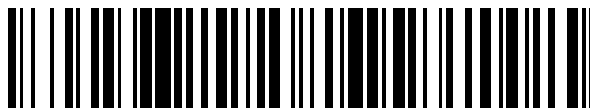


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 040**

21 Número de solicitud: 201800220

51 Int. Cl.:

C07H 17/04 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

02.10.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

02.04.2020

Fecha de concesión:

01.09.2020

45 Fecha de publicación de la concesión:

08.09.2020

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE OVIEDO (73.0%)
C/ San Francisco 3
33003 Oviedo (Asturias) ES;
HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE
ASTURIAS (18.0%) y
HOSPITAL UNIVESITARIO DE CABUEÑES (9.0%)

72 Inventor/es:

FERNÁNDEZ BRAÑA, Alfredo Javier;
SARMIENTO VIZCAÍNO, Aida;
GARCÍA DÍAZ, Luis Arsenio;
BLANCO BLANCO, María Gloria;
SALMÓN MÉNDEZ, Marina;
OTERO GUERRA, Luis;
PALACIOS GUTIÉRREZ, Juan José;
FERNÁNDEZ SUÁREZ, Jonathan;
REYES BENÍTEZ, José Fernando;
PÉREZ-VICTORIA MORENO DE BARREDA, Ignacio;
MARTÍN SERRANO, Jesús Melchor;
MOHAMEDI MUNÁRRIZ, Yamina;
FONTANIL LÓPEZ, Tania y
CAL MIGUEL, Santiago

54 Título: **Cepa bacteriana de Streptomyces Althioticus productora de desertomicinas y desertomicina producida por la misma**

ES 2 752 040 B2

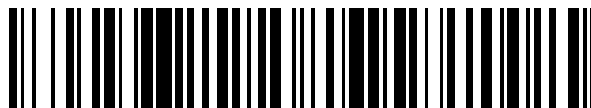
Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 040**

21 Número de solicitud: 201800220

57 Resumen:

Cepa bacteriana de *Streptomyces althioticus* productora de desertomicinas y desertomicina producida por la misma.

La invención proporciona una nueva cepa bacteriana de *Streptomyces althioticus* aislada de su medio natural y depositada en la Colección Española de Cultivos Tipo bajo el número de acceso (CECT 9651), la cual es capaz de producir eficientemente por fermentación compuestos antibióticos y citotóxicos de la familia de las desertomicinas. Concretamente, esta cepa es productora de una nueva desertomicina, designada en la presente invención como desertomicina G, que presenta actividades antibióticas frente a patógenos clínicos y citotóxicas frente a líneas celulares tumorales, preferiblemente humanas, preferiblemente de páncreas, mama y colon.

ES 2 752 040 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

Cepa bacteriana de *Streptomyces althoticus* productora de desertomicinas y desertomicina producida por la misma

Sector de la técnica

La presente invención se encuadra dentro del campo farmacéutico, y específicamente se refiere a nuevos productos naturales con aplicación en el tratamiento de infecciones bacterianas y en oncología, que se obtienen por fermentación de una cepa bacteriana productora de compuestos antibióticos y/o antitumorales de la familia de las desertomicinas. La invención también se refiere a una nueva desertomicina, la desertomicina G, a su procedimiento de obtención y a composiciones farmacéuticas que la comprenden, las cuales son útiles para el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas provocadas por bacterias patógenas Gram-positivas, como *Mycobacterium tuberculosis* y *Staphylococcus aureus*, preferiblemente resistentes a antibióticos de relevancia clínica; así como el tratamiento y/o prevención de tumores, preferiblemente de mama y colon en humanos.

Antecedentes de la invención

Las desertomicinas son productos naturales de interés farmacológico debido a sus diversas actividades biológicas. Estructuralmente, pertenecen a la familia de las marginolactonas, aminopoliol policétidos que contienen un anillo de macrolactona cuya biosíntesis es objeto de investigación activa (Hong et al., 2016, *Angew Chem Int Ed Engl.* 55:1118-23.). Desde el descubrimiento de la desertomicina A, descrita por primera vez como antibiótico contra bacterias y hongos (Uri et al., 1958, *Nature.* 182:401), otros compuestos de la familia se han identificado desde entonces como las desertomicinas B y D (Bortolo et al., 1992, *J Antibiot* 45:1016-9), E (Ivanova et al., 1997, *Prep Biochem Biotechnol.* 27:19-38) y F (Dinya et al., 1996, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 10, 1439-1448). Principalmente las desertomicinas son producidas por especies del género *Streptomyces* aisladas de suelos, como *Streptomyces macronensis* y *Streptomyces flavofungini* (Dolak et al. 1982, *J Antibiot*, 36:139) y también por *Streptoverticillium baldaccii* (Mayer y Thiericke, 1993 *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2525-2531).

