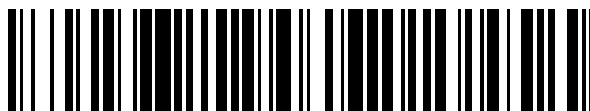


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 649**

51 Int. Cl.:

C07K 9/00 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

C07K 14/46 (2006.01)

C07K 14/435 (2006.01)

C07K 14/195 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01980689 .2**

96 Fecha de presentación: **02.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1334117**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2003**

54 Título: **Agentes antibacterianos que comprenden conjugados de glucopéptidos y elementos peptídicos asociados a la membrana**

30 Prioridad:
03.11.2000 GB 0026924

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2012

73 Titular/es:
**CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED
THE OLD SCHOOLS TRINITY LANE CAMBRIDGE
CAMBRIDGESHIRE CB2 1TN, GB**

72 Inventor/es:
**COOPER, Matthew, Allister y
BETLEY, Jason, RichardEmmbrook**

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

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).

ES 2 381 649 T3

DESCRIPCIÓN

Agentes antibacterianos que comprenden conjugados de glucopéptidos y elementos peptídicos asociados a la membrana.

[0001] La presente invención se refiere a agentes con actividad antibacteriana y a procedimientos e intermedios para su producción. La presente invención se refiere adicionalmente al uso de dichos agentes para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales, incluyendo el hombre.

Antecedentes de la invención

[0002] Las enfermedades causadas por infecciones bacterianas tienen una morbilidad y mortalidad significativas en el hombre y otros mamíferos. El proceso infeccioso consiste en tres etapas: entrada y colonización bacteriana del hospedador, invasión y crecimiento bacterianos en los tejidos del hospedador, junto con la aparición de sustancias tóxicas, y respuesta del hospedador.

[0003] Las infecciones bacterianas pueden clasificarse ampliamente en las causadas por bacterias grampositivas, tales como estafilococos y estreptococos, y las causadas por bacterias gramnegativas, tales como *Escherichia coli*. Las bacterias grampositivas tienen una membrana citoplasmática de bicapa lipídica típica rodeada por una pared celular rígida. La pared celular está compuesta principalmente por peptidoglucano, un polímero de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico reticulados por un péptido que comprende D- y L-aminoácidos alternados. Además, la pared celular externa de las bacterias grampositivas comprende un complejo de polisacáridos, proteínas, ácidos teicoicos y ácidos lipoteicoicos. En contraposición, las bacterias gramnegativas tienen una capa de peptidoglucano mucho menor, una membrana externa que contiene lipopolisacáridos que carece de la capa compleja de carbohidratos y ácidos teicoicos.

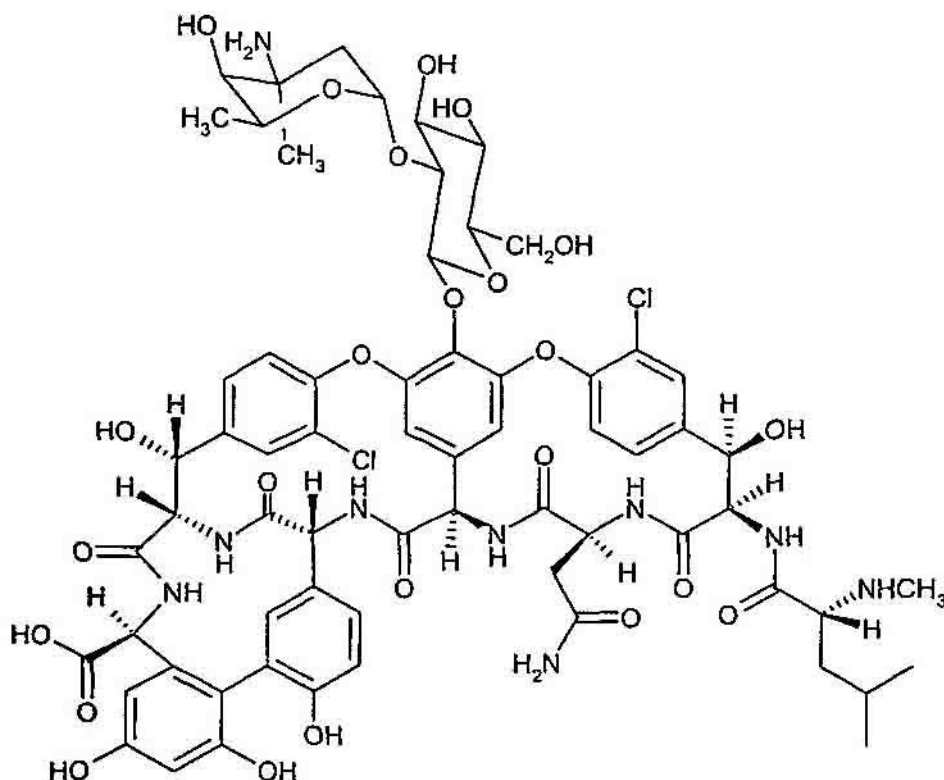
[0004] Los antibióticos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y eventualmente pueden destruirlos. Además, el uso común extiende el término antibiótico para incluir agentes antibacterianos que son antibióticos semisintéticos, concretamente, antibióticos bacterianos modificados químicamente, así como agentes antibacterianos sintéticos (por ejemplo, sulfonamidas), que no son productos microbianos. Se incluyen también en el término "antibiótico" diversos péptidos encontrados en sistemas de defensa del hospedador que se producen localmente en respuesta a la colonización o invasión por microorganismos (por ejemplo, péptidos producidos por anfibios, incluyendo el péptido magainina). Se han identificado cientos de antibióticos, y muchos se han desarrollado hasta la etapa en que son valiosos en la terapia de enfermedades infecciosas.

[0005] Se han propuestos varios esquemas para clasificar y agrupar los agentes antimicrobianos. La clasificación más común se ha basado en la estructura química y el mecanismo de acción propuesto, como sigue: (1) agentes que actúan directamente sobre la membrana celular del microorganismo, afectando a la permeabilidad y conduciendo a la pérdida de compuestos intracelulares tales como detergentes, péptidos catiónicos, gramicidina A y polimixina; (2) agentes que inhiben la síntesis de paredes celulares bacterianas e incluyen beta-lactamas, cefalosporinas y glucopéptidos; (3) agentes que afectan a la síntesis proteica bacteriana, incluyendo tetraciclina y cloranfenicol; (4) agentes que actúan como antimetabolitos e interfieren con la síntesis bacteriana de ácido fólico, tales como las sulfonamidas y (5) agentes que inhiben la síntesis o actividad de ácido nucleico tales como quinolonas.

[0006] Los agentes antibacterianos peptídicos que actúan directamente sobre la membrana bacteriana causan una permeabilización o modificación general de la membrana citoplasmática bacteriana. Esto da como resultado la unión de péptidos a componentes de la superficie de la membrana exterior, causando la reorganización de la estructura de membrana y la creación de poros a través de los cuales pueden escapar los contenidos intracelulares. Generalmente, estos rasgos están asociados a una naturaleza peptídica anfífila que a menudo incluye una estructura secundaria helicoidal y una carga neta positiva. Los antibióticos peptídicos que tienen este modo de acción incluyen las magaininas, defensinas y lantibióticos tales como nisina. La actividad de esta clase de antibióticos está dirigida contra bacterias en lugar de células de mamífero debido a que los residuos cargados positivamente del antibiótico interaccionan con los lípidos cargados negativamente que se encuentran predominantemente en membranas celulares bacterianas en lugar de mamíferos.

[0007] En particular, las magaininas son una clase de péptidos α -helicoidales anfífilos encontrados en la piel de la rana de uñas africana (*Xenopus laevis*). Los péptidos de esta clase (que incluye también la bombinina de anfibios [Gibson, B.W., Tang, D., Mandrell, R., Kelly, M. & Spindel, E.R. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 223103-23111], melitina de veneno de abeja [Habermann, E. (1972) *Science*, 177, 314-322] y alameticina de hongos [Latorre, R. y Álvarez, S. (1981) *Physiol. Rev.*, 61, 77-150]) causan la alteración del potencial de membrana a bajas concentraciones, y la lisis de membrana mediante inserción a mayores concentraciones.

[0008] Un grupo de antibióticos que ha recibido una extensa atención debido a su eficacia clínica es el grupo de antibióticos glucopeptídicos. Estos agentes consisten en una cadena principal heptapeptídica cíclica rígida que puede estar sustituida con una variedad de aminoazúcares y azúcares. Los restos de aminoazúcar de algunos miembros de esta clase contienen sustituciones *N*-acilo, *N*-alquilo o *N*-arilo. Son dos antibióticos de esta clase vancomicina y teicoplanina. La vancomicina se produce por *Streptococcus orientalis*, un actinomiceto aislado de muestras de suelo en Indonesia e India. El antibiótico se purificó y sus propiedades se describieron poco después de su descubrimiento (McCormick y col., 1956). La vancomicina es un glucopéptido tricíclico complejo con una masa molecular de aproximadamente 1500 Da. Se determinó su estructura mediante análisis de rayos X (Sheldrick y col., 1978):



[0009] La vancomicina es activa principalmente contra bacterias grampositivas. Las cepas de bacterias se consideran sensibles a una concentración mínima inhibidora menor o igual a 4 µg/ml. *Strep. pyogenes*, *Strep. pneumoniae* y *Corynebacterium spp.* son altamente sensibles, como la mayoría de cepas de *Enterococcus spp.* La mayoría de especies de *Actinomyces* y *Clostridium spp.* son también sensibles a la vancomicina, pero a mayores concentraciones de antibiótico. La vancomicina se emplea solo para tratar infecciones graves y es particularmente útil en la gestión de infecciones debidas a estafilococos resistentes a meticilina, incluyendo neumonía, enfisema, endocarditis, osteomielitis y abscesos de tejidos blandos. El agente es también extremadamente útil en el tratamiento de infecciones estafilocócicas en pacientes que son alérgicos a penicilinas y cefalosporinas.

[0010] La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular de bacterias sensibles bloqueando la reticulación de los componentes de azúcar y peptídico de los peptidoglucanos durante la síntesis de la pared celular bacteriana. Sin suficiente reticulación, la pared celular se vuelve mecánicamente frágil y las bacterias se lisan cuando se someten a cambios en la presión osmótica. La vancomicina se une con alta afinidad al extremo D-alanil-D-alanina (D-Ala-D-Ala) de la porción pentapeptídica del precursor de peptidoglucano antes de la reticulación. El dipéptido D-Ala-D-Ala forma enlaces de hidrógeno complementarios con la cadena principal peptídica de la vancomicina. Se cree que el complejo vancomicina-peptidoglucano bloquea físicamente la acción de la enzima transpeptidasa e inhibe así la formación de los puentes cruzados peptídicos que refuerzan el peptidoglucano. Esta actividad conduce también a la acumulación de precursores de peptidoglucano en el citoplasma bacteriano.

[0011] La resistencia a antibióticos está bien documentada y las cepas resistentes son una importante amenaza potencial para el bienestar de la humanidad. Las bacterias se vuelven resistentes a un agente antimicrobiano porque el fármaco no consigue alcanzar su diana, el fármaco se inactiva o porque la diana se altera. Por ejemplo, algunas bacterias producen enzimas que residen en o dentro de la superficie celular e inactivan el

fármaco, mientras que otras poseen membranas celulares impermeables que evitan el flujo de entrada del fármaco.

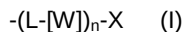
[0012] Se han descrito varios tipos de resistencia para la vancomicina, incluyendo los tipos VanA-C. El fenotipo VanA es inducible por vancomicina y confiere resistencia a teicoplanina y vancomicina. El fenotipo VanA está mediado por el elemento transponible Tn1546 o elementos estrechamente relacionados (Arthur y col., 1993). El transposón codifica una deshidrogenasa (VanH) que reduce el piruvato a D-lactato (D-lac) y una ligasa de amplia especificidad de sustrato (VanA) que cataliza la formación de un enlace éster entre D-Ala y D-Lac (Dukta-Malen y col., 1990; Bugg y col., 1991). El depsipéptido D-Ala-D-Lac resultante reemplaza al dipéptido D-Ala-D-Ala en la ruta de síntesis de peptidoglucano. La sustitución elimina un enlace de hidrógeno que es crítico para la unión del anticuerpo (Bugg y col., 1991). El fenotipo VanB se induce también tras exposición a vancomicina, sin embargo, en contraposición con el fenotipo VanA, estos microorganismos no son resistentes a teicoplanina porque la teicoplanina no induce la expresión de los genes necesarios para la resistencia en bacterias VanB (Arthur y col., 1996; Evers y Courvalin, 1996). La resistencia a vancomicina por bacterias de fenotipo VanB ocurre mediante un mecanismo similar a la resistencia VanA, a saber, la sustitución del precursor de peptidoglucano D-Ala-A-Ala terminal en el peptidoglucano inmaduro por el depsipéptido D-Ala-D-Lac. Se ha descrito un fenotipo resistente a vancomicina adicional (VanC) en enterococos pertenecientes a las especies *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. flavescens*. Estas bacterias son intrínsecamente resistentes a bajos niveles de vancomicina y son sensibles a la teicoplanina. La resistencia es el resultado de la producción de precursores de peptidoglucano acabados en D-serina (Billot-Klein y col., 1994; Reynolds y col., 1994).

