extrae nuevamente la fase acuosa con 3 litros d acetato de etilo. Después de la separación, se evapora la fase orgánica hasta sequedad, resultando en 9,3 g del extracto desengrasado.

Se disuelve el extracto en metanol y se lo aplica a una columna que contiene Sefadex LH20 preparada en metanol. Se eluye la columna con Metanol. Se purifican adicionalmente las fracciones que contienen los compuestos utilizando cromatografía en fase reversa con agua y acetonitrilo o metanol como sistema disolvente. A los solventes se les añade ácido trifluoroacético al 0,01% o ácido ortofosfórico al 0,1%. Se diluyen las fracciones que contienen los compuestos con el mismo volumen de agua, adsorbida sobre la columna HLB de Oasis (Waters Corporation, EUA) y se eluye con Metanol y se evapora hasta sequedad.

La purificación produjo 12 mg del compuesto II, 1 mg del compuesto III, 4 mg del compuesto IV, 2 mg del compuesto V, 0,5 mg del compuesto VI, 2 mg del compuesto VII, 8 mg del compuesto VIII y 5 mg del compuesto IX.

Datos físicos del compuesto II

FT-MS (9.4 T APEX-III): Encontrado: 1339.20912; calculado para $C_{59}H_{52}N_{14}O_{12}S_6$ - H: 1339.21406.

RMN de 1H (600 MHz) d_6 -DMSO δ_H : 0.75 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.09 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.02 (1H, m, ancha), 2.07 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.76 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.82 (1H, m), 4.81 (1H, m), 4.5 - 5.0 (1H, ancha), 5.21 (2H, m), 5.43 (1H, m), 5.47 (1H, m), 5.82 (1H, s), 5.86 (1H, s), 6.13 (1H, s), 6.33 (1H, ancha), 6.48 (1H, s), 6.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, m), 7.24 (3H, m), 7.33 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, ancha), 8.02 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.51 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 6.6 Hz), 9.00 (2H, m), 9.25 (1H, ancha), 9.59 (1H, s), 10.11 (1H, s); (señal del protón ácido del ácido carboxílico no visible).

Datos físicos del compuesto III

FT-MS (9.4 T APEX-III): Encontrado: 1379.20082; calculado para $C_{59}H_{52}N_{14}O_{13}S_6$ + Na: 1379.20550.

RMN de 1H (600 MHz) d_6 -DMSO δ_H : debido a las bajas cantidades no hay una asignación completa.

Datos físicos del compuesto IV

FT-MS (9.4 T APEX-III): Encontrado: 1337.20422; calculado para $C_{59}H_{50}N_{14}O_{12}S_6$ - H: 1337.19841.

RMN de 1H (600 MHz) d_6 -DMSO δ_H : 0.97 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.95 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.61 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.67 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.19 (1H, m), 4.75 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.26 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.83 (2H, s), 6.04 (1H, s), 6.28 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.44 (1H, s), 6.59 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.78 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.03 (2H, m), 7.19 (3H, m), 7.27 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.51 (2H, s + d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.66 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.96 (1H, d, J = 5.9 Hz), 9.15 (1H, s), 9.59 (1H, s), 10.09 (1H, s), 13.33 (1H, ancha).

Datos físicos del compuesto V

FT-MS (9.4 T APEX-III): Encontrado: 1377.18771; calculado para $C_{59}H_{50}N_{14}O_{13}S_6$ + Na: 1377.18983, Encontrado: 1353.19568; calculado para $C_{59}H_{50}N_{14}O_{13}S_6$ - H: 1353.19278.

RMN de 1H (600 MHz) d_6 -DMSO δ_H : 0.95 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.89 (1H, ancha), 2.59 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.68 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.33 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.74 (1H, m), 5.17 (1H, m), 5.27 (1H, m), 5.36 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.83 (1H, s), 5.84 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.32 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.45 (1H, s), 6.57 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.80 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.01 (2H, m), 7.20 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (2H, s + d, J = 8.1 Hz), 8.61 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.68 (1H, s), 8.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.98 (1H, d, J = 5.9 Hz), 9.16 (1H, s), 9.63 (1H, s), 10.11 (1H, s), 13.38 (1H, ancha).

Datos físicos del compuesto VI

FT-MS (9.4 T APEX-III): Encontrado: 1397.15629; calculado para $C_{59}H_{51}ClN_{14}O_{12}S_6$ + Na: 1397.17159; Encontrado: 1373.17348; calculado para $C_{59}H_{51}N_{14}O_{12}S_6$ - H: 1373.17509.

RMN de 1H (600 MHz) d_6 -DMSO δ_H : 0.81 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.10 (1H, ancha), 2.25 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.70 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.81 (1H, m), 5.23 (1H, m), 5.39 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.48 (1H, ancha), 5.76 (1H, s), 5.77 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.65 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.80 (1H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (2H, m), 7.23 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.67 (1H, s), 8.90 (1H, ancha), 9.00 (1H, d, J = 7.3 Hz), 9.2 (1H, s, ancha), 9.68 (1H, s), 10.11 (1H, s); (señal del protón ácido del ácido carboxílico no visible).

Datos físicos del compuesto VII

FT-MS (9.4 TAPEX-III): Encontrado: 1323.21872; calculado para $C_{59}H_{52}N_{14}O_{11}S_6-H$: 1323.21915.

RMN de 1H (600 MHz) d_6 -DMSO δ_H : 0.85 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.70 (1H, m), 3.14 (1H, m), 4.83 (1H, m), 4.88 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.44 (1H, m); 5.95 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.81 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (2H, m), 7.21 (3H, m), 7.27 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (2H, s + d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.68 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.94 (1H, ancha), 9.18 (1H, s), 9.97 (1H, ancha), 10.14 (1H, s), (señales del protón ácido del ácido carboxílico no visible).

Datos físicos del compuesto VIII

FT-MS (9.4 T APEX-III): Encontrado: 1307.21868; calculado para $C_{59}H_{52}N_{14}O_{10}S_6-H$: 1307.22432.

RMN de 1H (600 MHz) d_6 -DMSO δ_H : 0.88 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.76 (1H, m), 2.79 (1H, m), 3.22 (2H, m), 3.38 (1H, m), 4.90 (1H, m), 4.94 (1H, m), 5.29 (1H, m), 5.54 (1H, q, J = 6.7 Hz), 5.84 (1H, s), 5.85 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.66 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.83 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.24 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.32 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (2H, s + d, J = 8.1 Hz), 8.68 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.93 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.21 (1H, m), 9.62 (1H, s), 10.11 (1H, s), 13.37 (1H, ancha).

Datos físicos del compuesto IX

FT-MS (9.4 T APEX-III): Encontrado: 1337.19576; calculado para $C_{59}H_{50}N_{14}O_{12}S_6-H$: 1337.19841.

RMN de 1H (600 MHz) d_6 -DMSO δ_H : 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.75 (1H, m), 1.89 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.29 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 5.1 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.45 (1H, m), 5.79 (1H, d, J = 3.7 Hz), 5.87 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.36 (1H, ancha), 6.44 (1H, s), 6.55 (1H, ancha), 6.57 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.64 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.95 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.21 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 9.9 Hz), 8.16 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.55 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 7.7 Hz), 9.09 (1H, s), 9.55 (1H, s), 10.1 (1H, s), 13.16 (1H, ancha).

Ejemplo III: aislamiento de los compuestos X y XI

Las condiciones de fermentación y de las extracciones son idénticas a las condiciones descritas en el ejemplo I.

Para el aislamiento del compuesto X se aplica el precipitado a una columna de fase reversa que se equilibra con una mezcla de 60% de agua y 40% de acetonitrilo. Para la elución del compuesto se aplica un gradiente que comienza con 40% de acetonitrilo hasta 60% de acetonitrilo. Se purifican adicionalmente las fracciones que contienen al compuesto X sobre una columna de fase reversa utilizando agua y acetonitrilo conteniendo ambos ácido fórmico al 0,1% como eluyente. Se concentran las fracciones que contienen al compuesto X a presión reducida.

Para el aislamiento del compuesto XI se aplica el precipitado a una columna de fase normal que se prepara en diclorometano/metanol/ácido fórmico en una proporción de 95:5:0.1. Se eluye el compuesto utilizando el mismo sistema disolvente. Se purifican adicionalmente las fracciones que contienen al compuesto XI utilizando una columna de fase reversa con agua y acetonitrilo conteniendo ambos ácido fórmico al 0,1% como disolvente. Para la cromatografía se aplica un gradiente que comienza con 30% de acetonitrilo hasta 60% de acetonitrilo. Se concentran las fracciones que contienen al compuesto XI a presión reducida.

Datos físicos del compuesto X

FT-MS (9.4 T APEX-III): Encontrado: 1363.20993; calculado para $C_{59}H_{52}N_{14}O_{12}S_6 + Na$: 1363.21060.