El medio marino se ha convertido en un recurso primordial en la búsqueda y descubrimiento de nuevos productos naturales a partir de actinomicetos marinos (Ward y Bora, 2006, *Curr Opin Microbiol* 9:279-286). Las algas marinas (macroalgas) permanecen como una fuente relativamente poco explorada en la búsqueda de actinomicetos productores de compuestos bioactivos de interés farmacológico. Trabajos previos describen el aislamiento de actinomicetos del género *Streptomyces* a partir de algas marinas en ecosistemas costeros de aguas templadas y frías del océano Atlántico Norte, particularmente de las costas atlánticas y mediterráneas de la Península Ibérica (Genilloud et al., 1994, *Microbiología* 10:413-422) y del Fiordo de Kiel en el mar Báltico (Staufenberger et al. 2008, *FEMS Microbiol Ecol* 64:65-77; Wiese et al., 2009, *Mar Biotechnol* 11:287-300). Investigaciones recientes en el mar Cantábrico (Bahía de Vizcaya), Atlántico Nordeste, han revelado la presencia de especies bioactivas de *Streptomyces* asociadas a macroalgas marinas (Braña et al/ 2015, *Microb Ecol* 69: 512-24; Sarmiento-Vizcaíno et al. 2016, *Microb Ecol.* 71:375-86).

Debido a la creciente aparición en el ámbito clínico de bacterias patógenas resistentes a los antibióticos de uso actual, se hace necesaria la obtención de nuevos antibióticos con potencial biornédico en el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas provocadas por bacterias patógenas. Además, existe una necesidad creciente de nuevos agentes antitumorales, con actividades mejoradas, con menos efectos secundarios indeseables y con mayor selectividad, en comparación con los fármacos actualmente en uso. En la lucha contra el cáncer se hace necesaria la obtención de nuevos antitumorales con propiedades farmacológicas mejoradas. Asimismo, es

necesario disponer de procedimientos simples, cortos y económicos para la obtención de dichos compuestos con actividad antibacteriana y/o antitumoral.

Explicación de la invención

La presente invención proporciona una nueva cepa bacteriana de *Streptomyces althioticus* que ha sido aislada de su medio natural y depositada en la Colección Española de Cultivos Tipo bajo el número de acceso (CECT 9651), la cual es capaz de producir eficientemente por fermentación compuestos antibióticos y citotóxicos de la familia de las desertomicinas. Concretamente, esta cepa es productora de una nueva desertomicina, designada en la presente invención como desertomicina G, que presenta actividades antibióticas frente a patógenos clínicos y citotóxicas frente a líneas celulares tumorales, preferiblemente humanas.

Los inventores de la presente invención han aislado dicha cepa, *Streptomyces althioticus* MSM3, de los ecosistemas intermareales del Cantábrico. Dicha cepa fue aislada a partir del alga intermareal *Ulva* sp., recogida en Pedreña (Cantabria) y fue estudiada e identificada posteriormente. Se describe por tanto en la presente invención dicha cepa, un procedimiento para obtener desertomicinas por fermentación a partir de la misma y un nuevo producto natural de la familia de las desertomicinas con actividad antibacteriana in vivo frente a bacterias patógenas clínicas Gram-positivas, como por ejemplo aunque sin limitarnos, *Mycobacterium tuberculosis* y *Staphylococcus aureus*. La desertomicina G presenta además actividad citotóxica frente a líneas tumorales humanas, como por ejemplo, aunque sin limitarnos, líneas de adenocarcinoma de mama y carcinoma de colon.

Los inventores determinaron las condiciones de cultivo de la cepa para la producción de la nueva desertomicina, posteriormente purificaron la misma, procedieron a su elucidación estructural y ensayaron su actividad antibiótica frente a una variedad de patógenos clínicos tanto Gram-positivos como Gram-negativos, y citotóxica frente a diversas líneas tumorales humanas.

La presente invención representa así una solución a la necesidad de disponer de nuevos compuestos con potencial biomédico en el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas provocadas por bacterias patógenas Gram-positivas, así como nuevos compuestos antitumorales. Asimismo, representa una solución a la necesidad de disponer de procedimientos simples, cortos y económicos para la obtención de dicho compuesto con actividad antibiótica y antitumoral, ya que el procedimiento descrito en la presente invención permite producir el citado compuesto por fermentación con una actinobacteria, en lugar de por síntesis química, proceso más complejo, largo y costoso. En este sentido, en procesos biotecnológicos que implican la obtención de productos naturales estructuralmente complejos, como es el caso de las desertomicinas, la producción por fermentación mediante el microorganismo productor es el procedimiento preferido, ya que es más sencillo, más corto y más económico que el procedimiento de síntesis orgánica.