[0013] La sustitución de D-Ala por D-Ser en el extremo carboxilo de los análogos de precursor de peptidoglucano reduce la afinidad de los precursores por vancomicina con un cambio relativamente pequeño en la afinidad por teicoplanina (Billot-Klein y col., 1994). La emergencia y difusión de resistencia de alto nivel a glucopéptidos en enterococos en la última década ha dado como resultado aislamientos clínicos resistentes a todos los antibióticos de eficacia probada (Handwerger y col., 1992; Handwerger y col., 1993). La incidencia de la resistencia a glucopéptidos entre los aislamientos clínicos está aumentando y los enterococos se han vuelto importantes como patógenos nosocomiales y como depósito de genes de resistencia (Murray 1990; Woodford y col., 1995). La infección nosocomial con cepas multirresistentes a fármacos es potencialmente catastrófica y existe la necesidad de identificar agentes antibacterianos o procedimientos novedosos de control de las infecciones bacterianas.

[0014] Los enfoques que se han usado para combatir la emergencia de cepas resistentes a antibióticos incluyen la modificación de antibióticos existentes para mejorar su potencia contra los organismos resistentes, o el descubrimiento de nuevos antibióticos peptídicos que destruyan sus dianas permeabilizando la membrana plasmática bacteriana. Los ejemplos del primer enfoque se han centrado recientemente en la creación de derivados de glucopéptidos tales como vancomicina.

[0015] La funcionalización del extremo carboxilo de la vancomicina usando el agente de acoplamiento hexafluorofosfato de 2-(1-hidroxibenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) ha tenido éxito en el ligamiento de secuencias peptídicas cortas, tanto en disolución como en fase sólida [Sundram, U.N. y Griffin, J.H. (1995) J. Org. Chem. 60 1102-1103]. Se han derivatizado también los restos de aminoazúcar y amino terminales de la vancomicina y antibióticos relacionados. En un enfoque de alquilación reductiva, se creó una serie de compuestos alquilados en el azúcar de la vancomicina, algunos de los cuales mostraron una actividad mejorada en gran medida frente a cepas bacterianas resistentes a vancomicina [Cooper, R.D.G. y col. (1996) J. Antibiotics 49, 575-581; Rodríguez, M.J. y col. (1998) J. Antibiotics 51, 560-569].

[0016] El documento WO-A-98/02454 describe derivados polipeptídicos en que se modifica un polipéptido terapéutico soluble con una entidad de estructura general:



en la que cada L es independientemente un grupo ligador flexible, cada W es independientemente un elemento peptídico de unión a membrana, n es un entero mayor o igual a 1 y X es un elemento peptídico o no peptídico de unión a o inserción en membrana. Las estructuras de tipo (I) representan una serie combinatoria de elementos interactivos con la membrana cuyo ligamiento con polipéptidos solubles se encontró que mediaba la unión de esos polipéptidos con la membrana celular externa de células de mamífero. Esto dio lugar a beneficios terapéuticos, particularmente en el caso de reguladores de la activación del complemento que actúan como citoprotectores y agentes antiinflamatorios (por ejemplo, Dong, J. y col, (1999) Mol. Immunol. 36 957-963).

Resumen de la invención

[0017] Los presentes inventores teorizaron que las estructuras de tipo (I) exhibirían una unión aún mayor a membranas bacterianas que tuvieran una mayor proporción de fosfolípidos ácidos que los organismos eucarióticos,

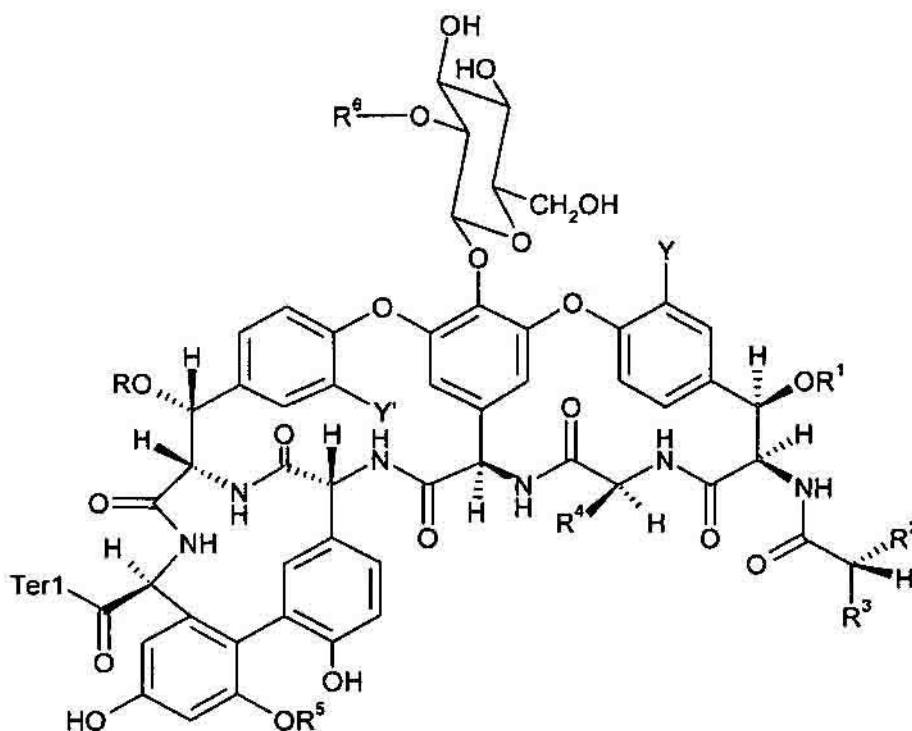
y que tuvieran una mayor proporción de proteínas biosintéticas asociadas a membrana, y se ha encontrado ahora que la actividad antibacteriana de compuestos tales como vancomicina y sus derivados puede aumentarse cuando se derivatizan adicionalmente con estructuras de tipo (I) y estructuras relacionadas.

- 5 **[0018]** Por consiguiente, un primer aspecto de la presente invención proporciona un compuesto:

V-L-W-X (II)

en el que

- 10 V es un resto glicopeptídico que inhibe la biosíntesis de peptidoglucano en bacterias;
L es un grupo ligador; el resto v incluye teicoplanina A2-2, ristocetina A, balhimicina, actinodina A, complestanina, cloropectina 1, quistamicina A y avoparcina, o V-L- es de fórmula:



o una sal de la misma, en que:

- 15 Y e Y' son independientemente hidrógeno o cloro;
R es hidrógeno, 4-epivancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo o un grupo de fórmula -R^a-L- en la que R^a es 4-epivancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo y L está ligado con el grupo amino de R^a;
R¹ es hidrógeno o manosa;
R² es -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHL- o -N(CH₃)L-
20 R³ es -CH₂CH(CH₃)₂, [p-OH, m-Cl]fenilo, p-ramnosafenilo, [p-ramnosa-galactosa]fenilo, [p-galactosa-galactosa]fenilo o [p-CH₃O-ramnosa]fenilo;
R⁴ es -CH₂(CO)NH₂, bencilo, [p-OH]fenilo o [p-OH, m-Cl]fenilo;
R⁵ es hidrógeno o manosa,
R⁶ es hidrógeno, 4-epivancosaminilo, vancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo o acosaminilo; o R⁶ es un grupo
25 de fórmula R^b-L- en la que R^b es 4-epivancosaminilo, vancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo o acosaminilo y L está ligado con el grupo amino de R^b; o R⁶ es un grupo R^b-R⁷ en el que R⁷ es un resto de cadena lateral orgánica que no tiene más de 1000 Da;
Ter1 es hidroxilo o -L-;
a condición de que el compuesto incluya al menos un grupo -L-;
30 W es:
(i) un péptido de unión a membrana de 5 a 40 aminoácidos que comprende al menos una secuencia (Xaa)_n, en la que n es de 3 a 10 y cada Xaa es independientemente lisina o arginina, teniendo dicho péptido una carga positiva global; o
(ii) un péptido de inserción en membrana seleccionado de SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO: 11,
35 SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18,

SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31 y variantes de las mismas que tienen de 1 a 5 sustituciones, inserciones o deleciones aminoacídicas; y X es un elemento de inserción en membrana y una cadena lipófila que tiene los siguientes parámetros:

- tener de 6 a 30 átomos de carbono, incluyendo los de los anillos aromáticos si están presentes;
- ser lineal o ramificada, y en el segundo caso, contener de uno a tres puntos de ramificación;
- estar saturada o insaturada, y en el segundo caso, contener de 1 a 4 dobles o triples enlaces;
- tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos (además de aquellos, si están presentes, de los anillos aromáticos, si están presentes), independientemente seleccionados de S, O o N;
- contener opcionalmente uno o más, por ejemplo, dos o tres anillos aromáticos que pueden estar condensados y cada uno de los cuales puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos que, si están presentes, se seleccionan independientemente de N, O o S; y
- tener opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, -SH, amino y halógeno.

[0019] Inhibidor de la biosíntesis de peptidoglucano (V).

[0020] Las dos primeras etapas del peptidoglucano ocurren dentro de la pared bacteriana. La etapa 1 implica el ensamblado de un lípido basado de ácido *N*-acetilmurámico con un pentapéptido ligado, siendo el péptido: L-Alanina-y-D-glutamato-Xaa-D-alanina-D-alanina (SEQ ID NO:39), en que Xaa es habitualmente ácido m-D-aminopimélico pero en algunas especies (por ejemplo, *S. aureus*) es L-lisina.

[0021] En la segunda etapa, el lípido se alarga mediante *N*-acetilglucosamina. Este lípido se transporta posteriormente a través de la membrana celular.

[0022] La tercera etapa, que tiene lugar en la superficie exterior de la membrana bacteriana, implica la polimerización del disacárido GlcNAc-MurNAC ligado con lípido mediante una transglucosilasa y la reticulación de las cadenas laterales peptídicas por una transpeptidasa.

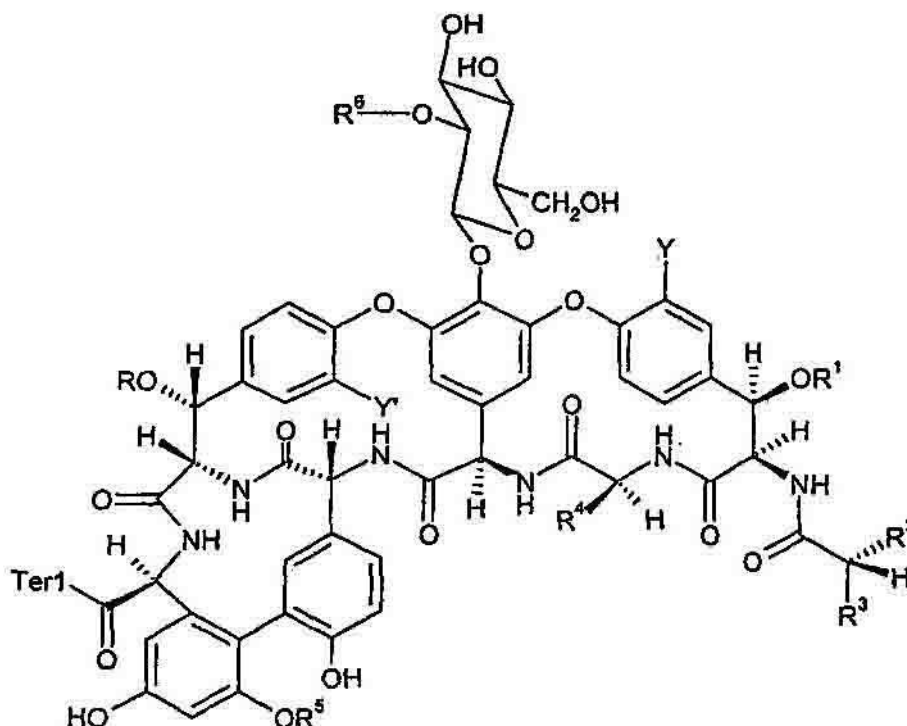
[0023] El compuesto mejor conocido de la clase de inhibidores de esta ruta biosintética es la vancomicina que, como se discute anteriormente, es conocida por inhibir la biosíntesis de peptidoglucano al unirse al extremo dipeptídico D-Ala-D-Ala del pentapéptido de los precursores de peptidoglucano de pared celular bacteriana, evitando su procesamiento posterior a peptidoglucano.

[0024] Los derivados de vancomicina actúan también inhibiendo la síntesis de peptidoglucano. Se ha mostrado que una serie de compuestos alquilados en el azúcar vancosamina tienen actividad contra bacterias resistentes a vancomicina, junto con compuestos análogos derivatizados con un azúcar adicional [Cooper, R.D.G. y col. (1996) *J. Antibiotics* 49, 575-581; Rodríguez, M.J. y col. (1998) *J. Antibiotics* 51, 560-569; Ge, M. y col. (1999) *Science* 284, 507-511].