RMN de 1H (600 MHz) d_6 -DMSO δ_H : 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.46 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.74 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.57 (1H, m), 4.90 (1H, m), 4.96 (1H, m), 5.18

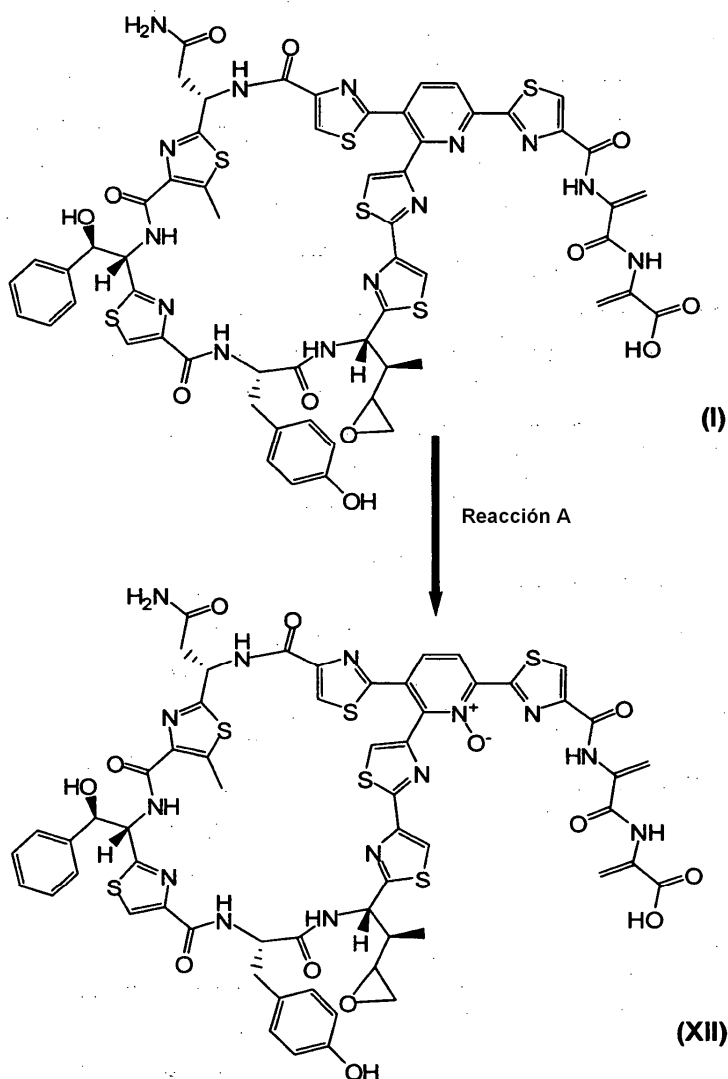
(1H, m), 5.42 (1H, m), 5.47 (1H, m), 5.79 (1H, s), 5.82 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.35 (1H, ancha), 6.47 (1H, s), 6.63 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.79 (1H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, m), 7.23 (3H, m), 7.30 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.50 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.95 (1H, d, J = 6.6 Hz), 9.00 (1H, d, J = 5.9 Hz), 9.11 (1H, ancha), 9.61 (1H, s), 10.12 (1H, s); (señales de un grupo hidroxilo y de un protón ácido del ácido carboxílico no visible).

Datos físicos del compuesto XI

FT-MS (9.4 T APEX-III): Encontrado: 1379.19875; calculado para $C_{59}H_{52}N_{14}O_{13}S_6 + Na$: 1379.20547; Encontrado: 1355.21523; calculado para $C_{59}H_{52}N_{14}O_{13}S_6 - H$: 1355.20898.

RMN de 1H (600 MHz) d_6 -DMSO δ_H : 0.67 (3H, s, ancha), 2.29 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.78 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.38 (1H, m, ancha), 3.52 (1H, m, ancha), 4.30 (1H, ancha), 4.74 (1H, m), 4.90 (1H, ancha), 4.99 (1H, m), 5.27 (1H, m), 5.32 (1H, m), 5.48 (1H, m), 5.74 (1H, s), 5.76 (1H, s), 6.00 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (1H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, m), 7.25 (4H, m), 7.40 (1H, s), 7.60 (1H, ancha), 8.11 (2H, s + s, ancha), 8.36 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.43 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.51 (1H, m, ancha), 8.52 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.20 (1H, s), 9.69 (1H, s), 10.08 (1H, s), (señales de un grupo NH_2 y de un protón ácido del ácido carboxílico no visible).

Ejemplo IV: Producción de los compuestos XI hasta XXII



Los N-óxidos de piridina (fórmulas XII hasta XXII) pueden ser preparados a través de la reacción A (ver más arriba) por medio del tratamiento de la base libre (por ejemplo, I) con un agente oxidante. Éste proceso de oxidación es comúnmente reconocido por aquellos capacitados en arte. Los N-óxidos de piridina pueden ser intermediarios útiles para aislamiento, purificación, y síntesis químicas adicionales.

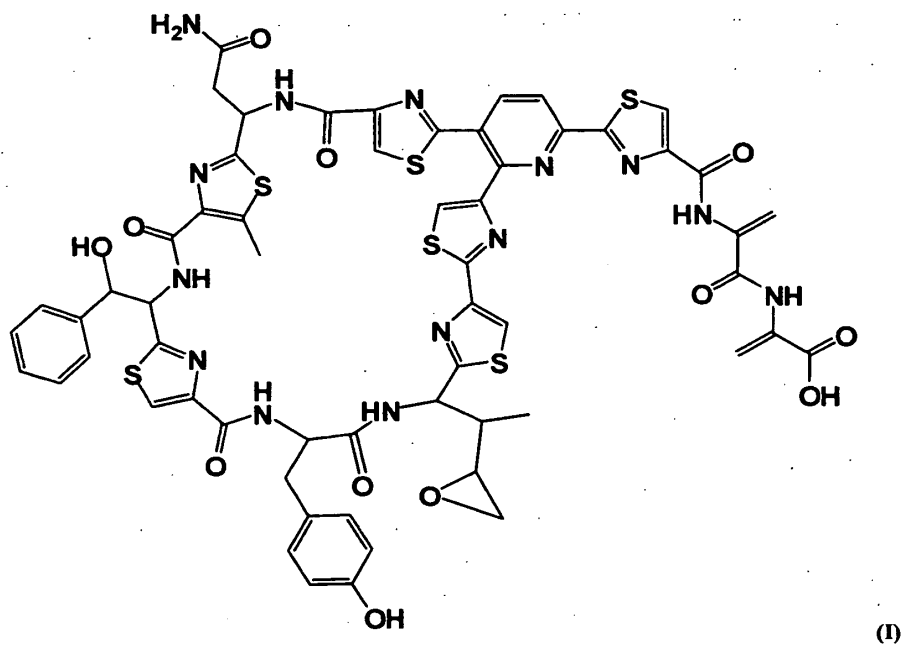
Ejemplo V: Actividad biológica

Utilizando un ensayo estándar de MIC para CSLI (concentración inhibitoria mínima) con las bacterias *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus*, los compuestos I - XI demuestran un rango mínimo de concentración inhibitoria de 0,0010 µg/mL hasta 64 µg/mL.

Aunque esta invención ha sido mostrada y descrita particularmente con referencia a modalidades preferidas de la misma, aquellos capacitados en el arte comprenderán que pueden hacerse diferentes cambios tanto de forma como en los detalles de la misma sin apartarse del alcance de la invención definida por medio de las reivindicaciones anexas.

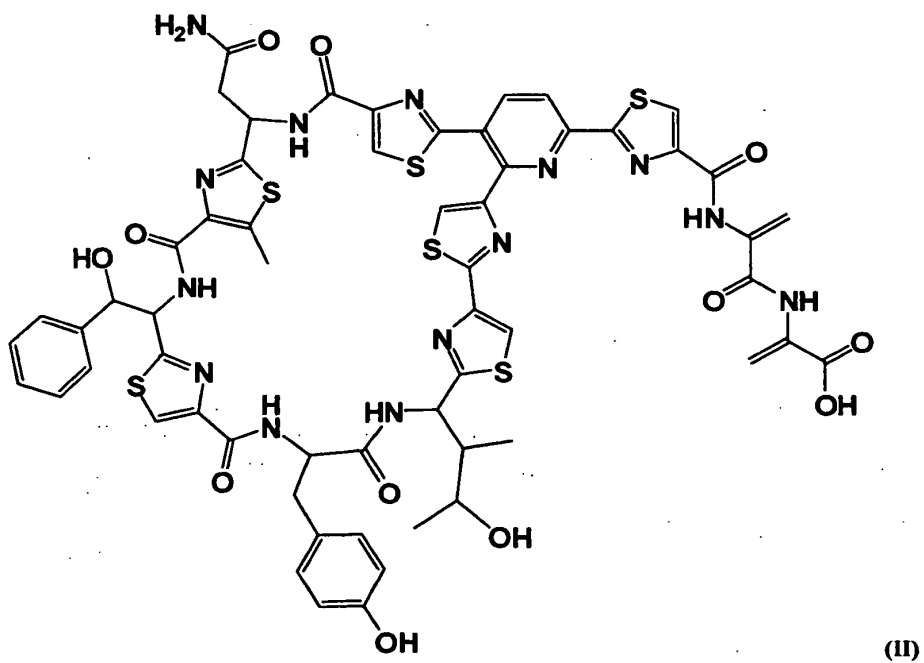
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de las fórmulas I - XI