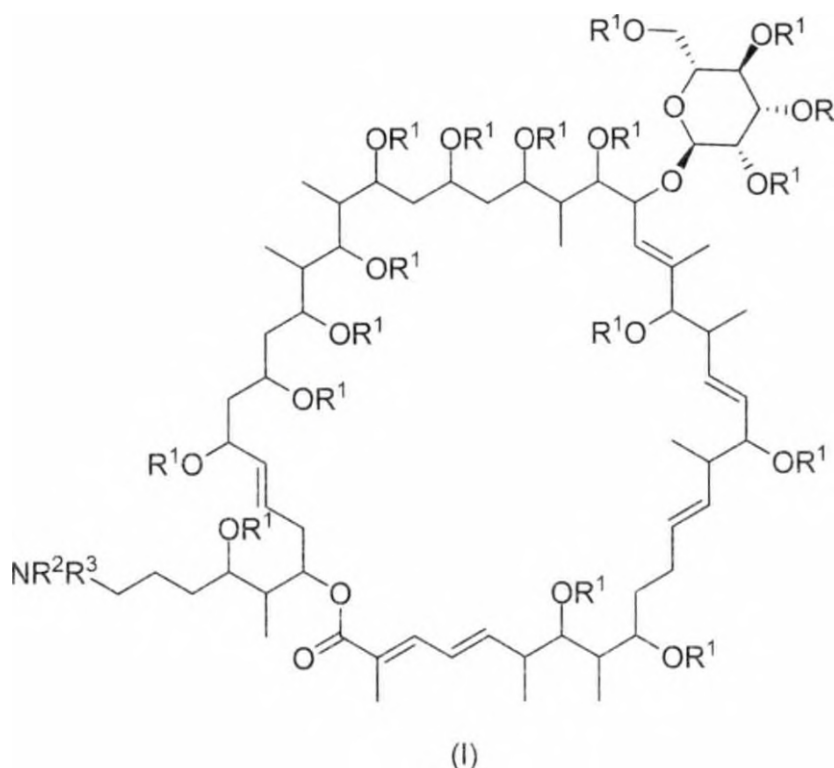
Así, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una cepa bacteriana de *Streptomyces althioticus* MSM3 depositada el 16 de mayo de 2018 en la Colección Española de Cultivo Tipo bajo el número de acceso CECT 9651. De ahora en adelante se hará referencia a esta cepa bacteriana como "cepa de la invención" o "cepa bacteriana de la invención".

Otro aspecto de la invención se refiere a un sobrenadante o extracto de un cultivo de la cepa bacteriana de la invención. A este sobrenadante se hará referencia como "sobrenadante de la invención", y comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) descrito más adelante.

El sobrenadante de la invención que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse mediante el cultivo de la cepa de la invención en presencia de un medio de cultivo adecuado y en condiciones de fermentación. Dichas condiciones de fermentación y dicho medio

de cultivo son, preferiblemente, los que se describen más adelante en el procedimiento de la invención. Posteriormente, se puede proceder a la centrifugación de dicho cultivo bacteriano, mediante cualquier método conocido por los expertos en la materia para tal fin, y a la eliminación de los sedimentos depositados como consecuencia de este paso de centrifugación, obteniéndose así el sobrenadante de la invención que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y otros metabolitos producidos y secretados por la cepa de la invención en cultivo.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la cepa bacteriana de la invención para la producción de compuestos de fórmula general (I):



o cualquiera de sus sales o tautómeros,

donde,

R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, alquilacilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o benzoilo sustituido o no sustituido.

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, COR_a , $COOR_a$, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2 - C_6 sustituido o no sustituido o alquinilo C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, donde IR , se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente, de ahora en adelante "procedimiento de la invención", que comprende:

- cultivar la cepa bacteriana de la invención en un medio de cultivo en condiciones de fermentación, y

- b. purificar el compuesto de fórmula general (I) producido por la cepa en cultivo de la etapa (a).

5 El cultivo de la etapa (a) del procedimiento de la invención se puede llevar a cabo, por ejemplo, aunque sin limitarnos, inoculando la cepa o esporas de la cepa en un medio de cultivo apropiado. Los expertos en la materia reconocerán los medios de cultivo bacterianos que pueden ser empleados en esta etapa del procedimiento de la invención. El "medio de cultivo" es un medio nutritivo adecuado, es decir, que comprende los nutrientes necesarios para el mantenimiento y
10 crecimiento in vitro de la cepa de la invención, para el desarrollo de su actividad fermentadora y, por tanto, para la producción de los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente. Dicho medio de cultivo puede ser líquido, sólido o semisólido. Para que la cepa de la invención crezca adecuadamente en el medio de cultivo, éste debe reunir una serie de condiciones como son temperatura, agitación, grado de humedad, luz/oscuridad y presión de oxígeno adecuadas, así
15 como un grado correcto de acidez o alcalinidad (pH). Asimismo, el medio de cultivo debe estar exento de todo microorganismo contaminante.