[0025] En general, el resto V es un resto glucopeptídico que inhibe la biosíntesis de peptidoglucano en bacterias. En términos generales, los especialistas en la materia están familiarizados con los glucopéptidos de esta clase y pueden seleccionar los glucopéptidos adecuados para uso en la presente invención. Dichos glucopéptidos son típicamente de un peso molecular de 1000 a 3000 Da, son capaces de interacción con componentes individuales de la estructura del peptidoglucano bacteriano tales como el péptido Lys-D-Ala-D-Ala, el depsipéptido Lys-D-Ala-D-lactato y componentes del pentapéptido GlcNAc-MurNAC lipídico y son activos contra cepas de referencia sensibles a vancomicina (por ejemplo, seleccionadas de una cualquiera de las cepas de referencia *S. aureus* NCTC (National Collection of Type Cultures) 6571, *S. aureus* ATCC 25923 (NCTC 12981), *S. aureus* ATCC 29213 (NCTC 12973), *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 (NCTC 12977) y *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (NCTC 12697)) a una CMI menor o igual a 4 µg/ml. Es un procedimiento estándar aceptado para el ensayo de CMI el procedimiento de dilución en agar con agar IsoSensitest como se recomienda por la BSAC. Se ha publicado en "The Journal of Antimicrobial Chemotherapy" (1991), vol. 27, suplemento D.

[0026] Se dan a conocer derivados de vancomicina en los documentos WO 96/30401 y WO 98/00153.

[0027] Por tanto, el resto V-L- es de fórmula (III):



o una sal del mismo, en que

Y e Y' son independientemente hidrógeno o cloro;

R es hidrógeno, 4-epivancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo o un grupo de fórmula $-R^a-L$ en la que R^a es 4-epivancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo y L (el ligador de fórmula (II)) está ligado con el grupo amino de R^a ;

R^1 es hidrógeno o manosa;

R^2 es $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHL$ o $-N(CH_3)L$

R^3 es $-CH_2CH(CH_3)_2$, [p-OH; m-Cl]fenilo, p-ramnosa-fenilo, [p-ramnosa-galactosa]fenilo, [p-galactosa-galactosa]fenilo o [p- CH_3O -ramnosa]fenilo;

R^4 es $-CH_2-(CO)NH_2$, bencilo, [p-OH]fenilo o [p-OH, m-Cl]fenilo;

R^5 es hidrógeno o manosa,

R^6 es hidrógeno, 4-epivancosaminilo, vancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo o acosaminilo; o R^6 es un grupo de fórmula R^b-L en la que R^b es 4-epivancosaminilo, vancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo o acosaminilo y L está ligado con el grupo amino de R^b ; o R^6 es un grupo R^b-R^7 en el que R^7 es un resto de cadena lateral orgánica que no tiene más de 1000, preferiblemente no más de 500 y preferiblemente no más de 250 (tal como no más de 150) Da;

Ter1 es hidroxilo o $-L$;

a condición de que el resto incluya al menos uno (por ejemplo, dos o tres) grupos $-L$.

[0028] La naturaleza exacta del resto de cadena lateral orgánica no es un rasgo limitante de la presente invención. Son conocidos muchos miles de dichos restos en la materia, incluyendo los numerosos ejemplos descritos en los documentos WO 96/30401 y WO 98/00153.

[0029] Un subgrupo de restos de cadena lateral orgánica incluyen aquellos de fórmula $-CH_2-R^8$, en la que R^8 es:

hidrógeno,

alquilo C_1-C_{15} ,

alquenilo C_2-C_{15} ,

alquinilo C_2-C_{15} ,

halogenoalquilo C_1-C_7 ,

acenaftenilo,

2-fluorenilo,

9,10-dihidro-2-fenantrenilo,

R^9 , alquilo $C_1-C_{11}-R^9$,

alquenilo $C_2-C_7-R^9$,

alquino $C_2-C_7-R^9$, o
 alquilo $C_1-C_7-O-R^9$
 en los que R^9 es un radical de fórmula:



en la que cada R^{10} representa independientemente fenilo, cicloalquilo C_5-C_6 , naftilo o tienilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_1-C_{10} , halogenoalquilo C_1-C_2 , halogenoalcóxido C_1-C_2 , alcóxido C_1-C_{10} , halógeno, ciano o nitro;

y "ligador" es:

-alquilenos C_1-C_3 ,

-O-alquilenos C_1-C_6 ,

-alquilenos C_1-C_6-O ,

-O-

-N(H o alquilo inferior C_1-C_3)-,

-S-

-SO-

-SO₂-

-NH-C(O)-

-C(O)-NH-

-CH=CH-

-C-C-

-N=N-

-O-C(O)-, o

-C(O)-O-

[0030] "Halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo; se prefieren fluoro y cloro. Los grupos halogenoalquilo y halogenoalcóxido están preferiblemente monosustituídos o disustituídos con el mismo grupo halógeno, aunque los grupos haloalquilo C_1-C_3 pueden ser también grupos perfluoro.

[0031] Los ejemplos preferidos de grupo $-CH_2-R^8$ incluyen:

(4-fenilbencilo)

(4-(4-clorofenil)bencilo)

(4-(4-metilfenil)bencilo)

(4-fenoxibencilo)

((4-n-butilfenil)bencilo)

(4-bencilbencilo).

[0032] Los compuestos de fórmula (III) incluyen LY 264826, LY 191145 y LY 333328 como se dan a conocer en Rodríguez, M.J. y col. (1998) *J. Antibiotics* 51, 560-569.

[0033] Los ejemplos particularmente preferidos del resto V incluyen, pero sin limitación, vancomicina, cloroeremomicina, teicoplanina h A2-2, ristocetina A, eremomicina, balhimicina, actinodina A, complestanina, cloropectina 1, quistamicina A y avoparcina.

[0034] Elemento peptídico de asociación con membrana (W).

[0035] Este resto (W) del compuesto de fórmula II es un péptido que se asocia con la membrana bacteriana. Aún sin desear ligarse a teoría particular alguna, se cree que la asociación del elemento W con la membrana bacteriana permite un aumento de la concentración local del antibiótico glucopeptídico tal que se alivia su eficacia reducida contra cepas resistentes mediante la concentración aumentada en el sitio de acción.

[0036] El término "asociación con membrana" designa dos modos de acción principales, unión a y/o inserción en la membrana. En el primer caso, el péptido es de una naturaleza que le permite asociarse con elementos sobre la superficie de la membrana bacteriana, tales como fosfolípidos cargados negativamente. En el segundo caso, el elemento puede ser, o estar basado en, péptidos antibacterianos que tienen esta propiedad (por ejemplo, derivados de los encontrados en la naturaleza).

[0037] Los péptidos pueden prepararse recombinante o sintéticamente, por ejemplo, mediante síntesis por etapas. Como alternativa, los péptidos pueden recuperarse de cultivos de células que producen naturalmente el péptido, por ejemplo, en el caso de péptidos de asociación con membrana producidos por bacterias.

- 5 **[0038]** Los péptidos producidos por medios sintéticos estarán generalmente compuestos por L-aminoácidos naturales (concretamente, aquellos codificados por el código genético, los denominados aminoácidos proteinogénicos), aunque pueden usarse también D-aminoácidos. En cualquier caso, pueden efectuarse modificaciones en la cadena lateral, por ejemplo, para potenciar la semivida *in vivo* o mejorar la estabilidad. Las modificaciones de cadena lateral incluyen, por ejemplo, modificaciones de grupos amino por alquilación reductiva mediante reacción con un aldehído seguida de reducción con NaBH₄, amidinación con acetimidato de metilo o acilación con anhídrido acético.
- 10 **[0039]** Los grupos guanidino de los residuos de arginina pueden modificarse mediante la formación de productos de condensación heterocíclicos con reactivos tales como 2,3-butanodiona o glicoxal. Los grupos sulfhidrilo pueden modificarse mediante procedimientos tales como carboximetilación, los residuos de triptófano pueden modificarse mediante oxidación o alquilación del anillo de indol y el anillo de imidazol de los residuos de histidina puede modificarse mediante alquilación.
- 15 **[0040]** El extremo carboxilo y cualquier otra cadena lateral carboxilo puede bloquearse en forma de un grupo éster, por ejemplo, un éster de alquilo C₁-C₆ o en forma de una amida.
- [0041]** El extremo N puede bloquearse también.
- 20 **[0042]** Los ejemplos anteriores de modificaciones de aminoácidos no son exhaustivos. Los especialistas en la materia pueden modificar cadenas laterales aminoácídicas cuando se desee usando la química conocida *per se* en la materia.
- 25 **[0043]** Los péptidos recuperados de fuentes de origen natural pueden contener aminoácidos no proteinogénicos, que se producen mediante modificación postraducciona de aminoácidos proteinogénicos o mediante biosíntesis.
- 30 **[0044]** El elemento peptídico puede terminar en un residuo de cisteína o lisina o tener dicho residuo a uno o dos aminoácidos desde el extremo C, para facilitar el ligamiento con el grupo V a través del ligador L. Sin embargo, no se excluyen otros aminoácidos y pueden usarse cuando la naturaleza del grupo ligador sea adecuada para el ligamiento con otros restos.
- [0045]** El elemento peptídico W es de un tamaño de 5 a 40 aminoácidos de longitud, preferiblemente de 7 a 30, tal como de 8 a 30 aminoácidos.
- 35 **[0046]** Se entenderá que, a menos que se indique lo contrario, las secuencias aminoácídicas se representan en la presente memoria usando la notación estándar y en la dirección de extremo N a C.
- Péptidos de unión a membrana
- 40 **[0047]** Cuando el péptido es de unión a membrana, el elemento (W) puede comprender una serie de residuos aminoácídicos cargados generalmente seleccionados de arginina y lisina, particularmente lisina, para facilitar la interacción con los lípidos cargados encontrados en membranas bacterianas. Dichos péptidos incluyen al menos una secuencia (Xaa)_n, en que n es de 3 a 10 y cada Xaa es independientemente lisina o arginina.
- 45 **[0048]** Por tanto, teniendo en cuenta las preferencias globales designadas anteriormente, W es un péptido de 5 a 40 aminoácidos que comprende al menos una secuencia de 3 a 10 residuos contiguos seleccionados de lisina y arginina.
- 50 **[0049]** Aún más preferiblemente, W puede ser un péptido de 7, preferiblemente de 8 a 30 aminoácidos, que comprende al menos una secuencia de 3 a 10 residuos contiguos seleccionados de lisina y arginina.
- [0050]** Más preferiblemente, W puede ser un péptido de 7, preferiblemente 8 a 30, aminoácidos que comprende al menos una secuencia de 3 a 10 residuos de lisina contiguos.
- 55 **[0051]** En todas las realizaciones anteriores, el péptido tiene una carga global positiva, por ejemplo, de +1 a +10. Los ejemplos de dichos elementos incluyen:
- 60 DGPKKKKKKSPSKSSG (SEQ ID NO:4);
GSSKSPSKKKKKKPGD (SEQ ID NO:5);
SPSNETPKKKKKRFSFKKSG (SEQ ID NO:6);
DGPKKKKKKSPSKSSK (SEQ ID NO:7); y
SKDGKKKKKKSKTK (SEQ ID NO:8).

Péptidos de inserción en membrana

[0052] Cuando el péptido es un péptido de inserción en membrana, dicho péptido es aquel que tiene por sí mismo actividad antibacteriana debido a la acción del péptido alterando la membrana, a menudo formando poros en la misma. Se entiende por "actividad antibacteriana" que el conjugado del péptido ligado con vancomicina en el extremo carboxilo de la vancomicina tenga una CMI de no más de 0,064 mg/ml, preferiblemente de no más de 0,032 mg/ml, frente a las cepas de *E. faecalis* designadas anteriormente en las condiciones designadas anteriormente.

[0053] Los ejemplos particulares de dichos péptidos incluyen aquellos derivados de una fuente natural, tal como un animal. Ciertos péptidos derivados de una serie de fuentes, tales como piel de mamífero, son conocidos por poseer propiedades de inserción en membrana, a menudo acompañadas por propiedades antibacterianas.

[0054] Son conocidos un gran número de grupos de dichos péptidos que poseen dicha actividad, incluyendo los péptidos revisados en Jack y Jung, *Chimia* 52 (1988); 48-55 y McCafferty y col, *Current Opinion in Chemical Biology* (1999) 3; 672-680.

[0055] Son un grupo de péptidos las α - y β -defensinas, producidas por una amplia variedad de fuentes animales. Las α -defensinas comparten generalmente un grado sustancial de homología, contienen un gran número de residuos de Arg (pero no de Lys) y conservan uniformemente la disposición del puente disulfuro; la alteración de los enlaces disulfuro da como resultado la pérdida de la actividad antimicrobiana. Las defensinas se producen como prepropéptidos, y los segmentos líder y pro están probablemente implicados en la dirección de su transporte a vesículas de almacenamiento para esperar el uso. Se aisló la β -defensina TAP a partir de mucosa bovina; las β -defensinas son mayores que la α -defensinas y tienen una disposición de disulfuro diferente. Se han aislado un gran número de diferentes péptidos de defensina y familias de péptidos que difieren en su contenido de Arg/Lys, número y disposición de los enlaces disulfuro y de longitud global diferente, incluyendo HNP-1 y las taquipesinas, que son péptidos antimicrobianos de 18 aminoácidos aislados de cangrejo herradura. El péptido TAP es parte de una familia de taquipesinas cuya secuencia primaria varía ligeramente, pero cuya disposición de enlaces disulfuro y estructura secundaria permanece conservada.