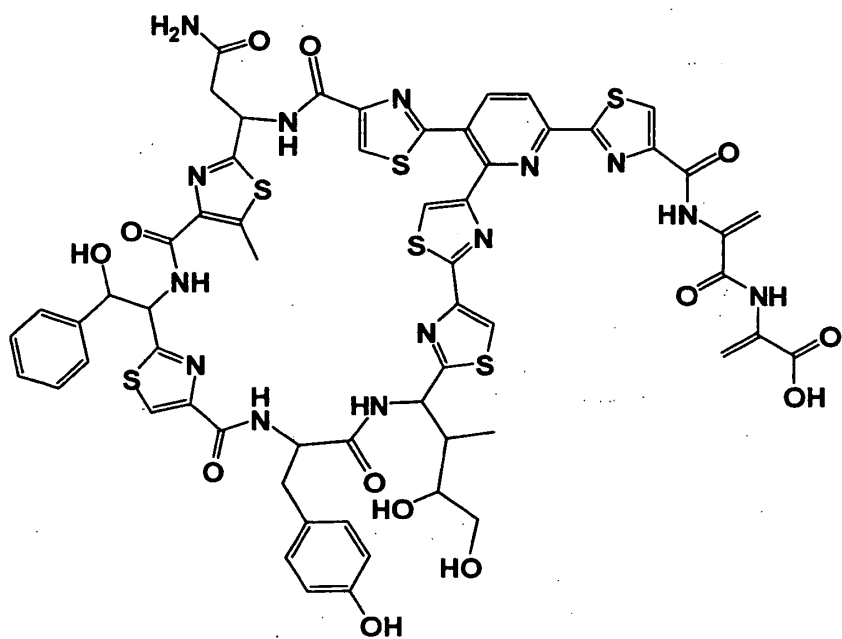


(I)

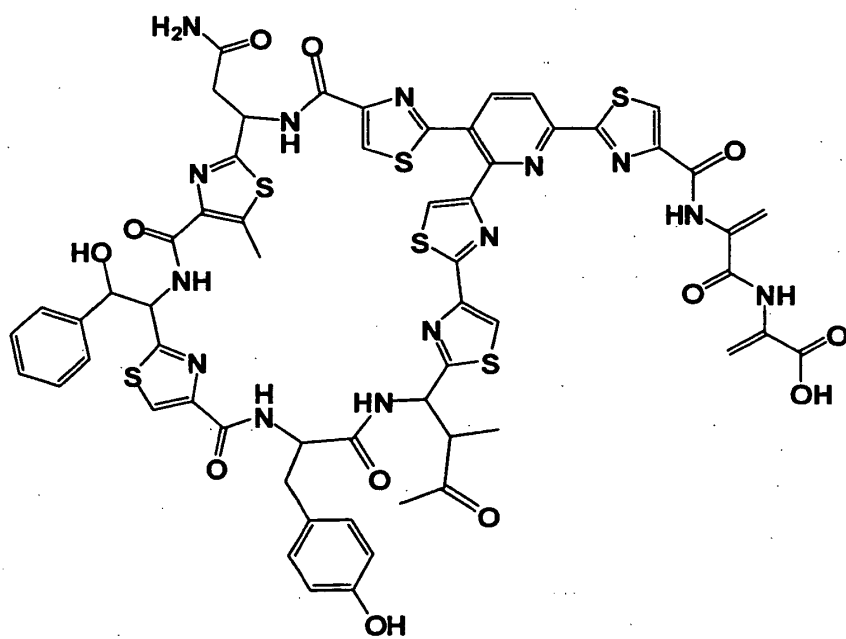
5



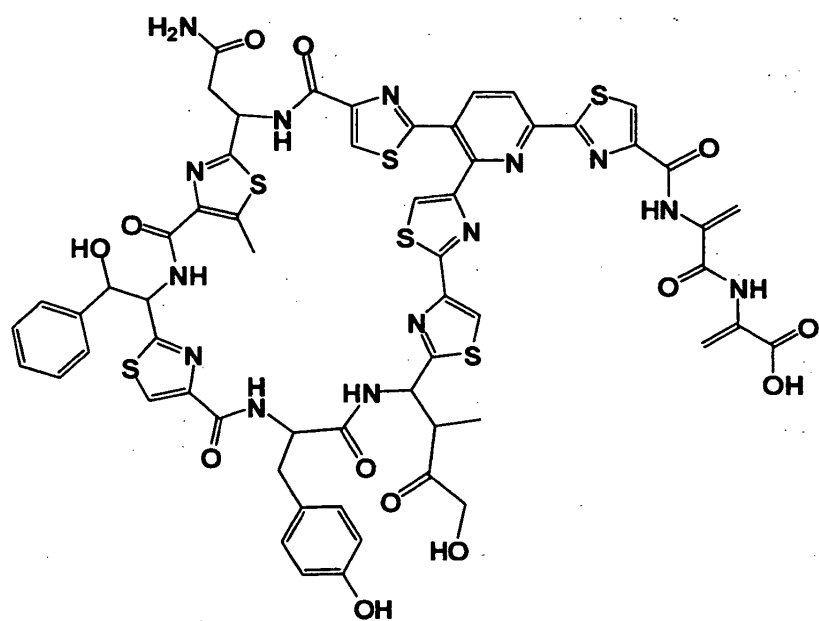
(II)



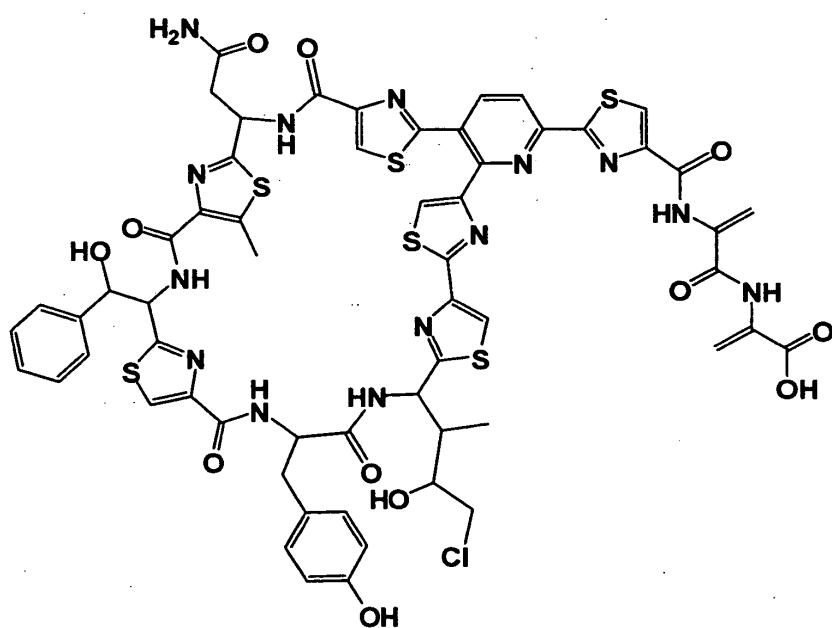
(III)