Así, el cultivo de la etapa (a) tiene lugar en un medio nutritivo adecuado que comprende, por ejemplo aunque sin limitarnos, agar o gelatina o albúmina, fuentes de carbono (por ejemplo, glucosa, sacarosa o manitol), fuentes de nitrógeno (por ejemplo, peptonas), azufre, fósforo,
20 fuentes de vitaminas, aminoácidos y hormonas y/o factores de crecimiento (por ejemplo, extracto de carne o extracto de levadura), MOPS, sales inorgánicas (por ejemplo, calcio en forma de CaCl_2 , magnesio, manganeso, sodio o potasio), iones de hidrógeno, etc. En una realización preferida, el medio de cultivo empleado en el procedimiento de la invención es un medio de cultivo que comprende nutrientes y propiedades físico-químicas similares a las del medio marino, más preferiblemente el medio es R5A marino
25

La cepa de la invención se puede cultivar, por ejemplo, aunque sin limitarnos, mediante cultivo en matraz con agitación, y fermentación a pequeña o a gran escala (que incluye las fermentaciones
30 continua, discontinua o batch, de alimentación discontinua o feed-batch, o en estado sólido) llevada a cabo en un biorreactor de laboratorio o industrial en un medio adecuado y en condiciones que permitan expresar y/o aislar los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente. Los compuestos de la invención se secretan, junto con otros metabolitos o compuestos, en el medio nutritivo, y éstos se pueden recuperar directamente del medio.
35

El experto en la materia reconocerá las condiciones de fermentación adecuadas para ser aplicadas en el paso (a) del procedimiento de la invención. Preferiblemente, dichas condiciones comprenden la incubación en agitación, más preferiblemente en agitador orbital, del cultivo de la invención durante entre 2 y 7 días, preferiblemente entre 3 y 5 días, más preferiblemente durante
40 4 días; a una temperatura esencialmente constante de entre 25 y 30°C, preferiblemente entre 27 y 29°C, más preferiblemente a 28°C; a entre 200 y 300 rpm, preferiblemente entre 250 y 270 rpm, más preferiblemente a 250 rpm y a un pH constante de entre 6.0 y 7.5, preferiblemente de entre 6.0 y 7.0, más preferiblemente a 6.7.

45 Tras el cultivo de la etapa (a) del procedimiento de la invención, puede tener lugar un paso adicional de centrifugación tras el cual se descartan los sedimentos y se seleccionan los sobrenadantes, obteniendo así el sobrenadante de la invención. Dichos sobrenadantes pueden ser posteriormente filtrados en el paso (b) del procedimiento de la invención y se pueden someter a continuación a un procedimiento de extracción, como por ejemplo aunque sin limitarnos, a
50 extracción en fase sólida, con el fin de eluir el compuesto de la invención presente en los mismos.

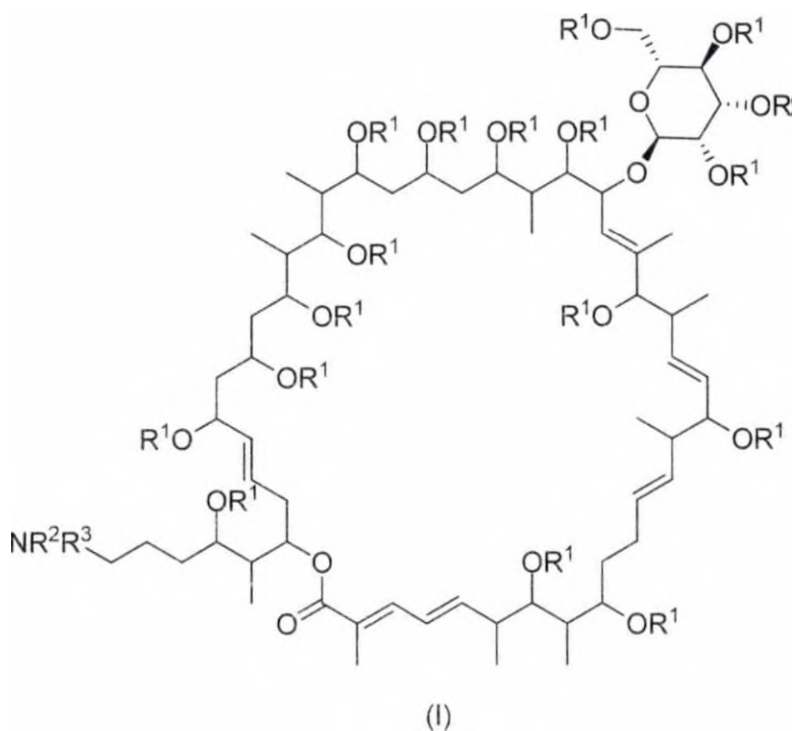
El compuesto de la invención secretado al medio de cultivo por la cepa de la invención puede recuperarse del medio empleando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante

procedimientos convencionales incluyendo, pero sin limitación, centrifugación, filtración, extracción, secado por pulverización, evaporación y/o precipitación.