[0056] Se han descrito ahora un gran número de péptidos similares de defensina, que se han aislado de una variedad de fuentes incluyendo células inmunitarias de mucosa de mamíferos, hemolinfa de insectos, crustáceos y plantas y sus semillas.

[0057] Se ha aislado también un grupo adicional de péptidos antimicrobianos a partir de bacterias. Las bacteriocinas, o péptidos antibacterianos derivados de bacterias, se producen por muchas especies de bacterias diferentes. Las estructuras varían considerablemente: algunas contienen puentes disulfuro, algunas contienen cisteína libre, algunas no contienen cisteína ni cistina y un cuarto grupo consiste en dos péptidos cuya presencia complementaria es necesaria para la actividad antimicrobiana. Sin embargo, independientemente de sus características estructurales, actúan todos formando poros hidrófilos en la membrana citoplasmática de las bacterias sensibles. Estos poros o canales despolarizan la membrana citoplasmática, alterando la transducción de energía y la producción de ATP.

[0058] Es una bacteriocina bien caracterizada la pediocina PA-1, producida por *Pediococcus acidilactici* PAC1.0. La bacteriocina no contiene modificaciones postraduccionales, pero contiene dos enlaces disulfuro esenciales y una secuencia N-terminal que es homóloga de una serie de otras bacteriocinas.

[0059] Los lantibióticos son también bacteriocinas y por lo tanto se sintetizan ribosómicamente como péptidos precursores. Sin embargo, al contrario que las bacteriocinas descritas anteriormente, los lantibióticos contienen un gran número de modificaciones postraduccionales; el nombre lantibiótico deriva de su contenido en los aminoácidos de tioéterlantionina y 3-metil-lantionina.

[0060] Se han caracterizado más de 25 lantibióticos. La mayoría de lantibióticos están altamente modificados, muchos contienen un 50% (o más) de α -aminoácidos no proteinogénicos.

[0061] Además de los tioeteraminoácidos, los lantibióticos contienen una variedad de otros aminoácidos modificados incluyendo 2,3-dideshidroalanina y 2,3-dideshidrobutirina, lisina-alanina, 2-aminovinil-D-cisteína, ácido hidroxiaspártico, una serie de modificaciones N-terminales y D-Ala. No todos los lantibióticos contienen cada uno de estos aminoácidos modificados; en algunos casos, están extendidos, mientras que en otros son específicos de solo un lantibiótico.

[0062] Los lantibióticos particularmente útiles incluyen lantibióticos de tipo A que forman poros en bicapas de membrana energizadas, dando como resultado canales transitorios no específicos en la membrana citoplasmática.

Los antibióticos de tipo A incluyen nisina y galigermina, cuyas secuencias se ilustran en Jack y Jung, 1998, *ibid*.

[0063] Cuando W es un péptido de inserción en membrana, este tiene la secuencia: magainina 1 y 2 (*Xenopus laevis*) cuyas secuencias son GIGKFLHSAGKFGKAFVGEIMK (SEQ ID NO:9) y GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS (SEQ ID NO: 10) respectivamente, o una secuencia de la Tabla 1 siguiente.

TABLA 1

Péptido	Estructura	SEQ. ID NO:
Gramicidina	VGALAVVWLWLWLW	11
Caerina 1.1	GLLSVLGSAKHVLPVVPVIAEHL	12
Ranalexina	FLGGLIKIVPAMICAVTKKC	13
Maculatina 1.1	GLFGVLAKVAAHVVPVIAEHL	14
GS14K4	VKLKVYPLKVLYP	15
Indolicidina	ILPWKWPWWPWR	16
Polimixina B	Isooctanoil-BTBB(BFdLBBT) cíclico	17
CP26	KWKSFIKKLTSAKKWTTAKPLISS	18
CEMA	KWKLFFKKIGIGAVLKVLTGLPALTLTK	19
CP29	KWKSFIKKLTAVKKVLTGLPALIS	20
CP11-NH ₂	ILKKWPWWPWRK-NH ₂	21
CEME	KWKLFFKKIGIGAVLKVLTGLPALIS	22
Bactenecina	RL(CRIVVIRVC)R cíclico	23
Bac lineal	RLCRIVVIRVCR	24
Bac2S	RLSRIVV2RVSR	25
Gramicidina S	(PFdLOVPFdLOV) cíclico	26
Gram4112	(PVKLKVdYdPLKVLYd) cíclico	27
Indolicidina	ILPWKWPWWPWR-NH ₂	28
Melitina	GIGAVLKVLTGLPALISWIKRKRQQ	29
[D]-V5,8I17K21-melitina	GIGAdVLKdVLTGLPALdISWIdKRKRQQ	30
Pexiganano	GIGKFLKAKKFGKAFVKILKK	31
"B" = diaminobenzoato, "O" = ornitina, "d" indica el aminoácido D-enantiomérico		

[0064] Se incluyen también en esta definición las variantes de las secuencias anteriores tales como aquellas que tienen de 1 a 5 sustituciones, inserciones o deleciones aminoácídicas y que retienen actividad antibacteriana.

[0065] Los ejemplos de dichas variantes incluyen:

GIGKFLHSAKKFGKAFVAEIMNS (SEQ ID NO:32);
 GIAKFLHSAKKFGKAFVAEIMNS (SEQ ID NO:33);
 AAGKFLHSAKKFGKAFVGDIMNS (SEQ ID NO:34);
 G-GKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS (SEQ ID NO:35);
 G-GKFIHSAKKFGKAFVGEIMNS (SEQ ID NO:36);
 GIGKFIHSAKKFGKAFVGEIMNSK (SEQ ID NO:37); y
 GIGAVLKVLTGLPALISWIKRKRQQC (SEQ ID NO:38),

en que las letras en negrita muestran sustituciones, o adiciones, de las secuencias de magainina o melitina de tipo silvestre descritas anteriormente y - indica una deleción.

[0066] Los péptidos tienen una carga global positiva, por ejemplo, de +1 a +10.

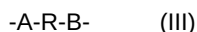
Grupo ligador L

[0067] Este grupo ligador es todos los átomos entre el resto V y el resto W, y por lo tanto el grupo ligador debe tener en un extremo un resto capaz de ligarse con el inhibidor de la biosíntesis de peptidoglucano (V), y en el otro extremo un resto capaz de ligarse con el elemento peptídico de unión a membrana (W).

[0068] Se apreciará por los especialistas en la materia que los compuestos de la invención se sintetizan generalmente haciendo reaccionar un derivado reactivo de W con un derivado reactivo de V (ligando el grupo X con W antes o después de esta etapa). Por tanto, la estructura -L- en los compuestos de la invención comprenderá átomos que eran parte de los derivados reactivos tanto de V como de W.

[0069] Los procedimientos para proporcionar derivados reactivos de glucopéptidos y polipéptidos son conocidos *per se* en la materia y los especialistas en la materia serán capaces de seleccionar una serie de

metodologías para ligar V con W, dando como resultado un grupo L. Por tanto, aunque la naturaleza exacta del grupo L no es un rasgo esencial de la invención, en un aspecto este grupo se representa convenientemente como:



en que A es un grupo capaz de ligarse con el inhibidor de la biosíntesis de peptidoglucano (V), B es un grupo capaz de ligarse con el elemento peptídico de unión a membrana (W) y R es un enlace o un grupo que liga A y B.

[0070] Son ejemplos de grupos ligadores de este tipo los grupos de puente químico, por ejemplo, como se describen en los documentos EP-A-109653, EP-A-152736, EP-A-155388 y EP-A-284413.

Ligamiento con W

[0071] Si W ha de unirse a través de su extremo N, o mediante un resto amino en un residuo de cadena lateral (por ejemplo, el grupo ϵ -amino de la lisina), entonces B puede ser el radical de un resto capaz de reacción con un grupo amino. Por ejemplo, el precursor de B puede ser un ácido carboxílico (o derivado del mismo), que cuando se hace reaccionar con el extremo N del precursor de W, da como resultado que B sea -C(=O)- , ligado con W con un enlace amida. En estas realizaciones, se prevé que el ligamiento se forme haciendo reaccionar B-R= con W= , en que W= es el precursor de W, B= el precursor de B y R= un precursor del resto del compuesto de fórmula II.

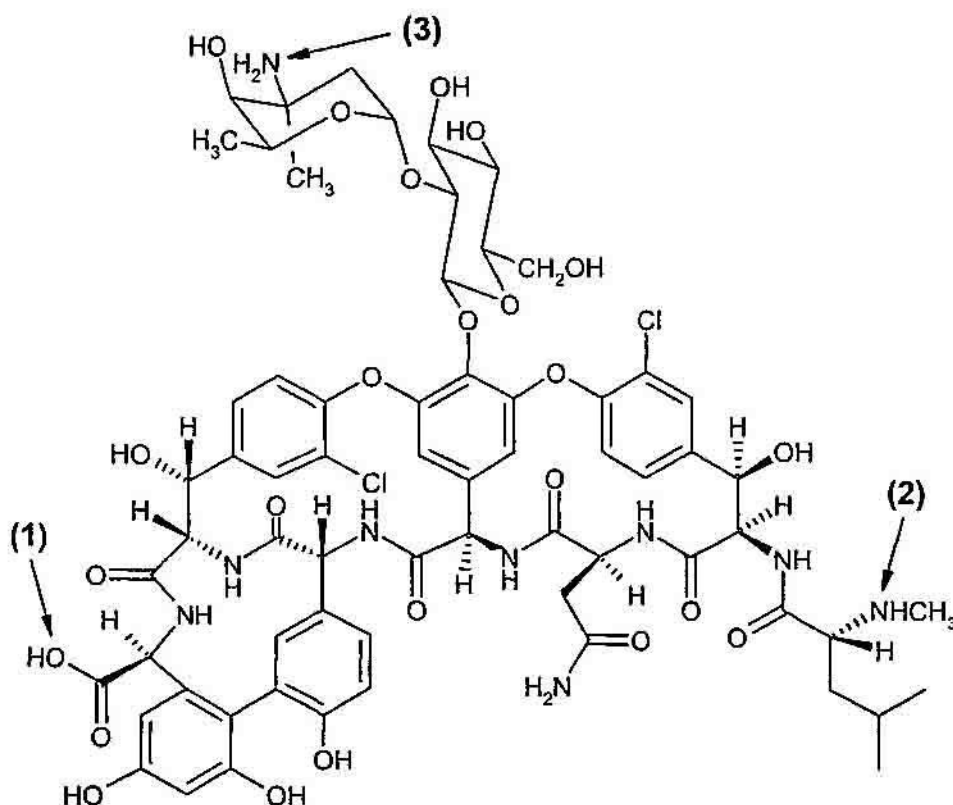
[0072] Como alternativa, B puede ser un radical N-acetilo, $\text{-C(=O)-CH}_2\text{-T-}$, en el que el carbono del carboxilo está ligado con el grupo amina de W y T se selecciona de O, S y NH. Dicho ligamiento puede formarse sintetizando el derivado N-haloacetilado de W, seguido de reacción con un precursor apropiado B'-R= , en que B' es OH, SH o NH_2 .

[0073] Si W ha de unirse a través de su extremo C, entonces B puede ser el radical de un resto capaz de reacción con un grupo ácido carboxílico, que es habitualmente un nucleófilo. Por ejemplo, el precursor de B puede ser una amina (o derivado de la misma) que, cuando se hace reaccionar con el extremo C del precursor de W, da como resultado que B sea -NH- , ligado con W con un enlace amida. En estas realizaciones, se prevé que el ligamiento se forme haciendo reaccionar B-R= con W= , en que W= es el precursor de W, B= el precursor de B y R= un precursor del resto del compuesto de fórmula II.

[0074] En el caso en que W termine en un aminoácido cisteína, entonces el grupo ligador termina preferiblemente en azufre, de tal modo que L se una a W mediante ligamiento disulfuro o tioéter. Por tanto, en la fórmula (III), B es -S- . Este ligamiento puede formarse activando el S en el precursor de W o el precursor de B, por ejemplo, formando un derivado de disulfuro de 2-piridilo que puede reaccionar con un grupo tio formando el ligamiento disulfuro deseado.

Ligamiento con V

[0075] Cuando V es vancomicina, el punto de unión del grupo ligador (L) deriva del extremo amino (2), de la amina del azúcar vancosamina (3) o, más preferiblemente, del extremo carboxilo (1).



[0076] Los medios de derivatización y ligamiento son como se describen anteriormente.

[0077] Si V es un derivado de vancomicina en que una de las posiciones anteriores está ya derivatizada, entonces el punto de unión puede estar en una de las posiciones disponibles restantes, o en cualquier posición adecuada en la derivatización.

[0078] En el caso en que el grupo R no sea un enlace, sino un grupo que liga A con B, entonces es preferiblemente una cadena alqueno que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, pudiendo estar interrumpida dicha cadena por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina, y pudiendo contener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono, y pudiendo estar sustituido con uno o más grupos funcionales.