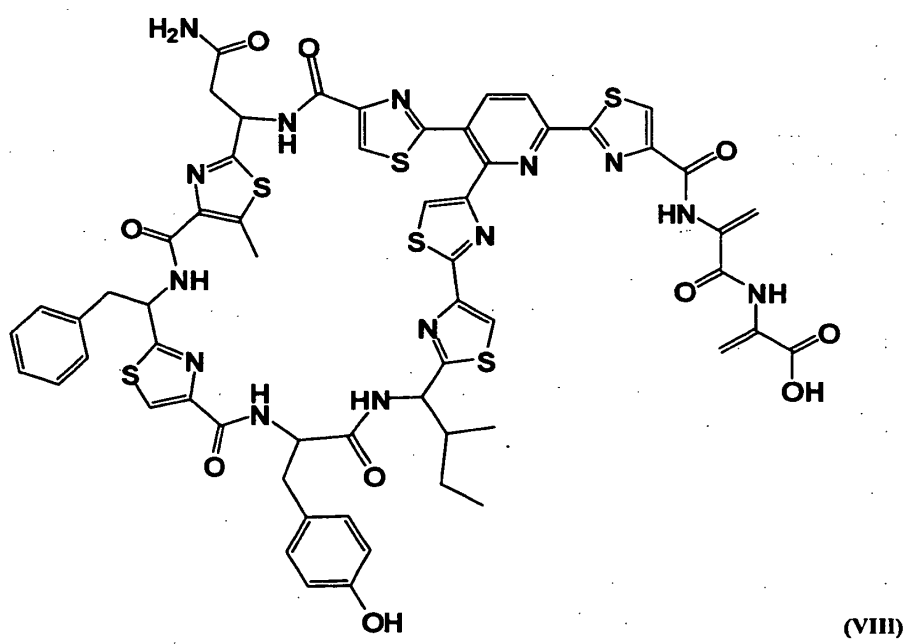
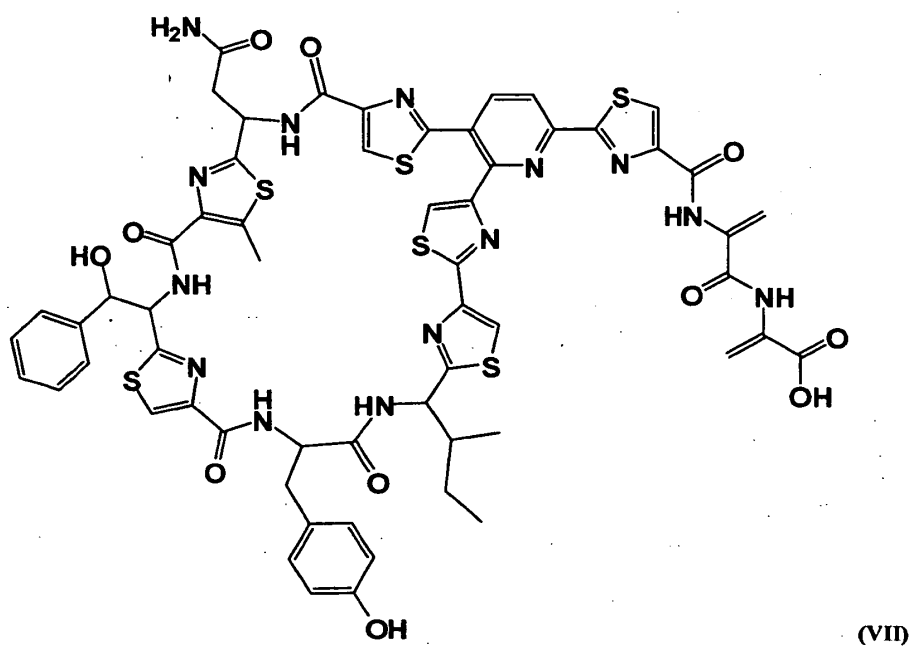
(IV)



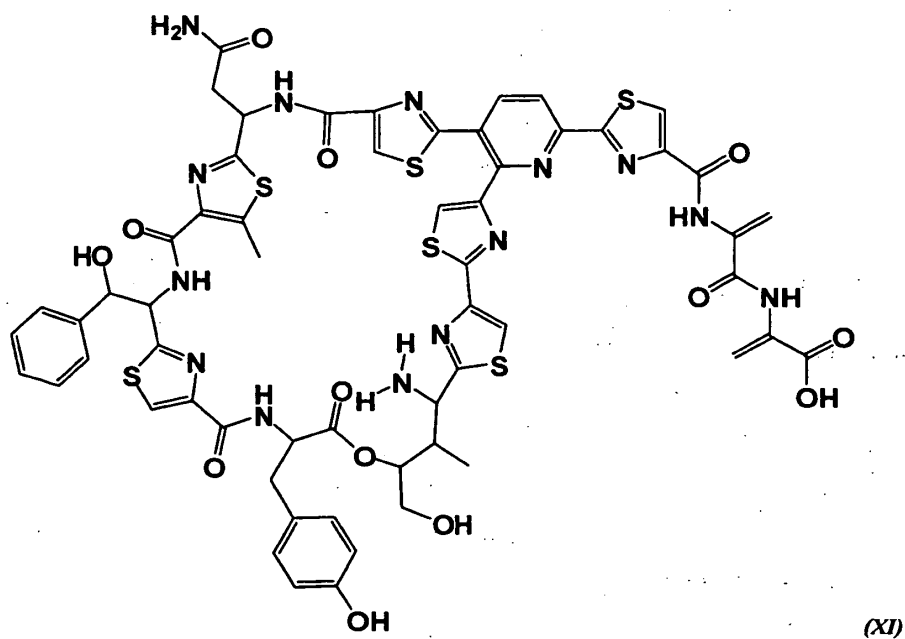
(v)



(vi)

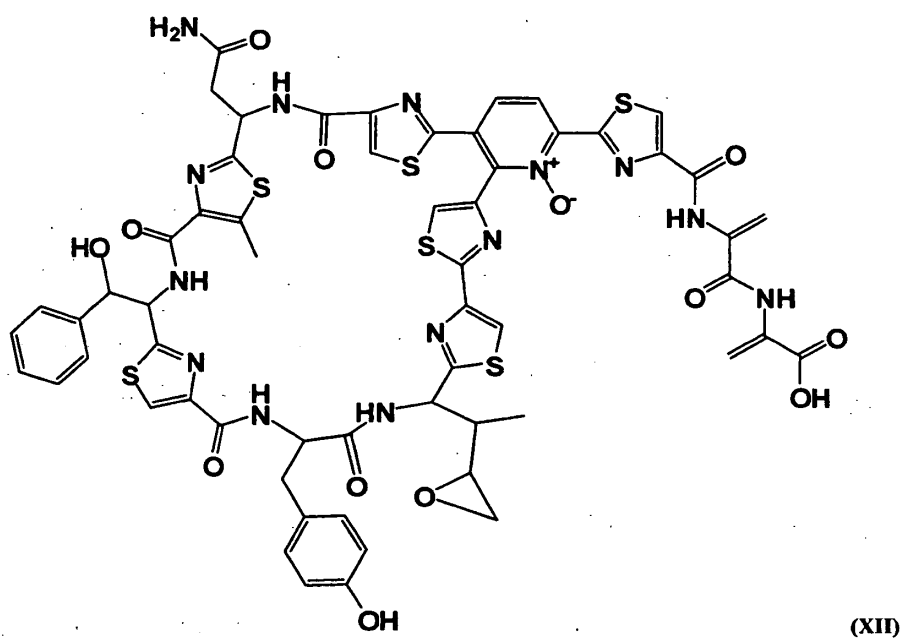


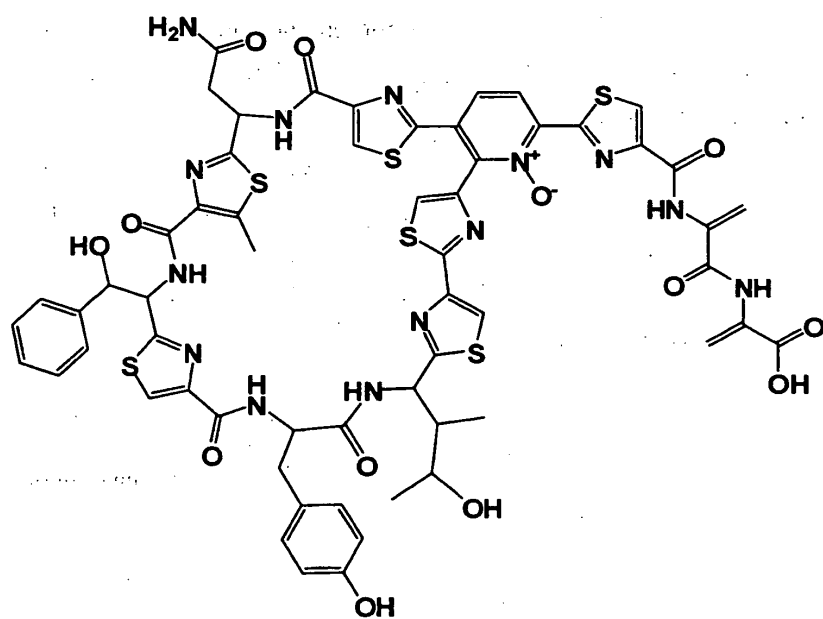




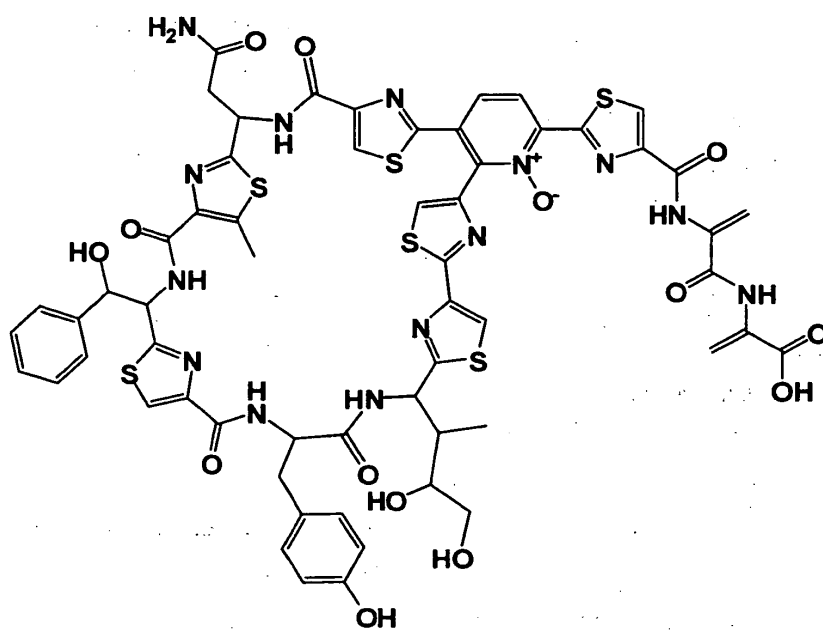
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 2. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de las fórmulas XII – XXII