El compuesto de la invención producido por la cepa en cultivo puede purificarse mediante una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitación, cromatografía (por ejemplo, HPLC, intercambio iónico, afinidad, hidrofóbica, cromatografía de exclusión molecular), procedimientos electroforéticos (por ejemplo, isoelectroenfoque preparativo), solubilidad diferencial (por ejemplo, precipitación con sulfato amónico), SDS-PAGE, precipitación o extracción, con el fin de obtener el compuesto de la invención sustancialmente puros.

El compuesto de la invención producido por la cepa en cultivo puede detectarse usando procedimientos conocidos en la técnica. Estos procedimientos de detección pueden incluir, por ejemplo aunque sin limitarnos, UPLC, UV, RMN, espectrometría de masas, o similares.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) o a cualquiera de sus sales o tautómeros (a partir de ahora "compuesto de fórmula (I) de la invención", "compuesto de la invención" o "desertomicina G"):



donde,

R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, alquilacilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido y benzoilo sustituido o no sustituido.

Más preferentemente el grupo R^1 se elige de entre hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, n-propilo sustituido o no sustituido, iso-propilo sustituido o no sustituido, n-butilo sustituido o no sustituido, terc-butilo sustituido o no sustituido, vinilo sustituido o no sustituido, alilo sustituido o no sustituido, etinilo sustituido o no sustituido, acetilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido y benzoilo sustituido o no sustituido.

Incluso más preferentemente, el grupo R^1 se selecciona de entre hidrógeno, acetilo, bencilo y benzoilo

En otra realización más preferida, el grupo R^1 es hidrógeno.

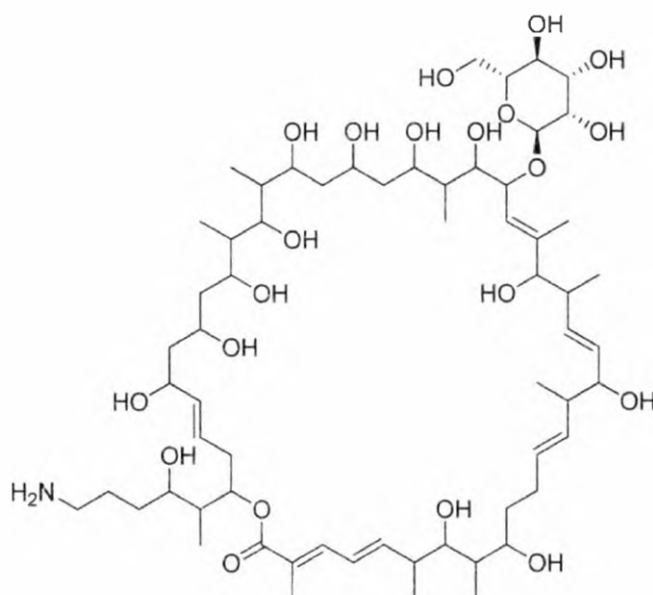
R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, COR_a , $COOR_a$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_6 sustituido o no sustituido y alquino C_2-C_6 sustituido o no sustituido.

R_a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

Más preferentemente R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, COR_a , $COOR_a$ y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, donde R_a se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido. Sustituyentes R_a aún más preferidos son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y butilo, incluyendo n-butilo, terc-butilo, sec-butilo e iso-butilo.

Incluso todavía más preferido es el compuesto en el que R^2 y R^3 son hidrógeno.

En particular, la presente invención proporciona, entre otros, el compuesto con la siguiente fórmula (II):



(II)

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición, de ahora en adelante "composición de la invención", que comprende la cepa de la invención, el sobrenadante de la invención o el compuesto de fórmula (I) de la invención. Dicha composición puede ser una composición farmacéutica o cosmética, que comprende la cepa de la invención, el sobrenadante de la invención o el compuesto de fórmula (I) de la invención, y un excipiente o vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable. Preferiblemente, la composición de la invención comprende la cepa de la invención, el sobrenadante de la invención o el compuesto de fórmula (I) de la invención en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Se entiende por "cantidad terapéuticamente efectiva" la cantidad de cepa de la invención, sobrenadante de la invención o compuesto de la invención, que cuando se administra al sujeto para tratar y/o prevenir una infección bacteriana, o un proceso tumoral, produce el efecto deseado.

- 5 Dicho efecto deseado puede ser, por ejemplo aunque sin limitarnos, eliminar o reducir el número de bacterias causantes de la infección o el número de células tumorales. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo de una variedad de factores, por ejemplo pero sin limitarnos, del tipo de tumor o infección y su severidad, así como de la edad, peso, sexo, condición física, capacidad de respuesta o tolerancia, etc. del individuo al que le va a ser
10 administrada la composición de la invención.