[0079] Por tanto, R puede incluir restos que interaccionen con agua manteniendo la solubilidad acuosa del grupo ligador, y los restos adecuados incluyen $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CO}-\text{NMe}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}_2-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ y $-\text{CH}(\text{COOH})-$, en que m es un entero de 2 o más.

[0080] Por lo tanto, los ejemplos de R incluyen $-(\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_q-$ y $-(\text{CH}_2)_p=\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$, en que r es un entero de 3 a 12 y p y q son independientemente enteros cuyo total es de 3 a 12, y p= y q= son enteros cuyo total es de 1 a 10.

Elemento de inserción en membrana X.

[0081] Este elemento está presente en los compuestos de la invención.

[0082] Son conocidos en la materia una serie de elementos con propiedades de inserción en membrana, pero la presente invención define estos como una cadena lipófila basada en átomos de carbono. Muchas de dichas cadenas son conocidas en la materia y la naturaleza exacta de la estructura química primaria no es esencial para la invención, a condición de que el elemento sea capaz de tener suficiente lipofilicidad para reparto en membranas bacterianas cuando se pone en contacto con dichas membranas en un entorno acuoso.

[0083] La cadena lipófila basada en átomos de carbono se define por:

- tener de 6 a 30, preferiblemente de 6 a 24, átomos de carbono incluyendo los de cualquier anillo aromático, si está presente;
- ser lineal o ramificada, y en el segundo caso, por contener 1 o más, por ejemplo 2 o 3, puntos de ramificación;

- estar saturada o insaturada, y en el primer caso, por contener 1 o más, por ejemplo 2, 3 o 4, dobles o triples enlaces;
- tener 1, 2 o 3 heteroátomos (además de aquellos, si están presentes, en los anillos aromáticos, si están presentes, independientemente seleccionados de S, O o N);
- contener opcionalmente 1 o más, por ejemplo 2 o 3, anillos aromáticos que pueden estar condensados y cada uno de los cuales puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos que, si están presentes, se seleccionan independientemente de N, O o S; y
- tener opcionalmente 1 o más (tal como 1, 2 o 3) sustituyentes seleccionados de hidroxilo, -SH, amino y halógeno (en que halógeno es fluoro, cloro, bromo o yodo).

[0084] Preferiblemente, los anillos aromáticos son de 6 miembros, y pueden seleccionarse de benceno y piridina. Si los anillos están condensados, pueden seleccionarse entonces de naftaleno, antraceno, quinoleno e isoquinoleno. Otros ejemplos de anillos aromáticos incluyen tiofeno y pirrol.

[0085] En una realización, el elemento comprende una cadena de carbonos alifática ininterrumpida de al menos 6 átomos, preferiblemente con no más de 12, 16 o 20 átomos de carbono. Un grupo de dichos compuestos tiene la estructura $\text{-Ph-O-(CH}_2\text{)}_t\text{-H}$, en que Ph es un anillo de benceno y t es de 6 a 12, 16 o 20.

[0086] En otra, el elemento es un ácido graso, preferiblemente aquellos de 5 a 28 átomos de carbono, que contiene opcionalmente hasta 4, más preferiblemente 1 o 2 dobles enlaces carbono-carbono. Los radicales insaturados tienen la estructura $\text{-C(O)-(CH}_2\text{)}_t\text{=H}$, en que t es de 5 a 27, más preferiblemente 9, 11, 13, 15, 17 o 19.

[0087] Otra realización proporciona un elemento que comprende el agrupamiento -C(O)-Ph-Ph , en que Ph es un grupo fenilo, que puede estar sustituido, proporcionando por ejemplo un elemento -C(O)-Ph-Ph-p-Cl .

[0088] Es otra realización un grupo éter en un ácido graso que contiene de 10 a 16 átomos de carbono en total, que contiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces.

[0089] Es otra realización un grupo de fórmula $\text{Ph-CH(OH)-CH}_2\text{-NH-C(Me}_2\text{)}$, en que Ph es un anillo de fenileno sustituido en la posición para con un grupo $\text{RO-CH}_2\text{-}$ y en la posición meta con un grupo RO- , en que cada R es independientemente una cadena alquilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$.

Administración del fármaco

[0090] Es un segundo aspecto de la presente invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0091] Las formulaciones comprenden opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o diluyentes. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no dañinos para los receptores de la misma.

[0092] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral o intramuscular incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección pueden prepararse extemporáneamente a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

[0093] Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la materia respecto al tipo de formulación en cuestión. De las posibles formulaciones, se prefieren las disoluciones exentas de pirógenos acuosas y no acuosas.

[0094] Como alternativa, la composición puede formularse para aplicación tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas, lociones, ungüentos oculares, gotas oculares, gotas auriculares, colutorios, apósitos y suturas impregnados y aerosoles, y puede contener aditivos convencionales apropiados incluyendo, por ejemplo, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas. Dichas formulaciones tópicas pueden contener también vehículos convencionales compatibles, por ejemplo bases de crema o ungüento, y etanol o alcohol oleico para lociones. Dichos vehículos pueden constituir de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 98% en peso de la formulación, más habitualmente, constituyen hasta aproximadamente un 80% en peso de la formulación.

[0095] La composición de la invención puede administrarse mediante inyección para conseguir un efecto

sistémico contra bacterias relevantes poco antes de la inserción de un dispositivo permanente. El tratamiento puede continuarse después de la cirugía durante el tiempo de residencia en el cuerpo del dispositivo. Además, la composición podría usarse también para ampliar la cobertura perioperativa para cualquier técnica quirúrgica para evitar infecciones bacterianas de heridas.

[0096] Muchos cirujanos ortopédicos consideran que los pacientes con articulaciones protésicas deben ser considerados para profilaxis antibiótica antes de un tratamiento dental que podría producir una bacteremia. La infección profunda tardía es una complicación grave que a veces conduce a la pérdida de la articulación protésica y que está acompañada de una morbilidad y mortalidad significativas. Por lo tanto, es posible ampliar el uso del péptido o conjugado de péptido/fármaco como reemplazo para antibióticos profilácticos en esta situación.

[0097] Las infecciones bacterianas causan una de las mayores complicaciones asociada con el uso clínico de materiales implantados y dispositivos permanentes. En particular, los estafilococos se han implicado frecuentemente en infecciones relacionadas con dispositivos médicos (Dankert y col. 1986, CRC Rev Biocompatibility 2, 219-301). Una vez establecida, la infección es virtualmente imposible de tratar, dando como resultado el fracaso del implante. Los intentos de combatir la adhesión estafilocócica a implantes han implicado la modificación de la superficie del material protésico para inhibir la adhesión de proteínas, por ejemplo, el recubrimiento con un material "no adherente" tal como PTFE, o la unión de antibióticos a la superficie (Kamal y col., 1991, J. Amer. Med. Assoc. 265, 2364-2368). Además, también ha habido propuestas de usar fármacos antiinflamatorios no esteroideos para evitar la adhesión de estafilococos a polímeros médicos (Farber y Wolff 1992, J. Infect. Dis. 166: 861-865).

[0098] Para administración a pacientes humanos, se espera que el nivel de dosificación diario del agente activo sea de 0,01 a 50 mg/kg, típicamente de aproximadamente 1 mg/kg. El médico determinará en cualquier caso la dosificación real más adecuada para el paciente individual, y variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso medio. Puede haber casos individuales, por supuesto, en que se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y estos están dentro del alcance de esta invención.

[0099] Además de la terapia descrita anteriormente, las composiciones de esta invención pueden usarse generalmente como agente de tratamiento de heridas para evitar la adhesión de bacterias a proteínas de matriz, especialmente fibronectina, expuestas en el tejido de la herida, y para uso profiláctico en el tratamiento dental como alternativa a, o junto con, la profilaxis antibiótica.

[0100] Como alternativa, la composición de la invención puede usarse para bañar un dispositivo permanente inmediatamente antes de la inserción. El agente activo estará preferiblemente presente a una concentración de 0,1 g/ml a 10 mg/ml para el baño de heridas o dispositivos permanentes.

[0101] Las composiciones de la invención pueden usarse, pero sin limitación, para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por los siguientes organismos: *Mycobacterium sp.*; *Enterococcus sp.*; *Escherichia sp.*; *Staphylococcus sp.*; *Streptococcus sp.*; *Vibrio sp.*; *Neisseria sp.*; *Borrelia sp.*; *Klebsiella sp.*; *Hemophilus sp.*; *Clostridium sp.*; *Pseudomonas sp.*; *Actinomyces sp.*; *Pneumococcus sp.*; *Salmonella sp.*

[0102] En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula (II) pueden usarse como producto farmacéutico para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por los organismos anteriormente enumerados. Los compuestos de fórmula (II) pueden usarse también en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas, particularmente aquellas causadas por los organismos anteriormente enumerados.

Ejemplos

[0103] Se describirán ahora con detalle a modo de ejemplo realizaciones de la presente invención.

Procedimientos

Ensayo de hemólisis

[0104] Se midió la lisis de eritrocitos de oveja sensibilizados usando un ensayo hemolítico estándar que usa un formato de placa de microvaloración con fondo en V como sigue:

Se mezclaron 50 μ l de una serie de concentraciones de compuesto diluido en tampón Hepes con 100 μ l de eritrocitos de oveja sensibilizados y se incubaron entonces durante 1 h a 37°C. Se centrifugaron las muestras a 1600 rpm a temperatura ambiente durante 3 minutos antes de transferir 150 μ l de sobrenadante a una placa de microvaloración de fondo plano y determinar la absorción a 405 o 410 nm. Se determinó la lisis máxima ($A_{\text{máx}}$) incubando suero con eritrocitos en presencia de suero humano diluido 1:400 (concentración final en la mezcla de ensayo) en Hepes 0,1 M/NaCl 0,15 M/0,1% de gelatina, pH 7,4. Se determinó la lisis de fondo (A_0) incubando eritrocitos en ausencia de suero y compuesto, usando PBS como control. Se expresó la lisis como una fracción del

100% de la lisis celular total, de tal modo que CL₅₀ representa la concentración de compuesto necesaria para dar un 50% de lisis. Los antibióticos con baja actividad lítica en eritrocitos en comparación con su actividad antibacteriana son ventajosos.

5 Ensayo de actividad antimicrobiana

[0105] Se ensayó la actividad antimicrobiana de los compuestos frente a una serie de cepas bacterianas que incluían uno o más de los siguientes microorganismos: *Escherichia coli* cepa TG1, *Bacillus subtilis* cepa 168S, *Staphylococcus aureus* H, *Enterococcus faecium* STR 207 (fenotipo resistente VanA), *Enterococcus faecium* STR211 (fenotipo sensible a vancomicina) y *Enterococcus faecalis* V 583 (fenotipo resistente VanB). Para el ensayo de actividad antimicrobiana de los compuestos frente a cultivos de *E. coli* y *B. subtilis* de cada cepa bacteriana, se diluyeron en 2,5 ml de caldo LB reciente hasta aproximadamente 5×10^6 células/ml por ensayo. Se diluyeron los compuestos a ensayar en agua y se añadieron a los cultivos bacterianos, dando concentraciones finales de entre 200 µg/ml y 0,5 ng/ml. Se cultivaron los cultivos con agitación durante hasta 16 h a 37°C para cultivos de *E. coli* y a 30°C para cultivos de *B. subtilis*. Se determinó la actividad antibacteriana a partir de la inspección de la turbidez de los diferentes cultivos y a partir de la determinación de la densidad óptica de los cultivos a una longitud de onda de 600 nm. Para el ensayo de la actividad antimicrobiana de los compuestos frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecium* 211, *E. faecalis* V 583 y *S. aureus* H, se usó un procedimiento diferente. Se cultivaron estos microorganismos en caldo de cerebro-corazón/0,5% de extracto de levadura (BHY) y se incubaron durante una noche a 37°C. Se diluyó entonces 40 veces una muestra de cada cultivo en caldo BHY reciente y se incubó a 37°C durante 1 h. Se diluyeron los cultivos en fase semilogarítmica resultantes a 10^6 ufc/ml y se añadieron entonces a pocillos de placas de polipropileno de 96 pocillos. Se diluyó en serie por duplicado la vancomicina en los pocillos que contienen cultivo desde 128 hasta 0,0156 µg/ml. Se diluyeron entonces en serie los compuestos de ensayo de manera similar en los pocillos que contienen cultivo desde 512 µg/ml hasta 0,03 µg/ml. Se cubrieron las placas de 96 pocillos y se incubaron a 37°C durante una noche. Se determinaron las concentraciones mínimas inhibidoras mediante inspección de la turbidez después de la incubación.

Ejemplo 1. Síntesis y caracterización de APT542.

[0106] (MSWP-1, Ejemplo 2 del documento WO/9802454). Se preparó el péptido Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-Cys-NH₂ (SEQ ID NO:1) usando síntesis en fase sólida mediante la estrategia general de Fmoc/*terc*-Bu desarrollada por Sheppard y Atherton (E. Atherton y R.C. Sheppard, "Solid Phase Synthesis", IRL Press, Oxford, 1989). Se usó resina de polidimetilacrilamida soportada en tierra de diatomeas (Macrosorb 100) como soporte sólido y se derivatizó con etilendiamina.