(XIII)

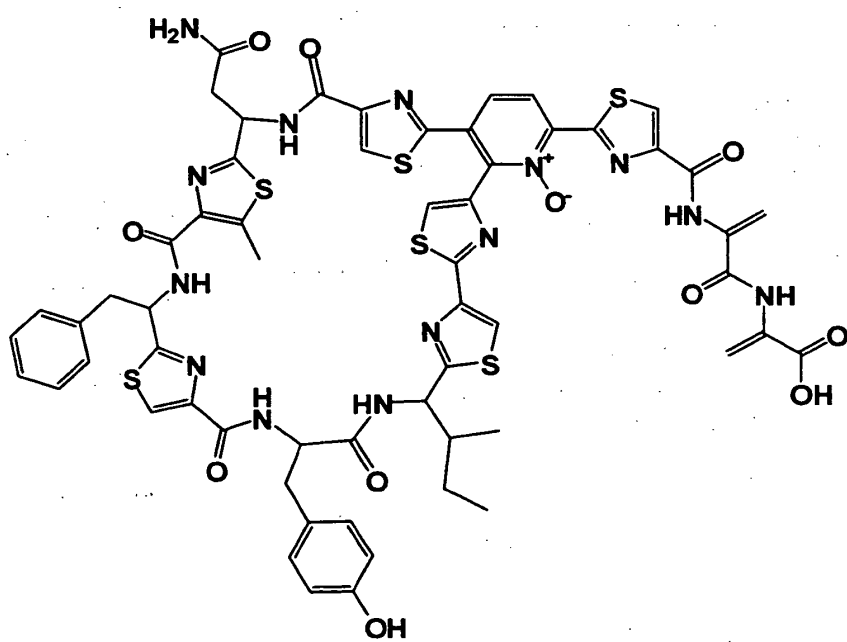


(XIV)

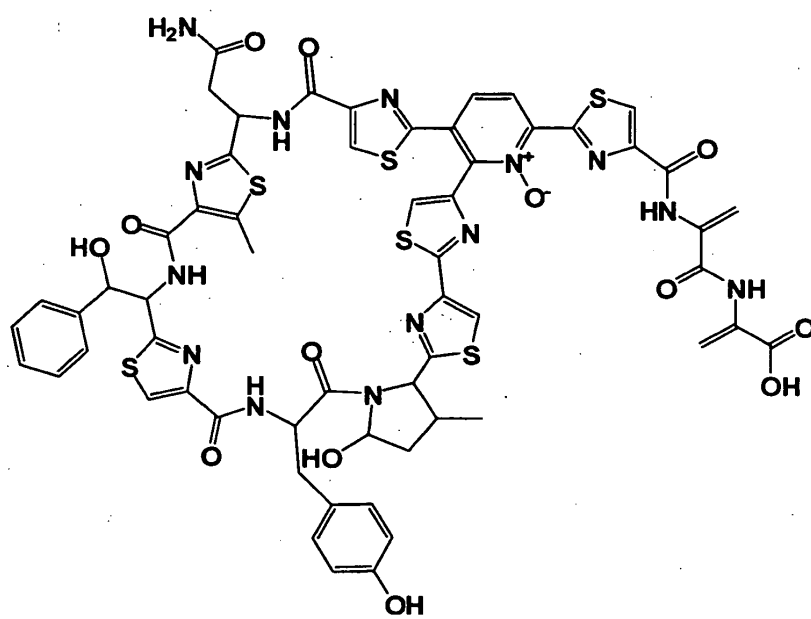
NC(=O)CC1NC(=O)c2cc3c(s2)nc4ccc(cc4[n+](=O)[O-])c5c(s3)nc6c(s5)nc7c(s6)nc8c(s7)nc9c(s8)nc10c(s9)nc11c(s10)nc12c(s11)nc13c(s12)nc14c(s13)nc15c(s14)nc16c(s15)nc17c(s16)nc18c(s17)nc19c(s18)nc20c(s19)nc21c(s20)nc22c(s21)nc23c(s22)nc24c(s23)nc25c(s24)nc26c(s25)nc27c(s26)nc28c(s27)nc29c(s28)nc30c(s29)nc31c(s30)nc32c(s31)nc33c(s32)nc34c(s33)nc35c(s34)nc36c(s35)nc37c(s36)nc38c(s37)nc39c(s38)nc40c(s39)nc41c(s40)nc42c(s41)nc43c(s42)nc44c(s43)nc45c(s44)nc46c(s45)nc47c(s46)nc48c(s47)nc49c(s48)nc50c(s49)nc51c(s50)nc52c(s51)nc53c(s52)nc54c(s53)nc55c(s54)nc56c(s55)nc57c(s56)nc58c(s57)nc59c(s58)nc60c(s59)nc61c(s60)nc62c(s61)nc63c(s62)nc64c(s63)nc65c(s64)nc66c(s65)nc67c(s66)nc68c(s67)nc69c(s68)nc70c(s69)nc71c(s70)nc72c(s71)nc73c(s72)nc74c(s73)nc75c(s74)nc76c(s75)nc77c(s76)nc78c(s77)nc79c(s78)nc80c(s79)nc81c(s80)nc82c(s81)nc83c(s82)nc84c(s83)nc85c(s84)nc86c(s85)nc87c(s86)nc88c(s87)nc89c(s88)nc90c(s89)nc91c(s90)nc92c(s91)nc93c(s92)nc94c(s93)nc95c(s94)nc96c(s95)nc97c(s96)nc98c(s97)nc99c(s98)nc100c(s99)nc101c(s100)nc102c(s101)nc103c(s102)nc104c(s103)nc105c(s104)nc106c(s105)nc107c(s106)nc108c(s107)nc109c(s108)nc110c(s109)nc111c(s110)nc112c(s111)nc113c(s112)nc114c(s113)nc115c(s114)nc116c(s115)nc117c(s116)nc118c(s117)nc119c(s118)nc120c(s119)nc121c(s120)nc122c(s121)nc123c(s122)nc124c(s123)nc125c(s124)nc126c(s125)nc127c(s126)nc128c(s127)nc129c(s128)nc130c(s129)nc131c(s130)nc132c(s131)nc133c(s132)nc134c(s133)nc135c(s134)nc136c(s135)nc137c(s136)nc138c(s137)nc139c(s138)nc140c(s139)nc141c(s140)nc142c(s141)nc143c(s142)nc144c(s143)nc145c(s144)nc146c(s145)nc147c(s146)nc148c(s147)nc149c(s148)nc150c(s149)nc151c(s150)nc152c(s151)nc153c(s152)nc154c(s153)nc155c(s154)nc156c(s155)nc157c(s156)nc158c(s157)nc159c(s158)nc160c(s159)nc161c(s160)nc162c(s161)nc163c(s162)nc164c(s163)nc165c(s164)nc166c(s165)nc167c(s166)nc168c(s167)nc169c(s168)nc170c(s169)nc171c(s170)nc172c(s171)nc173c(s172)nc174c(s173)nc175c(s174)nc176c(s175)nc177c(s176)nc178c(s177)nc179c(s178)nc180c(s179)nc181c(s180)nc182c(s181)nc183c(s182)nc184c(s183)nc185c(s184)nc186c(s185)nc187c(s186)nc188c(s187)nc189c(s188)nc190c(s189)nc191c(s190)nc192c(s191)nc193c(s192)nc194c(s193)nc195c(s194)nc196c(s195)nc197c(s196)nc198c(s197)nc199c(s198)nc200c(s199)nc201c(s200)nc202c(s201)nc203c(s202)nc204c(s203)nc205c(s204)nc206c(s205)nc207c(s206)nc208c(s207)nc209c(s208)nc210c(s209)nc211c(s210)nc212c(s211)nc213c(s212)nc214c(s213)nc215c(s214)nc216c(s215)nc217c(s216)nc218c(s217)nc219c(s218)nc220c(s219)nc221c(s220)nc222c(s221)nc223c(s222)nc224c(s223)nc225c(s224)nc226c(s225)nc227c(s226)nc228c(s227)nc229c(s228)nc230c(s229)nc231c(s230)nc232c(s231)nc233c(s232)nc234c(s233)nc235c(s234)nc236c(s235)nc237c(s236)nc238c(s237)nc239c(s238)nc240c(s239)nc241c(s240)nc242c(s241)nc243c(s242)nc244c(s243)nc245c(s244)nc246c(s245)nc247c(s246)nc248c(s247)nc249c(s248)nc250c(s249)nc251c(s250)nc252c(s251)nc253c(s252)nc254c(s253)nc255c(s254)nc256c(s255)nc257c(s256)nc258c(s257)nc259c(s258)nc260c(s259)nc261c(s260)nc262c(s261)nc263c(s262)nc264c(s263)nc265c(s264)nc266c(s265)nc267c(s266)nc268c(s267)nc269c(s268)nc270c(s269)nc271c(s270)nc272c(s271)nc273c(s272)nc274c(s273)nc275c(s274)nc276c(s275)nc277c(s276)nc278c(s277)nc279c(s278)nc280c(s279)nc281c(s280)nc282c(s281)nc283c(s282)nc284c(s283)nc285c(s284)nc286c(s285)nc287c(s286)nc288c(s287)nc289c(s288)nc290c(s289)nc291c(s290)nc292c(s291)nc293c(s292)nc294c(s293)nc295c(s294)nc296c(s295)nc297c(s296)nc298c(s297)nc299c(s298)nc300c(s299)nc301c(s300)nc302c(s301)nc303c(s302)nc304c(s303)nc305c(s304)nc306c(s305)nc307c(s306)nc308c(s307)nc309c(s308)nc310c(s309)nc311c(s310)nc312c(s311)nc313c(s312)nc314c(s313)nc315c(s314)nc316c(s315)nc317c(s316)nc318c(s317)nc319c(s318)nc320c(s319)nc321c(s320)nc322c(s321)nc323c(s322)nc324c(s323)nc325c(s324)nc326c(s325)nc327c(s326)nc328c(s327)nc329c(s328)nc330c(s329)nc331c(s330)nc332c(s331)nc333c(s332)nc334c(s333)nc335c(s334)nc336c(s335)nc337c(s336)nc338c(s337)nc339c(s338)nc340c(s339)nc341c(s340)nc342c(s341)nc343c(s342)nc344c(s343)nc345c(s344)nc346c(s345)nc347c(s346)nc348c(s347)nc349c(s348)nc350c(s349)nc351c(s350)nc352c(s351)nc353c(s352)nc354c(s353)nc355c(s354)nc356c(s355)nc357c(s356)nc358c(s357)nc359c(s358)nc360c(s359)nc361c(s360)nc362c(s361)nc363c(s362)nc364c(s363)nc365c(s364)nc366c(s365)nc367c(s366)nc368c(s367)nc369c(s368)nc370c(s369)nc371c(s370)nc372c(s371)nc373c(s372)nc374c(s373)nc375c(s374)nc376c(s375)nc377c(s376)nc378c(s377)nc379c(s378)nc380c(s379)nc381c(s380)nc382c(s381)nc383c(s382)nc384c(s383)nc385c(s384)nc386c(s385)nc387c(s386)nc388c(s387)nc389c(s388)nc390c(s389)nc391c(s390)nc392c(s391)nc393c(s392)nc394c(s393)nc395c(s394)nc396c(s395)nc397c(s396)nc398c(s397)nc399c(s398)nc400c(s399)nc401c(s400)nc402c(s401)nc403c(s402)nc404c(s403)nc405c(s404)nc406c(s405)nc407c(s406)nc408c(s407)nc409c(s408)nc410c(s409)nc411c(s410)nc412c(s411)nc413c(s412)nc414c(s413)nc415c(s414)nc416c(s415)nc417c(s416)nc418c(s417)nc419c(s418)nc420c(s419)nc421c(s420)nc422c(s421)nc423c(s422)nc424c(s423)nc425c(s424)nc426c(s425)nc427c(s426)nc428c(s427)nc429c(s428)nc430c(s429)nc4