Los excipientes y vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables que pueden ser utilizados en la composición de la invención son los conocidos por los expertos en la materia.

- 15 El término "excipiente" hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de los elementos de la composición de la invención, estabiliza dichos elementos, activa o ayuda a la preparación de la composición en el sentido de darle consistencia. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los ingredientes unidos, como por ejemplo es el caso de almidones, azúcares o celulosas, la función de endulzar, la función de colorante, la función de protección de la
20 composición, como por ejemplo, para aislarla del aire y/o la humedad, la función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación, como por ejemplo es el caso del fosfato de calcio dibásico, la función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo.

- 25 El "vehículo farmacológicamente aceptable", al igual que el excipiente, es una sustancia o combinación de sustancias que se emplea en la composición para diluir cualquiera de los componentes comprendidos en ella hasta un volumen o peso determinado. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, coadyuvante, excipiente o portador con el que se debe administrar la composición de la invención; obviamente, dicho vehículo debe ser compatible con dicha
30 composición. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser, aunque sin limitarnos, sólidos, líquidos, disolventes o tensioactivos. Ejemplos de vehículos son, aunque sin limitarnos, agua, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinoles, poloxámeros, polioxietilenos,
35 polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. El vehículo farmacológicamente aceptable es una sustancia inerte o de acción análoga a cualquiera de los elementos comprendidos en la composición de la presente invención. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros elementos, permitir una mejor dosificación y administración o dar
40 consistencia y forma a la composición. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo farmacológicamente aceptable es el diluyente.

- La composición de la presente invención puede formularse para su administración a un animal, preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en
45 el estado de la técnica. Como ejemplos de preparaciones se incluye cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, etc.), semisólida (ungüento, crema, pomada, gel, hidrogel, espuma, loción, jabón, jalea, gelatina, etc.) o líquida (soluciones acuosas o no acuosas, soluciones hidroalcohólicas o hidroglicólicas, suspensiones, emulsiones, jarabes, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, linimentos, sueros, etc.) para administración oral, tópica o parenteral. La
50 composición de la presente invención también puede estar en forma de formulaciones de liberación sostenida o de cualquier otro sistema convencional de liberación. El término "liberación sostenida" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de

tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes a lo largo de un período de tiempo. Ejemplos ilustrativos de vehículos o sistemas de liberación sostenida incluyen, aunque no se limitan a, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípidotensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas sólidas lipídicas, soportes lipídicos nanoestructurados materiales poliméricos, parches o implantes biodegradables o no biodegradables, o micropartículas biodegradables, como por ejemplo, microesferas biodegradables.

Tales composiciones y/o sus formulaciones pueden administrarse en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intradérmica, epidural, intraespinal, intraestromal, intraarticular, intrasinovial, intratecal, intralesional, intraarterial, intracardiaca, intramuscular, intranasal, intracraneal, cutánea o subcutánea, intraorbital, intracapsular, tópica, oftalmológica u ocular, mediante parches transdérmicos o vía rectal o vaginal, mediante la administración de un supositorio o encapsulado, percutánea, spray nasal, implante quirúrgico, pintura quirúrgica interna, bomba de infusión o vía catéter.

Las composiciones de la presente invención son aptas para su aplicación mediante dispositivos médicos que permitan la liberación del principio activo en concentraciones adecuadas para el tratamiento de infecciones bacterianas o procesos tumorales. Estos dispositivos deben ser, preferiblemente, adecuados para la administración del principio activo de forma local, permitiendo que el tratamiento actúe en la zona afectada y no se disperse. Los dispositivos pueden, por ejemplo, pero sin limitarse, llevar el principio activo en su interior o ir recubiertos con el mismo.

En una realización preferida, la composición de la invención además comprende otro agente antibacteriano y/o antitumoral, más preferiblemente dicho agente antibacteriano es otro antibiótico.

Se entiende por "agente antibacteriano" una sustancia química, producida de forma sintética o natural (sintetizada por ejemplo por hongos o bacterias), que inhibe el crecimiento (bacteriostático) o mata (bactericida) a las bacterias. El agente antibacteriano puede ser, por ejemplo aunque sin limitarnos, un antibiótico, un inhibidor de la bomba de eflujo o un agente permeabilizante de la membrana bacteriana.