[0107] Se llevaron a cabo reacciones de acoplamiento usando reactivos protegidos con N-α-Fmoc preactivados con *N,N'*-diisopropilcarbodiimida/*N*-hidroxibenzotriazol (en exceso molar de 4 veces) controlando con azul de bromofenol. Las escisiones de Fmoc usaron piperidina al 20% en DMF. Se llevaron a cabo las reacciones para ensamblar la cadena peptídica mediante ciclos repetidos de acoplamiento y desprotección, incluyendo el ligamiento del reactivo de ligamiento de Rink modificado (ácido p-[(R,S)-α-[1-(9H-fluoren-9-ilmetoxiformamido)-2,4-dimetoxibencil]fenoxiacético), diseñado para proporcionar una amida C-terminal en la escisión final. Las funcionalidades de cadena lateral de los aminoácidos individuales se protegieron como sigue: Ser (*terc*-butilo), Lys (Boc), Asp (O-*terc*-butilo), Cys (trilito).

[0108] A la terminación del ensamblado peptídico y con el péptido aún ligado con la resina, se ligó un grupo miristoílo con el grupo amino de la glicina N-terminal mediante acoplamiento directo de ácido mirístico usando el mismo procedimiento de activación. Se escindió entonces de la resina este péptido modificado y se retiraron los grupos protectores de cadena lateral al mismo tiempo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético que contenía 2,5% de agua y 2,5% de triisopropilsilano.

[0109] Se trató el producto bruto con 2,2'-ditiopiridina en solución de acetato de amonio 0,01 M a pH 8-9 durante aprox. 2 h, se acidificó entonces con ácido acético y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) preparativa con ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1%/agua y TFA al 0,1%/acetonitrilo como componentes del gradiente. Después de la liofilización, el péptido era un polvo amorfo blanco, soluble hasta al menos 10 mg/ml en dimetilsulfóxido. La espectrometría de masas por bombardeo de átomos rápido dio picos principales a m/e 2107,8, 2129,7 y 2145,8, correspondientes a los iones moleculares monoprotónico, monosódico y monopotásico del péptido. Se midió el contenido de 2-tiopiridilo del péptido disolviéndolo aproximadamente a 0,03 mM a 0,2 mM en borato de sodio 0,1 M, pH 8,0, y reduciéndolo mediante la adición de ditiotretol 5 mM. Se usó el cambio de densidad óptica a 343 nm para calcular la cantidad de piridin-2-tiona liberada usando un coeficiente de extinción a esta longitud de onda de 8080 cm⁻¹M⁻¹. Esto indicaba que el contenido de péptido era de aproximadamente un 60% del peso seco.

[0110] El producto final tiene por tanto la estructura:

N-(Miristoil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-2-tiopiridil)-Cys-NH₂

Se ensayó la actividad antimicrobiana de APT542 frente a *E. coli* cepa TG1 y *B. subtilis* 168S como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT542 para evitar el crecimiento de *E. coli* cepa TG1 fue de 0,022 mg/ml después de 6 h y de 0,067 mg/ml después de 16 h. La concentración inhibidora mínima de APT542 para evitar el crecimiento de *B. subtilis* cepa 168S fue de 0,003 mg/ml después de 6 h y de 0,022 mg/ml después de 24 h de crecimiento. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT542 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT542 fue de 0,064 mg/ml, 0,256 mg/ml, 0,032 mg/ml y 0,064 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente.

Ejemplo 2. Síntesis y caracterización de APT540.

[0111] APT540 es un dímero de APT542, ligado mediante un puente de cisteína con residuos de Cys C-terminales.

[0112] Se disolvió APT542 (ejemplo 1, ejemplo 2 del documento WO 98/02454; 54 mg) en Tris 0,1 M pH 8,5 (2,68 ml) y se trató con 0,35 eq. mol. de tris-2-carboxietilfosfina (TCEP) disuelta en agua. Se dejó proceder la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y se analizó mediante HPLC usando una columna de fase inversa C18 con un gradiente de 35%-90% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1%. Se controlaron los productos de reacción a longitudes de onda de 210 nm y 310 nm. Se identificó APT540 como el pico que eluye de la columna aproximadamente a los 10,5 minutos después de la inyección. Se recogió el material correspondiente al compuesto APT540 y se liofilizó. La espectrometría de masas de esta muestra usando un instrumento PerSeptive Biosystems identificó un pico principal de 3998 Da que corresponde al peso molecular teórico de APT540. Se ensayó la actividad antimicrobiana de APT540 frente a *E. coli* cepa TG1 y *B. subtilis* 168S como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT540 para evitar el crecimiento de *E. coli* cepa TG1 fue de 0,067 mg/ml después de 6 h y de 0,2 mg/ml después de 16 h. La concentración mínima inhibidora de APT540 para evitar el crecimiento de *B. subtilis* cepa 168S fue de 0,007 mg/ml después de 6 h y 24 h de crecimiento.

Ejemplo 3. Síntesis y caracterización de APT541.

[0113] APT541 es un derivado de *N*-miristoílo de SEQ ID NO:1, que se derivatiza adicionalmente en su extremo C mediante la adición de un residuo de cisteína en la cadena lateral de la cisteína C-terminal.

[0114] Se mezcló APT542 (ejemplo 1; 10 mM en Tris 100 mM pH 8,5; 1,3 ml) con cisteína 100 mM (0,1 ml) y se agitó durante 2 h. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa usando un gradiente de 0-100% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1% durante 10 minutos. El producto eluyó aproximadamente a los 10,0 minutos, y se recogió. La evaporación de los productos volátiles y liofilización proporcionaron APT541 en forma de un sólido blanco. Espec. de masas MALDI TOF. C₉₂H₁₆₈N₂₆O₂₆S₂ requiere: 2117,2 Da. Encontrado: 2117,3 Da. Cuando se purificó, se trató APT541 con DTT 1 mM en exceso, no observándose un aumento de la absorbancia a 343 nm, lo que indicaba que todos los grupos tiopiridilo habían sido reemplazados.

[0115] Se determinó también la actividad antibacteriana de APT541 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT541 fue de 0,128 mg/ml, 0,256 mg/ml, 0,064 mg/ml y 0,064 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente.

Ejemplo 4. Síntesis y caracterización de APT537.

[0116] Se sintetizó el péptido de SEQ ID NO:2 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 1. El cambio más significativo fue el reemplazo de tres de los residuos de lisina por residuos de aspartato. Se ligó el péptido en su extremo N con un grupo miristoílo, y se introdujo un grupo 2-tiopiridilo S-ligado como en el ejemplo 1.

Ejemplo 5. Síntesis y caracterización de APT539.

[0117] Se sintetizó APT539 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 1, usando el péptido de SEQ ID NO:1. La diferencia más significativa fue el reemplazo del ácido mirístico por ácido láurico.

Ejemplo 6. Síntesis y caracterización de APT538.

[0118] Se sintetizó APT538 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 1, usando el péptido de SEQ ID NO:1. La diferencia más significativa fue el reemplazo del ácido mirístico por ácido decanoico.

Ejemplo 7. Síntesis y caracterización de APT171.

[0119] Se sintetizó APT171 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 1, usando el péptido de SEQ ID NO:1. La diferencia más significativa fue el reemplazo del ácido mirístico por ácido octanoico.

Ejemplo 8. Síntesis y caracterización de APT170.

[0120] Se sintetizó APT170 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 1, usando el péptido de SEQ ID NO:1. La diferencia más significativa fue el reemplazo del ácido mirístico por ácido butanoico.

Ejemplo 9. Síntesis y caracterización de APT2197.

[0121] Se sintetizó APT2197 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 1, usando el péptido de SEQ ID NO:1. La diferencia más significativa fue el reemplazo del ácido mirístico por ácido palmítico.

Ejemplo 10. Síntesis y caracterización de APT2198.

[0122] Se sintetizó APT2198 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 1, usando el péptido de SEQ ID NO:1. La diferencia más significativa fue el reemplazo del ácido mirístico por ácido octadecanoico.

Ejemplo 11. Síntesis y caracterización de APT2199.

[0123] Se sintetizó APT2199 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 1, usando el péptido de SEQ ID NO:1. La diferencia más significativa fue el reemplazo del ácido mirístico por ácido eicosanoico.

Ejemplo 12. Síntesis y caracterización de APT2200.

[0124] Se sintetizó APT2200 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 1, usando el péptido de SEQ ID NO:1. La diferencia más significativa fue el reemplazo del ácido mirístico por ácido 4-bifenilcarboxílico.

Ejemplo 13. Síntesis y caracterización de APT2235.

[0125] Se sintetizó APT2235 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 1, usando el péptido de SEQ ID NO:3 y omitiendo el ligamiento de un grupo en el extremo N, pero reteniendo la derivatización de 2-tiopiridilo en el extremo C. Se determinó que la CL₅₀ era de 1,2 µM.

Ejemplo 14. Síntesis de APT2036 N-(Miristoil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-tioetil-2-vancomincicarboxamida)-Cys-NH₂ (Estructura 3).

[0126] Se sintetizó químicamente APT2036 en tres etapas a partir de vancomicina. Se disolvió clorhidrato de vancomicina (100 mg, 0,0673 mmol) en dimetilformamida seca (1 ml) y metilsulfóxido seco (1 ml). Se añadió diclorhidrato de disulfuro de 2-aminoetil-2'-piridilo (34,8 mg, 0,1346 mmol) y se enfrió la mezcla a 0°C en atmósfera de nitrógeno seco. Se añadieron hexafluorofosfato de 2-(1-hidroxibenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,234 ml de una solución 0,45 M en dimetilformamida seca, 0,1 mmol) e hidroxibenzotriazol (1 mg, cat.), se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. Se caracterizó la reacción mediante la desaparición de vancomicina y la aparición del producto (APT2033 – Estructura 1 como se muestra en la tabla siguiente) mediante HPLC. Se purificó el producto usando HPLC preparativa usando un gradiente de 10-90% de tampón B en tampón A durante 20 minutos (tampón A: ácido trifluoroacético al 0,1%; tampón B: acetonitrilo al 90%, ácido trifluoroacético al 0,1%) y una columna Jupiter C18, 250x10 mm, 300 Å procesada a 5 ml/min. Se retiraron los componentes volátiles a vacío y se liofilizó la solución acuosa, proporcionando APT2033 en forma de una sal clorhidrato blanco. Tiempo de retención 8,4 min. Espec. de masas MALDI TOF. C₇₃H₈₆Cl₃N₁₁O₂₂S₂ requiere: 1640,0 Da. Encontrado 1638,5 Da. Se determinó la actividad antibacteriana de APT2033 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2033 era de 0,256 mg/ml, 0,032 mg/ml, 0,002 mg/ml y 0,004 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente. LC₅₀, no se observó lisis a la mayor concentración de 166 µM.

[0127] Se disolvió APT2033 (9,9 mg, 0,00617 mmol) en agua (10 ml) y se añadió tris-2-carboxietilfosfina (1,9 ml de una disolución 10 mM en HEPES 50 mM, pH 4,5) con agitación. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se purificó el producto (APT2035 – Estructura 2) y se aisló como para APT 2033. Tiempo de retención 7,0 min. Espec. de masas MALDI TOF C₆₉H₈₃Cl₃N₁₀O₂₂S requiere: 1530,9 Da. Encontrado 1529, 1 Da. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2035 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2035 fue de 0,128

mg/ml, 0,016 mg/ml, 0,002 mg/ml y 0,008 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente. CL₅₀, no se observó lisis a la mayor concentración de 166 µM.

[0128] Se disolvió APT2035 (1,62 mg, 0,00108 mmol) en agua (0,2 ml) y se añadió MSWP1 (0,04 ml de una solución 21,6 mM en metilsulfóxido seco, 0,87 µmol). Se agitó la mezcla durante 2 h antes de purificar el producto (APT2036 – Estructura 3 como se muestra en la tabla siguiente) mediante HPLC preparativa (10-90% de tampón durante 20 minutos) y se aisló en forma de su sal clorhidrato como para APT2033. Tiempo de retención 13,5 min. Espec. de masas MALDI TOF. C₁₅₇H₂₄₄Cl₃N₃₅O₄₆S₂ requiere: 3528,4 Da. Encontrado 3528,1 Da. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2036 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2036 fue de 0,008 mg/ml, 0,008 mg/ml, 0,008 mg/ml y 0,004 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente, CL₅₀, 71 µM.

Ejemplo 15. Síntesis de APT2037 *N*-(Lauroil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-tioetil-2-vancomincicarboxamida)-Cys-NH₂ (Estructura 4).

[0129] Se sintetizó APT2037 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 9. La diferencia más significativa fue el reemplazo de APT542 por APT539, dando la estructura mostrada. Tiempo de retención; 11,9 min. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2037 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2037 para cada microorganismo fue de 0,016 mg/ml, 0,016 mg/ml, 0,004 mg/ml y 0,008 mg/ml, respectivamente. CL₃₀, 71 µM.

Ejemplo 16. Síntesis de APT2038 *N*-(Decanoil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-tioetil-2-vancomincicarboxamida)-Cys-NH₂ (Estructura 5).