(XVI)

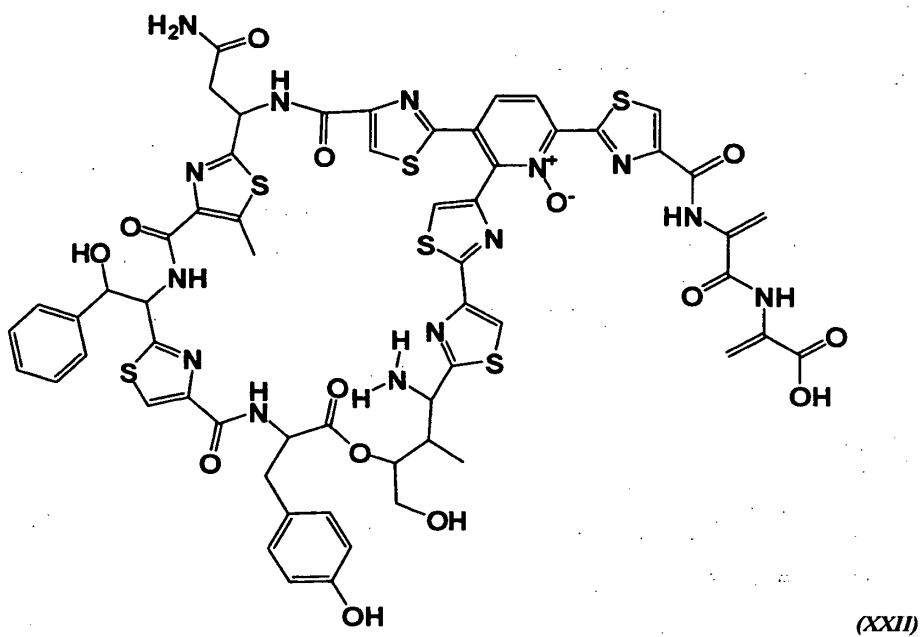
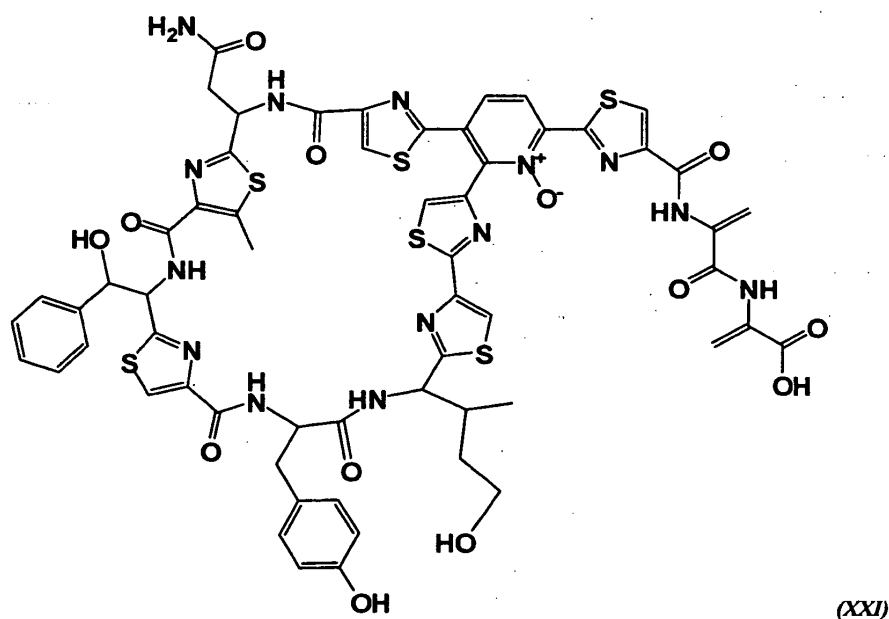




(XIX)



(XX)



5

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

3. Un proceso para producción de los compuestos I - XI que comprende el cultivo de una cepa Bp3714-39 de *Nonomuraea* sp., una variante o mutante de la misma en un medio adecuado que contiene al menos una fuente de átomos de carbono y al menos una fuente de átomos de nitrógeno.