Los antibióticos a los que se refiere la presente invención son compuestos que, preferiblemente, no comprometen la viabilidad y supervivencia de la cepa de la invención. Ejemplos de antibióticos que pueden incluirse en la composición de la invención son, aunque sin limitarnos, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, paromomicina, geldanamycin, herbimicina, loracarbef, ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatin, meropenem, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima ceftriaxona, cefepime, ceftobiprole, teicoplanin, vancomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomina, aztreonam, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina, bacitracina, colistina, ciprofloxacino, enoxacina, gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacina, trovafloxacino, grepafloxacino, sparfloxacino, temafloxacino, mafenide, sulfonamidocrisoidina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol (co-trimoxazol), demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, arsfenamina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácidofusídico, furazolidona, isoniácida, linezolid, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoina, platensimicina, pirazinamida,

quinupristin/dalfopristin, rifampicina, tiamfenicol, tinidazol, dapsona y clofazimina, así como otras nargenicinas, incluyendo desertomicinas distintas a las descritas en la presente invención.

5 La composición de la presente invención puede incluir alternativa o adicionalmente un agente antifúngico o antimicótico, dicho agente antifúngico puede ser un fungicida o un fungistático.

10 El uso de la cepa de la invención, del sobrenadante de la invención, del compuesto de fórmula (I) de la invención o de la composición de la invención en combinación con otros agentes antibacterianos es una estrategia interesante en la prevención y/o tratamiento de infecciones bacterianas, preferiblemente de enfermedades de origen infeccioso provocadas por bacterias patógenas resistentes o multi-resistentes, y en la inhibición de la formación de biopelículas bacterianas sobre cualquier superficie.

15 Por ello, otro aspecto de la invención se refiere al uso del sobrenadante de la invención, del compuesto de fórmula (I) de la invención o de la composición de la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas. Alternativamente, este aspecto de la invención se refiere al sobrenadante de la invención, el compuesto de fórmula (I) de la invención o la composición de la invención para su uso en el

20 Las infecciones bacterianas a las que se refiere la presente invención son provocadas por una o más bacterias Gram positivas o Gram negativas, o por ambas conjuntamente. En una realización más preferida, las infecciones bacterianas a las que se refiere la presente invención son provocadas por una o más bacterias de los géneros seleccionados de *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Mycobacterium*, *Bacteroides*, *Haemophilus* o *Neisseria*. En una realización aún más preferida, las infecciones bacterianas a las que se refiere la presente invención son provocadas por una o más bacterias seleccionadas de la lista que consiste en: *Corynebacterium urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium perfringens*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*.

30 En otra realización preferida, las bacterias a las que se refiere la presente invención son bacterias resistentes, más preferiblemente multiresistentes, a uno a más antibióticos.

35 Como ejemplos de bacterias resistentes a antibióticos, se encuentran aquellas cepas resistentes a aminoglicósidos, carbapenemas, cefalosporinas, glicopéptidos, lincosamidas, lipopéptido, macrólidos, monobactámico, nitrofuranos, oxazolidononas, penicilinas, quinolonas, sulfonamidas, ácido fusídico, ácido pseudomónico, rifamicinas, lipoglicopéptidos, novobiocina y/o tetraciclinas, entre otros. Más preferiblemente, las bacterias a las que se refiere la presente invención son bacterias resistentes a al menos un antibiótico seleccionado de la lista que consiste en: amikacina, amoxicilina, ampicilina, capreomicina, ciprofloxacina, ácido clavulánico, clindamicina, cotrimoxazol, etambutol, eritromicina, fosfomicina, isoniazida, kanamicina, nitrofurantoina, quinolonas, rifampicina, estreptomycin y/o tetraciclina.

45 En una realización aún más preferida, el compuesto de fórmula (1) es la desertomicina G y la bacteria es Gram-positiva como *Mycobacterium tuberculosis*, *Corynebacterium urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* y/o *Clostridium perfringens*.

50 En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (1) es la desertomicina G y la bacteria es Gram-negativa como *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus influenzae* y/o *Neisseria meningitidis*.

En otra realización preferida, el medicamento al que se refiere la presente invención es para el tratamiento y/o prevención de enfermedades infecciosas bacterianas o enfermedades provocadas por infecciones bacterianas. Más preferiblemente, dichas enfermedades se seleccionan de la lista que consiste en: tuberculosis, enteritis necrótica, gangrena gaseosa, infecciones del tracto genitourinario (tales como cistitis, uretritis, prostatitis, pielonefritis, epididimitis), infecciones cutáneas (tales como impétigo, foliculitis, celulitis, abscesos, infección de heridas), osteomielitis, mastitis, faringoamigdalitis, conjuntivitis, epiglotitis, otitis meningitis, meningococemia, bacteriemia, sepsis, endocarditis, infecciones del tracto respiratorio (tales como neumonía o sinusitis), infecciones intraabdominales (colecistitis, peritonitis, abscesos viscerales), así como infecciones nosocomiales.