[0130] Se sintetizó APT2038 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 9. La diferencia más significativa fue el reemplazo de APT542 por APT538, dando la estructura mostrada. Tiempo de retención 10,7 min. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2038 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2038 para cada microorganismo fue de 0,064 mg/ml, 0,064 mg/ml, 0,002 mg/ml y 0,008 mg/ml, respectivamente, CL₁₀, 71 µM.

Ejemplo 17. Síntesis de APT2039 *N*-(Octanoil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-tioetil-2-vancomincicarboxamida)-Cys-NH₂ (Estructura 6).

[0131] Se sintetizó APT2039 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 9. La diferencia más significativa fue el reemplazo de APT542 por APT171, dando la estructura mostrada. Tiempo de retención 9,0 min. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2039 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2039 para cada microorganismo fue de 0,128 mg/ml, 0,128 mg/ml, 0,002 mg/ml y 0,0016 mg/ml, respectivamente. CL₃₀, sin lisis a 71 µM.

Ejemplo 18. Síntesis de APT2040 *N*-(*n*-Butil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-tioetil-2-vancomincicarboxamida)-Cys-NH₂ (Estructura 7)

[0132] Se sintetiza APT2040 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 9. La diferencia más significativa es el reemplazo de APT542 por APT170, dando la estructura mostrada.

Ejemplo 19. Síntesis de APT2041 *N*-(Miristoil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Asp-Lys-Asp-Lys-Asp-Pro-Gly-Asp-(S-tioetil-2-vancomincicarboxamida)-Cys-NH₂ (Estructura 8)

[0133] Se sintetizó APT2041 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 9. La diferencia más significativa es el reemplazo de APT542 por APT537, dando la estructura mostrada. Tiempo de retención 14,1 min. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2041 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2041 fue de 0,016 mg/ml, 0,016 mg/ml, 0,004 mg/ml y 0,008 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente. CL₅₀ 4,5 µM.

Ejemplo 20. Síntesis de APT2208 *N*-(Palmitoil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-tioetil-2-vancomincicarboxamida)-Cys-NH₂ (Estructura 9)

[0134] Se sintetizó APT2208 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 9. La diferencia más significativa es el reemplazo de APT542 por APT2197, dando la estructura mostrada. Tiempo de retención 15,2

min. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2208 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2208 fue de 0,008 mg/ml, 0,016 mg/ml, 0,002 mg/ml y 0,004 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente.

5 **Ejemplo 21. Síntesis de APT2209** *N*-(Octadecanoil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-tioetil-2-vancomincicarboxamida)-Cys-NH₂ (Estructura 10)

10 **[0135]** Se sintetizó APT2209 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 9. La diferencia más significativa es el reemplazo de APT542 por APT2198, dando la estructura mostrada. Tiempo de retención 16,7 min. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2209 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2209 fue de 0,032 mg/ml, 0,064 mg/ml, 0,016 mg/ml y 0,032 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente.

15 **Ejemplo 22. Síntesis de APT2210** *N*-(Eicosanoil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-tioetil-2-vancomincicarboxamida)-Cys-NH₂ (Estructura 11)

20 **[0136]** Se sintetizó APT2210 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 9. La diferencia más significativa es el reemplazo de APT542 por APT2199, dando la estructura mostrada. Tiempo de retención 18,45 min. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2210 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2210 fue de 0,128 mg/ml, 0,128 mg/ml, 0,032 mg/ml y >0,128 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente.

25 **Ejemplo 23. Síntesis de APT2211** *N*-(4-Bifenilcarboxil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-tioetil-2-vancomincicarboxamida)-Cys-NH₂ (Estructura 12)

30 **[0137]** Se sintetizó APT2211 usando la misma metodología que se usó en el ejemplo 9. La diferencia más significativa es el reemplazo de APT542 por APT2200, dando la estructura mostrada. Tiempo de retención 9,3 min. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2211 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2211 fue de 0,008 mg/ml, 0,032 mg/ml, <0,03 mg/ml y 0,00025 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente. CL₅₀, sin lisis a 166 µM.

35 **Ejemplo 24. Síntesis de APT2122** *N*-(Miristoil)-Gly-Ser-Ser-Lys-Ser-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Pro-Gly-Asp-(S-2-tioetilsuccinilvancomicinancosaminida)-Cys-NH₂ (Estructura 15)

40 **[0138]** Se sintetizó químicamente APT2122 en tres etapas a partir de vancomicina. Se disolvió clorhidrato de vancomicina (100 mg, 0,0673 mmol) en dimetilformamida seca (4 ml) y se añadió DIEA (12,9 µl, 0,0742 mmol). Se disolvió diclorhidrato de disulfuro de 2-aminoetil-2'-piridilo (0,500 g, 1,93 mmol) en agua (20 ml) y se añadió diclorometano (20 ml). Se añadió gota a gota NaOH 1 M para llevar el pH a 12, se extrajo la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se añadieron anhídrido succínico (193 mg, 1,93 mmol) y DIEA (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporaron 1,04 ml de esta mezcla y se disolvieron en DMF (300 µl). Se añadieron PyBOP (57,8 mg, 111,1 µmol) y DIEA (19,3 µl, 111,1 µmol), se agitó la mezcla durante 15 min y se añadió entonces a la solución de vancomicina. Después de 6 h, se caracterizó la reacción por la desaparición de vancomicina y la aparición del producto (APT2116 – Estructura 13) mediante HPLC. Se purificó el producto como para APT2036, proporcionando APT2116 (estructura 9) en forma de una sal clorhidrato blanca. Tiempo de retención 8,2 min. Espec. de masas MALDI TOF. C₇₇H₉₀Cl₃N₁₁O₂₅S₂ requiere: 1740,1 Da. Encontrado 1739,4 Da. Se determinó la actividad antibacteriana de APT2116 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2116 fue de 0,512 mg/ml, 0,256 mg/ml, 0,032 mg/ml y >0,512 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente.

50 **[0139]** Se disolvió APT2116 (8,3 mg, 0,00477 mmol) en agua (0,5 ml) y se añadió tris-2-carboxietilfosfina (1,3 ml de una solución 10 mM en HEPES 50 mM, pH 4,5) con agitación. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se purificó el producto (APT2117 - Estructura 14) y se aisló como para APT2116. Tiempo de retención 7,1 min. Espec. de masas MALDI TOF. C₇₂H₈₇Cl₃N₁₀O₂₅S₂ requiere: 1630,9 Da. Encontrado 1632,0 Da. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2117 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2117 fue de >512 mg/ml, 512 mg/ml, 0,008 mg/ml y 0,008 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente.

60 **[0140]** Se disolvió APT2117 (1,41 mg, 0,864 mmol) en agua (0,20 ml) y se añadió MSWP1 (0,022 ml de una disolución 21,6 mM en metilsulfóxido seco, 0,475 µmol). Se agitó la mezcla durante 2 h antes de aislar el producto (APT2122 – Estructura 15) como para APT2116. Tiempo de retención 13,8 min. Espec. de masas MALDI TOF.

C₁₅₇H₂₄₃Cl₂N₃₅O₄₆S₂ requiere: 3628,4 Da. Encontrado 3638,4 Da. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2122 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2122 fue de 0,008 mg/ml, 0,016 mg/ml, 0,008 mg/ml y 0,016 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente.

5 **Ejemplo 25. Síntesis de APT2237** Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln-[(S-2-tioetilsuccinilvancomicinancosaminida)-Cys]-NH₂ (Estructura 16)

10 **[0141]** Se sintetizó APT2237 usando la misma metodología global que se usó en el ejemplo 24. La diferencia más significativa es el reemplazo de APT542 por APT2235, dando la estructura mostrada. Tiempo de retención 14,1 min. Se determinó también la actividad antibacteriana de APT2237 frente a *E. faecium* STR 207, *E. faecalis* V 583, *E. faecium* STR 211 y *S. aureus* H, como se describe en los Procedimientos. La concentración mínima inhibidora de APT2237 fue de 0,016 mg/ml, 0,064 mg/ml, 0,016 mg/ml y 0,008 mg/ml para cada microorganismo, respectivamente.

Resumen de los resultados biológicos

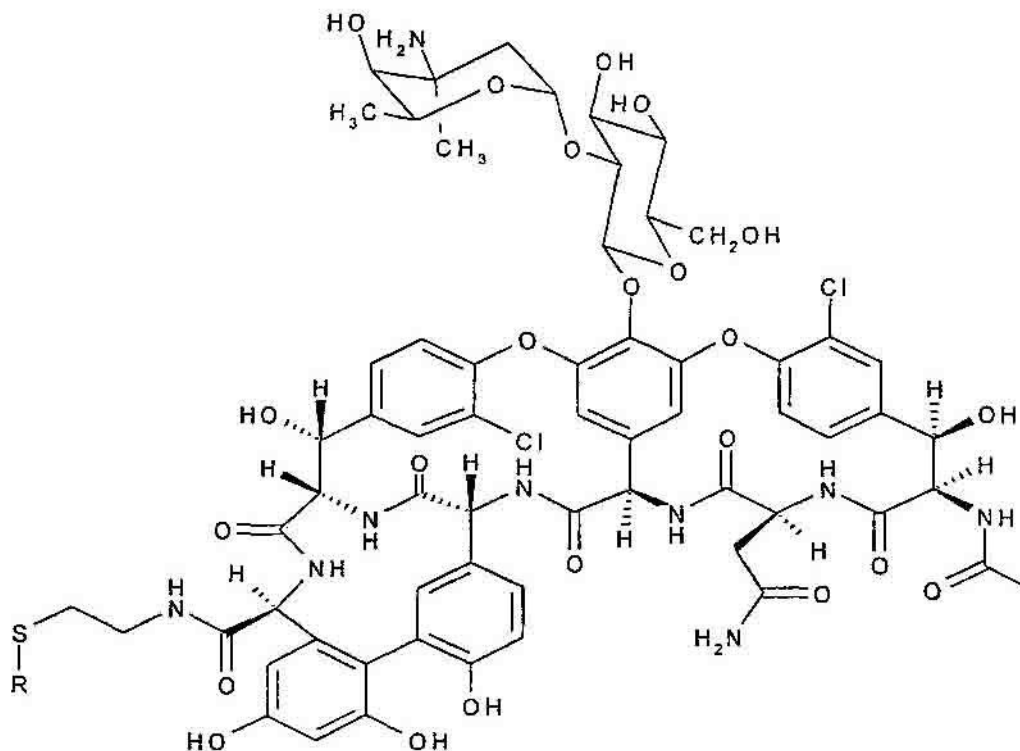
15 **[0142]** Se resumen las actividades antibacterianas medidas anteriormente en la siguiente tabla, en que todas las entradas representan la concentración inhibidora máxima expresada en mg/ml.

	<i>E. faecium</i> STR 207	<i>E. faecalis</i> V583	<i>E. faecium</i> STR 211	<i>S. aureus</i> H
APT 542	0,064	0,256	0,032	0,064
APT 541	0,128	0,256	0,064	0,064
APT 2033	0,256	0,232	0,002	0,004
APT 2035	0,128	0,016	0,002	0,008
APT 2036	0,008	0,008	0,008	0,004
APT 2037	0,016	0,016	0,004	0,008
APT 2038	0,064	0,064	0,002	0,008
APT 2039	0,128	0,128	0,002	0,0016
APT 2116	0,512	0,256	0,032	>0,512
APT 2117	>0,512	0,512	0,008	0,008
APT 2122	0,008	0,016	0,008	0,016
APT 2208	0,008	0,016	0,002	0,004
APT 2041	0,016	0,016	0,004	0,008
APT 2209	0,032	0,064	0,016	0,032
APT 2210	0,128	0,128	0,032	>0,128
APT 2211	0,008	0,032	<0,00003	0,00025
APT 2237	0,016	0,064	0,016	0,008

TABLA DE ESTRUCTURAS QUÍMICAS
[0143]

Estructuras 1-12:

5



Estructura 1: APT 2033 R = 2-tiopiridilo

Estructura 2: APT 2035 R = H

Estructura 3: APT 2036 R = Miristoil-SEQ ID NO:1-NH₂

10 Estructura 4: APT 2037 R = Lauroil-SEQ ID NO:1-NH₂

Estructura 5: APT 2038 R = Decanoil-SEQ ID NO:1-NH₂

Estructura 6: APT 2039 R = Octanoil-SEQ ID NO:1-NH₂

Estructura 7: APT 2040 R = n-Butil-SEQ ID NO:1-NH₂

Estructura 8: APT 2041 R = Miristoil-SEQ ID NO:2-NH₂

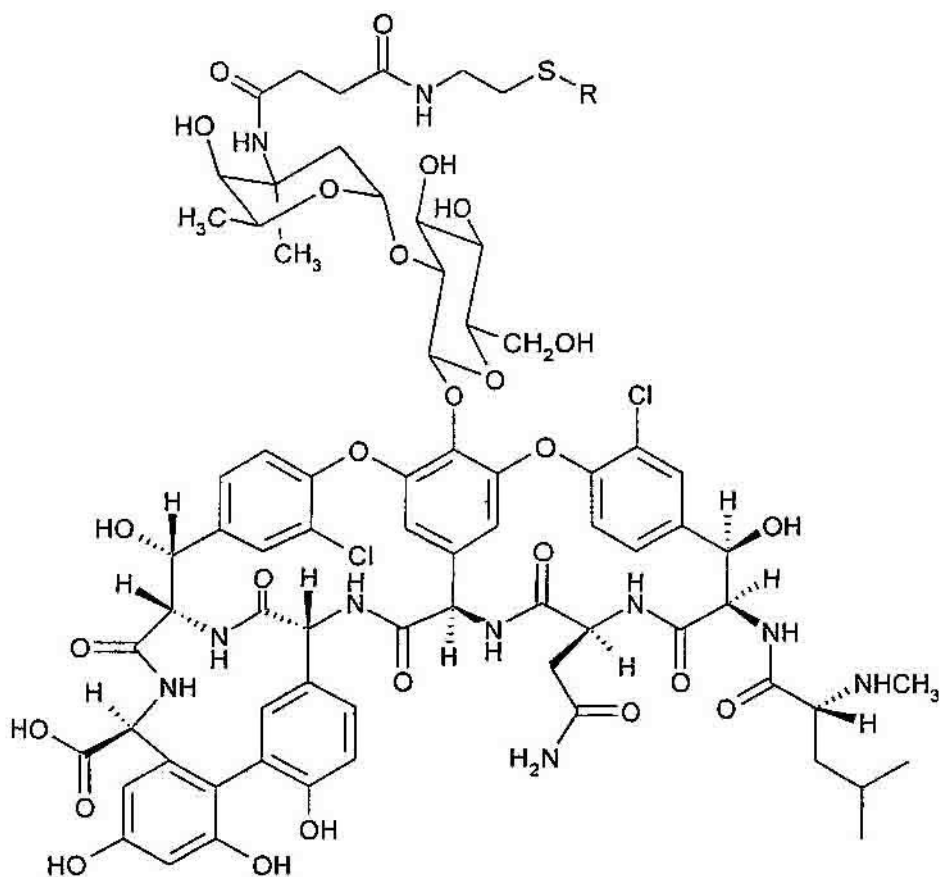
15 Estructura 9: APT 2208 R = Palmitoil-SEQ ID NO:1-NH₂

Estructura 10: APT 2209 R = Octadecanoil-SEQ ID NO:1-NH₂

Estructura 11: APT 2210 R = Eicosanoil-SEQ ID NO:1-NH₂

Estructura 12: APT 2211 R = N-(4-Bifenilcarboxil)-SEQ ID NO:1-NH₂

Estructuras 13-16:



Estructura 13: APT 2116 R = 2-tiopiridilo

Estructura 14: APT 2117 R = H

Estructura 15: APT 2122 R = Miristoil-SEQ ID NO:1-NH₂

Estructura 16: APT 2237 R = SEQ ID NO:3-NH₂

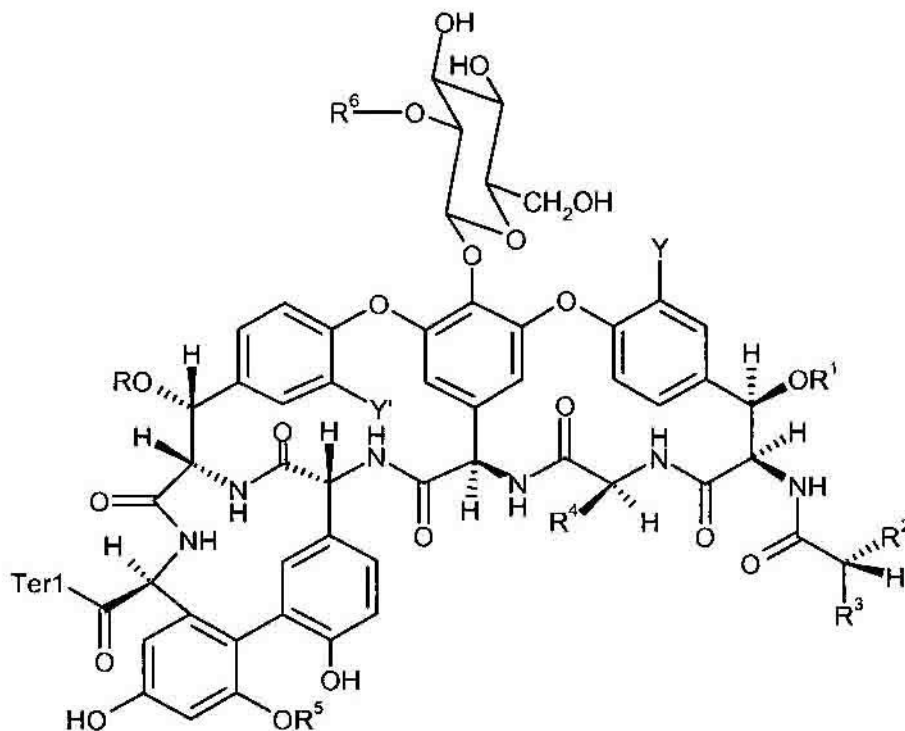
5

LISTADO DE SECUENCIAS**[0144]**

	GSSKSPSKKKKKKPGDC	SEQ ID NO:1
	GSSKSPSKDKDKDPGDC	SEQ ID NO:2
5	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQC	SEQ ID NO:3
	DGPKKKKKKKSPSKSSG	SEQ ID NO:4
	GSSKSPSKKKKKKPGD	SEQ ID NO:5
	SPSNETPKKKKKRFSFKKSG	SEQ ID NO:6
	DGPKKKKKKKSPSKSSK	SEQ ID NO:7
10	SKDGKKKKKKSKTK	SEQ ID NO:8
	GIGKFLHSAGKFGKAFVGEIMK	SEQ ID NO:9
	GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS	SEQ ID NO:10
	VGALAVVWLWLWLW	SEQ ID NO:11
	GLLSVLGSAKHVLPVVPVIAEHL	SEQ ID NO:12
15	FLGGLIKIVPAMICAVTKKC	SEQ ID NO:13
	GLFGVLAKVAHVVPVIAEHF	SEQ ID NO:14
	VKLKVYPLKVLYP	SEQ ID NO:15
	ILPWKWPWWPWRR	SEQ ID NO:16
	Isooctanoil-BTBB cíclico (BFdLBBT)	SEQ ID NO:17
20	KWKSEFIKLTSAKKVVTAKPLISS	SEQ ID NO:18
	KWKLFFKIGIGAVLKVLTTGLPALTLTK	SEQ ID NO:19
	KWKSEFIKLTAVKKVLTGLPALIS	SEQ ID NO:20
	ILKKWPWWPWRRK-NH ₂	SEQ ID NO:21
	KWKLFFKIGIGAVLKVLTTGLPALIS	SEQ ID NO:22
25	RL(CRIVVIRVC)R cíclico	SEQ ID NO:23
	RLCRIVVIRVCR	SEQ ID NO:24
	RLSRIVVIRVSR	SEQ ID NO:25
	(PFdLOVPFfLOV) cíclico	SEQ ID NO:26
	(PVKLKVdYdPLKVLYd) cíclico	SEQ ID NO:27
30	ILPWKWPWWPWRR-NH ₂	SEQ ID NO:28
	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	SEQ ID NO:29
	GIGAdVLKdVLTGLPALdISWIdKRKRQQ	SEQ ID NO:30
	GIGKFLKAKKFGKAFVKILKK	SEQ ID NO:31
	GIGKFLHSAKKFGKAFVAEIMNS	SEQ ID NO:32
35	GIKFLHSAKKFGKAFVAEIMNS	SEQ ID NO:33
	AAGKFLHSAKKFGKAFVGDIMNS	SEQ ID NO:34
	G-GKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS	SEQ ID NO:35
	G-GKFIHSAKKFGKAFVGEIMNS	SEQ ID NO:36
	GIGKFIHSAKKFGKAFVGEIMNSK	SEQ ID NO:37
40	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQC	SEQ ID NO:38
	L-alanina-γ-D-glutamato-Xaa-D-alanina-D-alanina	SEQ ID NO:39

REIVINDICACIONES

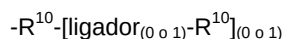
1. Un compuesto antibacteriano de fórmula V-L-W-X;
 en la que V es un resto glucopeptídico que inhibe la biosíntesis de peptidoglucano en bacterias;
 L es un grupo ligador; y
 V se selecciona de teicoplanina A2-2, ristocetina A, balhimicina, actinodina A, complestanina, clorpeptina 1, quistamicina A y avoparcina, o
 V-L- es de fórmula:



- o una sal de la misma, en que:
 Y e Y' son independientemente hidrógeno o cloro;
 R es hidrógeno, 4-epivancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo o un grupo de fórmula -R^a-L- en la que R^a es 4-epivancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo y L está ligado con el grupo amino de R^a;
 R¹ es hidrógeno o manosa;
 R² es -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHL- o -N(CH₃)L-
 R³ es -CH₂CH(CH₃)₂, [p-OH, m-Cl]fenilo, p-ramnosafenilo, [p-ramnosa-galactosa]fenilo, [p-galactosa-galactosa]fenilo o [p-CH₃O-ramnosa]fenilo;
 R⁴ es -CH₂-(CO)NH₂, bencilo, [p-OH]fenilo o [p-OH, m-Cl]fenilo;
 R⁵ es hidrógeno o manosa,
 R⁶ es hidrógeno, 4-epivancosaminilo, vancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo o acosaminilo; o R⁶ es un grupo de fórmula R^b-L- en la que R^b es 4-epivancosaminilo, vancosaminilo, actinosaminilo, ristosaminilo o acosaminilo y L está ligado con el grupo amino de R^b; o R⁶ es un grupo R^b-R⁷ en el que R⁷ es un resto de cadena lateral orgánica que no tiene más de 1000 Da;
 Ter1 es hidroxilo o -L-;
 a condición de que el compuesto incluya al menos un grupo -L-;
 W es:
 (i) un péptido de unión a membrana de 5 a 40 aminoácidos que comprende al menos una secuencia (Xaa)_n, en la que n es de 3 a 10 y cada Xaa es independientemente lisina o arginina, teniendo dicho péptido una carga positiva global; o
 (ii) un péptido de inserción en membrana seleccionado de SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31 y variantes de las mismas que tienen de 1 a 5 sustituciones, inserciones o deleciones aminoácidas; y
 X es un elemento de inserción en membrana y una cadena lipófila que tiene los siguientes parámetros:

- tener de 6 a 30 átomos de carbono, incluyendo los de los anillos aromáticos si están presentes;
- ser lineal o ramificada, y en el segundo caso, contener de uno a tres puntos de ramificación;
- estar saturada o insaturada, y en el segundo caso, contener de 1 a 4 dobles o triples enlaces;
- tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos (además de aquellos, si están presentes, de los anillos aromáticos, si están presentes), independientemente seleccionados de S, O o N;
- contener opcionalmente uno o más, por ejemplo, dos o tres anillos aromáticos que pueden estar condensados y cada uno de los cuales puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos que, si están presentes, se seleccionan independientemente de N, O o S; y
- tener opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, -SH, amino y halógeno.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el resto de cadena lateral orgánica como R^7 incluye aquellos de fórmula $-CH_2-R^8$, en la que R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{15} , alqueno C_2-C_{15} , alquino C_2-C_{15} , halogenoalquilo C_1-C_7 , acenafteño, 2-fluoreño, 9,10-dihidro-2-fenantreno, R^9 , alquilo $C_1-C_{11}-R^9$, alqueno $C_2-C_7-R^9$, alquino $C_2-C_7-R^9$ o alquilo $C_1-C_7-O-R^9$ en la que R^9 es un radical de fórmula:



en la que cada R^{10} representa independientemente fenilo, cicloalquilo C_5-C_6 , naftilo o tienilo, cada uno de los cuales está no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_1-C_{10} , halogenoalquilo C_1-C_2 , halogenoalcoxilo C_1-C_2 , alcoxilo C_1-C_{10} , halógeno, ciano o nitro;

y "ligador" es -alqueno C_1-C_3 , -O-alqueno C_1-C_6 , -alqueno C_1-C_6-O- , -O-, -N(H o alquilo inferior $C_1-C_3)-$, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -CH=CH-, -C≡C-, -N=N-, -O-C(O)- o -C(O)-O-.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que V se selecciona de vancomicina, cloroeremomicina, teicoplanina A₂-2, ristocetina A, eremomicina, balhimicina, actinodina A, complestanina, cloropeptina 1, quistamicina A y avoparcina.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el péptido de unión a membrana comprende de 7 a 30 aminoácidos.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que el péptido de unión a membrana se selecciona del grupo:

DGPKKKKKKSPSKSSG	(SEQ ID NO: 4);
GSSKSPSKKKKKKPGD	(SEQ ID NO: 5);
SPSNETPKKKKKRFSFKKSG	(SEQ ID NO: 6);
DGPKKKKKKSPSKSSK	(SEQ ID NO: 7); y
SKDGKKKKKKSKTK	(SEQ ID NO: 8).

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho péptido de inserción en membrana es SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 10.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho péptido de inserción en membrana es SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 12.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento o la profilaxis de una infección bacteriana.

9. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una infección bacteriana.

10. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.