4. El proceso de la reivindicación 3, en donde dicho cultivo se hace bajo condiciones aeróbicas.

15

5. El proceso de la reivindicación 3, en donde dicha fuente de carbono o de nitrógeno se selecciona de la siguiente lista:

Fuentes de átomos de carbono	Fuentes de átomos de nitrógeno
Agar	Mezclas de aminoácidos
Licor escarpado del maíz	Amonio
Aceites de pescado	Asparagina
Fructosa	Infusión de corazón y cerebro
Glucosa	Peptonas de caseína
Glicerol	Licor escarpado del maíz
Lactosa	Cisteína
Extracto de malta	Peptonas de carne
Manitol	Nitrato
Manosa	Peptonas vegetales
Extracto de carne	Prolina
Aceites vegetales	Serina
Sacarosa	Harina de soja
Leche desnatada en polvo	Proteína de soja
Almidón	Tirosina
Extracto de trigo	Valina
Extracto de levadura	Extracto de levadura

- 5 6. El proceso de la reivindicación 3, en donde dicho cultivo se lleva a cabo a una temperatura de 18°C a 40°C.
7. El proceso de la reivindicación 3, en donde dicho cultivo se lleva a cabo a una temperatura de 28°C a 32°C.
8. El proceso de la reivindicación 3, en donde dicho cultivo se lleva a cabo a un pH de 6 a 9.
- 10 9. Un compuesto para el tratamiento de una infección bacteriana en donde dicho compuesto se selecciona el grupo que consiste de las fórmulas I - XXII, o de una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- 15 10. Un compuesto para el tratamiento de un estado asociado con EF-Tu en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de las fórmulas I - XXII, o de una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
11. Un compuesto para el tratamiento, inhibición o el mejoramiento de una infección bacteriana en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de las fórmulas I - XXII.
- 20 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho compuesto inhibe un objetivo bacteriano que afecta el ciclo de vida de las bacterias.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el objetivo bacteriano es EF-Tu.
- 25 14. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el compuesto inhibe la síntesis de proteína en las bacterias.
15. Un compuesto para el tratamiento de una infección bacteriana que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto seleccionado del grupo que consiste de las fórmulas I - XXII, o de una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno o más agentes terapéuticos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 16. Un compuesto para tratar el acné en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de las fórmulas I - XXII.
- 35 17. Un compuesto para tratar una endocarditis bacteriana o una sepsis bacteriana en donde dicho compuesto se selecciona de un compuesto de las fórmulas I - XXII.

18. Un microorganismo aislado, la cepa Bp3714-39 de *Nonomuraea sp.*, o un mutante de la misma que produce antibiótico.

5 19. Un proceso para la extracción y aislamiento del compuesto I a partir de un caldo de cultivo de la cepa Bp3714-39 de *Nonomuraea sp.*

10

FIG 1

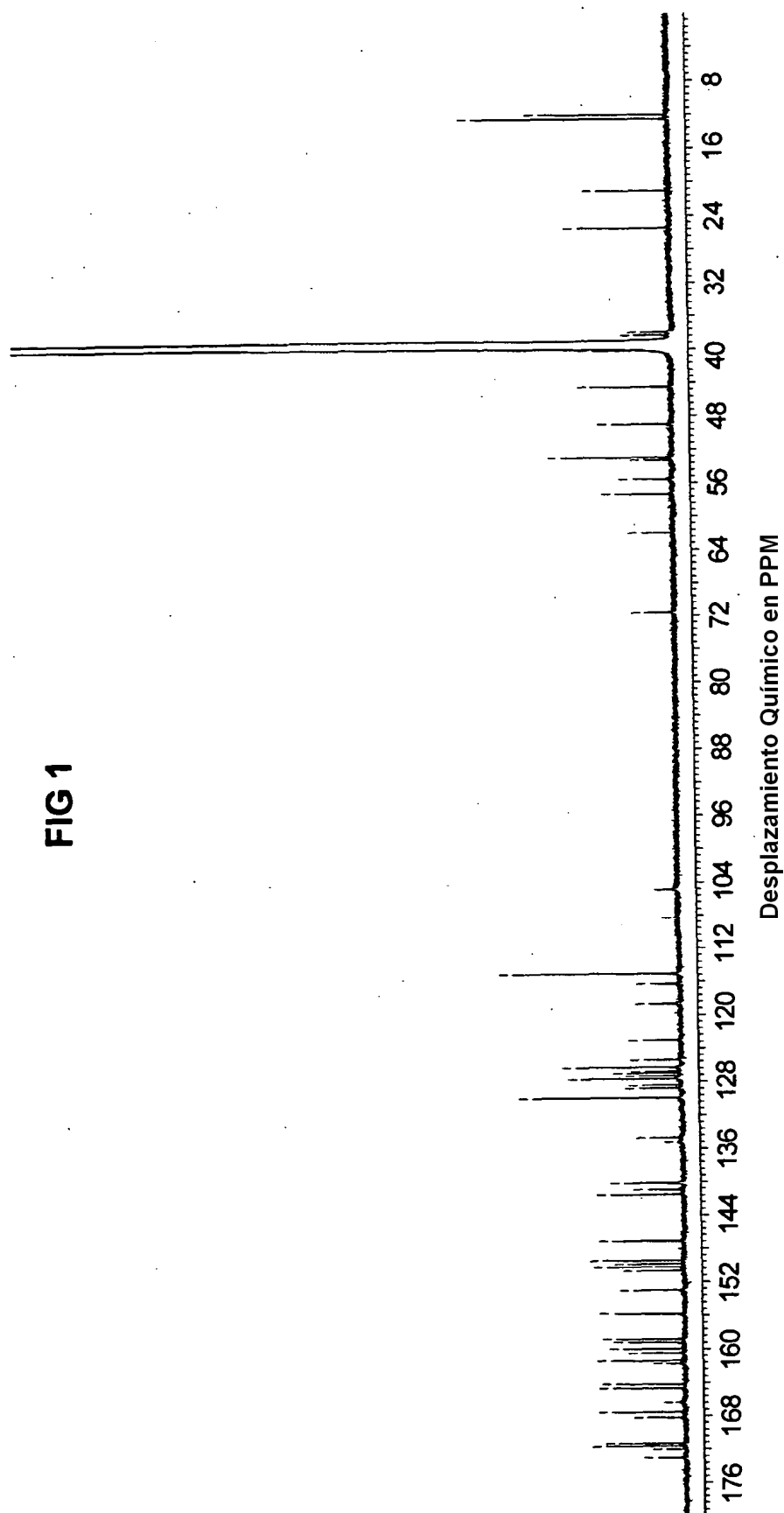


FIG 2

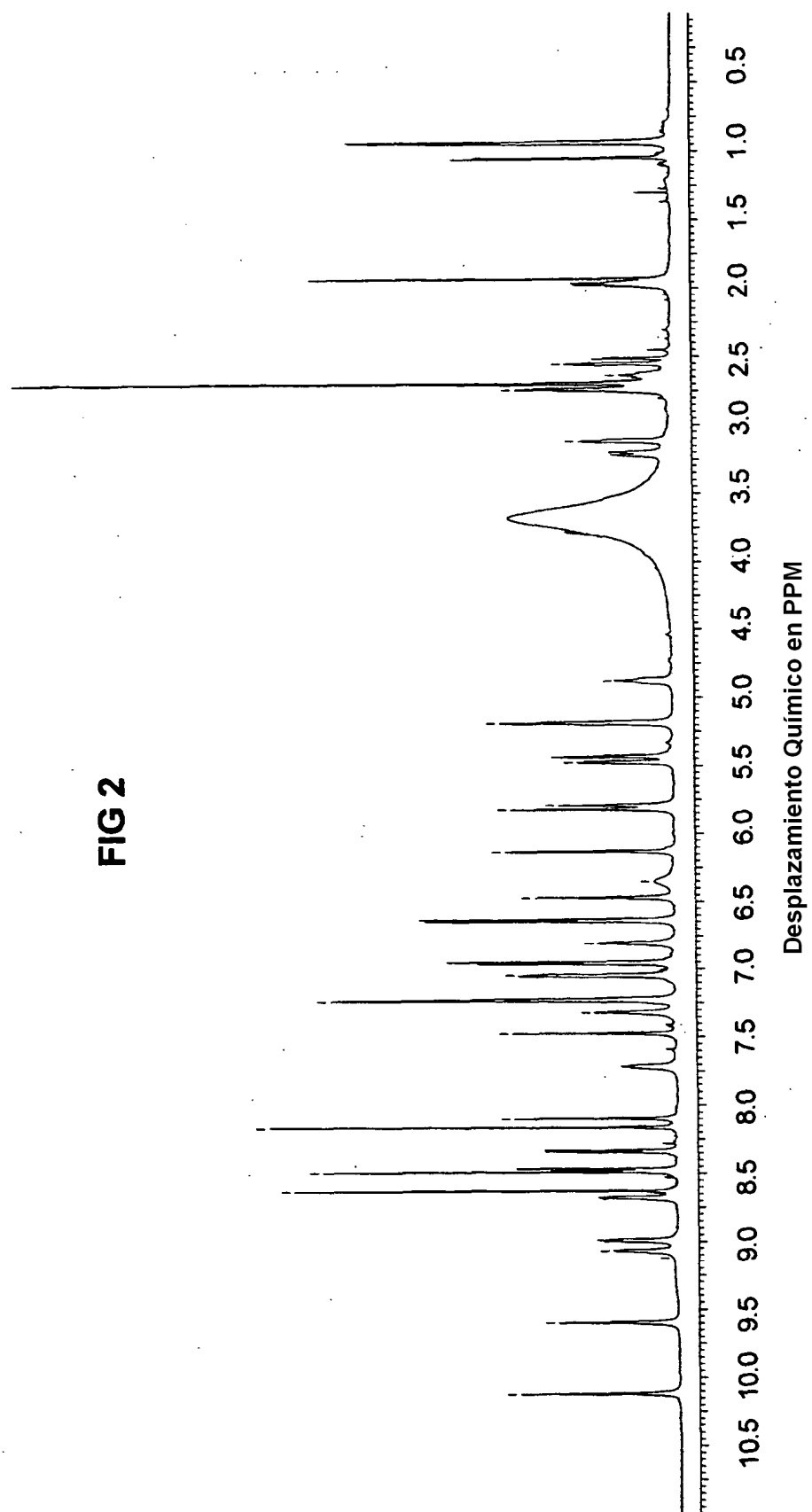


FIG 3

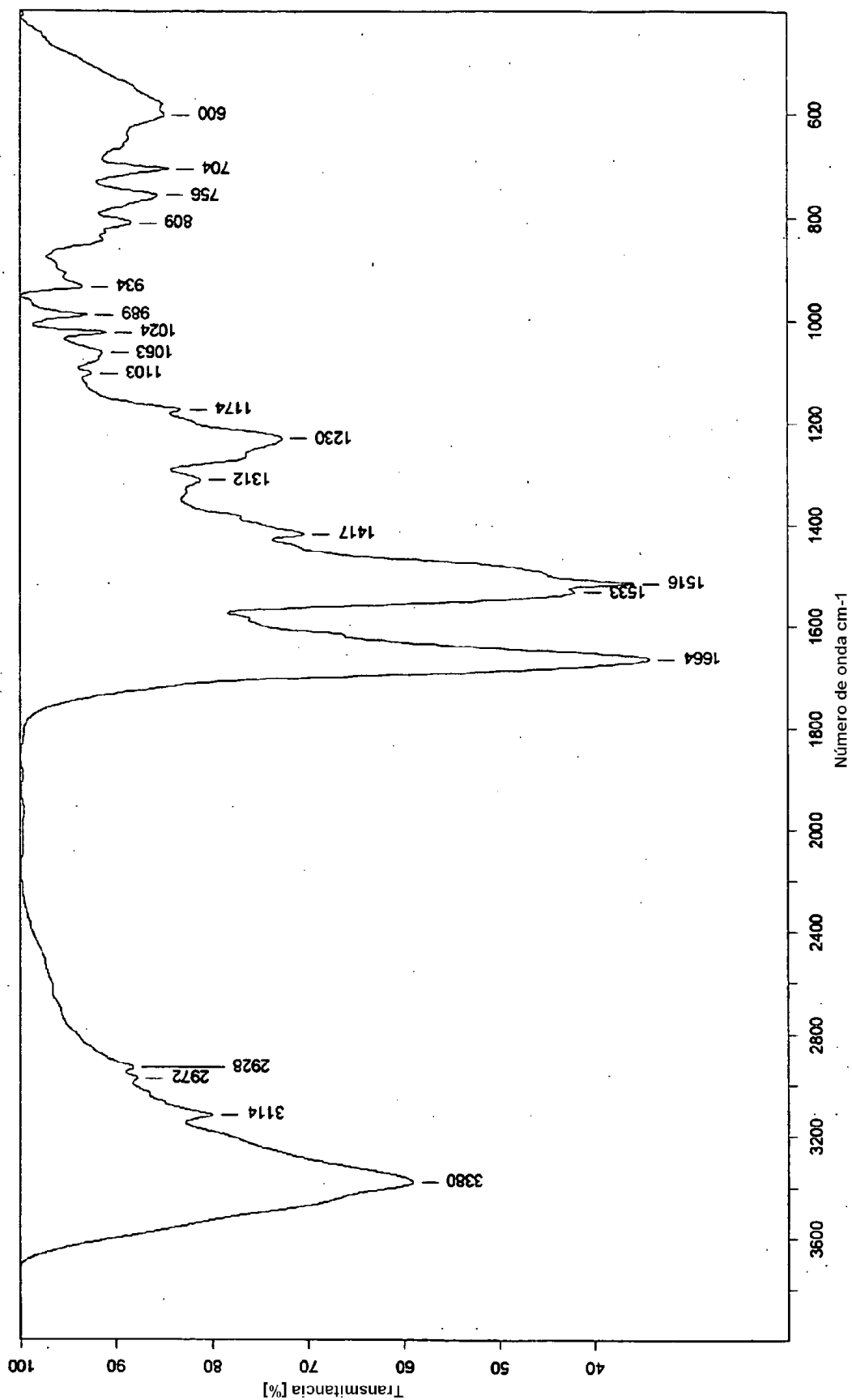


FIG 4

>Bp3714-39

ACGTCATCCCCACCTTCCTCCGAGTTGACCCCGGCAGTCCCCCATGAGTCCCCACCACCCGAAGG
 GCGTGCTGGCAACATGGAGCAAGGGTTGCGCTCGTTGCGGGACTTAACCCAACATCTCACGACACG
 AGCTGACGACAGCCATGCACCACCTGTCACCCAGTCCGAAGAGGCGCCTGTCTCCAGGCGTTTCCG
 GGTGATGTCAAACCTTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCGTCGAATTAAGCAACATGCTCCGCCGCTTGT
 GCGGGCCCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTTAGCCTTGCGGGCGTACTCCCCAGGCGGGGCGCTTAAT
 GCGTTAGCTCCGGCACGGAGATCGTGGAAGATCCCCACACCTAGCGCCCAACGTTTACAGCGTGGA
 CTACCAGGGTATCTAATCCTGTTGCTCCCCACGCTTTCGCTCCTCAGCGTCAGGTAAGGCCCAGCA
 AGCCGCCTTCGCCACCGGTGTTCCCTCCTGATATCTGCGCATTTACCGCTACACCAGGAATTCCACT
 TGCCCCCTACCTACCTCTAGCCGGCCCGTATCCACCGCAGACCCGCAGTTAAGCTGCGGGGCTTTCAC
 GGCAGACGCGACCAGCCACCTACGAGCTCTTTACGCCCAATAATTCCGGACAACGCTTGCGCCCTAC
 GTATTACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGCGCTTCTTCTGCAGGTACACGTCAACTTCGTCC
 CTGCTGAAAGAGGTTTACAACCCGAAGGCCGTATCCCCACGCGGCGTCTGCTGCGTCAGGCTTCC
 GCCATTGCGCAATATTCCCCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGGGCCGTGTCTCAGTCCCAGTGT
 GGCCGGTTCGCCCTCTCAGGCCGGCTACCCGTCTGCGCCTTGGTAGGCCACTACCCACCAACAAGC
 TGATAGGCCGCGAGCCCATCCCCAACCGAAAAAATTTCCACCACCACCCGATGCCGGGGGCGGTC
 GTATCCGGTATTAGACCCAGTTTCCCGGGCTTATCCAGAGTCAGGGGCAGGTTGCTCACGTGTTAC
 TCACCCGTTTCGCCGCTCGAGTACCCCGAAGGGCCTTTCGCTCGACTTGTCATGTGTTAAGCACGCC
 GCCAGCGTTCGTCCTGAGCCAGGATCAAACCTCTCCAA

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- JP 1998059997 A [0003]
- JP 1997124503 A [0003]
- JP 1995215989 A [0003]
- JP 1994263784 A [0003]
- JP 1993310766 A [0003]
- JP 10059997 A [0003]
- JP 09124503 A [0003]
- WO 2006086012 A [0003]
- EP 0494078 A [0003]
- WO 2007142986 A [0003]
- US 4452775 A, Kent [0068]
- US 5239660 A, Leonard [0068]
- US 3854480 A, Zaffaroni [0068]

Literatura citada en la descripción que no es de patente:

- J. Antibiotics, 1994, vol. 47, 668-674 [0003]
- J. Antibiotics, 1995, vol. 48, 1039-1042 [0003]
- **J. P. Sanford.** The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy. Antimicrobial Therapy, Inc, 1996 [0045]
- **Zhenshui Zhang; Yue Wang; Jisheng Ruan.** International Journal of Systematic Bacteriology, 1998, vol. 48, 411 - 422 [0050]
- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, vol. 66, 2 [0052]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company [0068]
- **Goodman; Gilman.** Pharmaceutical Basis of Therapeutics. Pergamon Press [0068]
- Goodfellow, Suprageneric Classification of Actinomycetes. 1989 [0095]
- Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Williams and Wilkins, vol. 4, 2322 - 2339 [0095]
- **Embley; Stackebrandt.** The molecular phylogeny and systematics of the actinomycetes. Annu. Rev. Microbiol., 1994, vol. 48, 257 289 [0095]