El término "medicamento", tal y como se usa en esta invención, hace referencia a cualquier sustancia usada para la prevención, alivio, tratamiento o curación de infecciones o tratamiento de tumores en el hombre, o cualquier otro animal, y plantas. En el contexto de la presente invención, este término se refiere a una preparación que comprenda el sobrenadante de la invención, el compuesto de fórmula (I) de la invención o la composición de la invención.

El medicamento al que se refiere la presente invención puede ser de uso humano o veterinario. El "medicamento de uso humano" es toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico. El "medicamento de uso veterinario" es toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico veterinario, incluyendo, pero sin limitarse, a las premezclas medicamentosas. Se entiende por "premezcla medicamentosa" o "premezcla para alimentos medicamentosos", todo medicamento veterinario preparado de antemano con vistas a la fabricación ulterior de alimentos medicamentosos. Se entiende por "alimento medicamentoso" toda mezcla de medicamento(s) veterinario(s) y de alimento(s) preparada previamente a su comercialización y destinada a ser administrada a los animales sin transformación, en razón de las propiedades curativas o preventivas o de otras propiedades del medicamento.

Los medicamentos de la invención pueden utilizarse tanto solos como en combinación con otros medicamentos o composiciones para el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas o para el tratamiento de procesos tumorales. Así, los medicamentos de la presente invención pueden ser empleados junto a otros principios activos o terapias a modo de terapia combinada. Los otros principios activos pueden formar parte de la misma composición o bien pueden ser proporcionados mediante una composición distinta, siendo administrados al mismo tiempo o en tiempos diferentes. La composición de la presente invención, preferiblemente farmacéutica o cosmética, puede incluir alternativa o adicionalmente otro compuesto antitumoral.

El término "tratamiento", tal como se entiende en la presente invención, se refiere a combatir los efectos causados como consecuencia de la infección, enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano) que incluye:

- i. inhibir la infección, enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;
- ii. aliviar la infección, enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la infección, enfermedad o la condición patológica o su sintomatología;
- iii. estabilizar la infección, enfermedad o la condición patológica.

El término "prevención", tal como se entiende en la presente invención, consiste en evitar la aparición de la infección o enfermedad infecciosa o biopelícula bacteriana, es decir, evitar la aparición de una biopelícula en una superficie o evitar que se produzca la infección o la enfermedad infecciosa en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano), en particular cuando dicho sujeto tiene predisposición para sufrir una infección pero aún no se ha diagnosticado que la tenga, como es el caso, por ejemplo, de neonatos, ancianos o pacientes inmunodeprimidos o sometidos recientemente a intervención quirúrgica.

El término "infección" es el término clínico empleado para describir la colonización de un organismo huésped por microorganismos de otras especies. En clínica, el organismo colonizador es perjudicial para el funcionamiento normal y supervivencia del huésped. Como se usa aquí, el término "enfermedades infecciosas bacterianas" o "enfermedades de origen infeccioso provocadas por bacterias" se refiere a enfermedades precedidas por una infección bacteriana, incluyendo infecciones sistémicas (bacteriemia y sepsis) e infecciones en cualquier órgano o tejido del organismo huésped. Los órganos o tejidos incluyen, pero sin limitación, músculo esquelético, piel, tejidos blandos o mucosas, torrente sanguíneo, riñones o cualquier otro tejido del tracto urinario, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, órganos sexuales, oído, ojo, corazón, pulmones o hueso. Estas infecciones pueden estar causadas por bacterias Gram positivas y/o Gram negativas.

En la presente invención, dichas infecciones ocurren en un sujeto que puede ser, pero sin limitarnos, un animal, en particular un mamífero y más particularmente un humano, o un animal doméstico, por ejemplo cerdo, ratón, rata, gato, jerbo, conejo, perro, mono, chimpancé, etc., o un ave.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la cepa de la invención, del sobrenadante de la invención, del compuesto de fórmula (I) de la invención o de la composición de la invención para la eliminación y/o prevención y/o inhibición de la formación de biopelículas bacterianas, preferiblemente sobre superficies inertes, es decir ex vivo.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, las biopelículas bacterianas son provocadas por una o más bacterias de los géneros seleccionados de Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Staphylococcus, Bacteroides, Escherichia, Haemophilus o Neisseria. En una realización más preferida, las biopelículas bacterianas son provocadas por bacterias seleccionadas de la lista que consiste en: Clostridium perfringens, Corynebacterium urealyticum, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Bacteroides fragilis, Escherichia coli, Haemophilus influenzae o Neisseria meningitidis.

Se entiende por "biopelículas" o biofilms las comunidades de microorganismos que crecen embebidos en una matriz de exopolisacáridos y adheridos a una superficie inerte o a un tejido in vivo o ex vivo (en cultivo). Son comunidades de bacterias (de una única especie o varias) que se adhieren a una superficie sólida. Las biopelículas son una causa común de infecciones bacterianas, tanto en humanos como en otros animales y plantas. Ejemplos de biopelículas son aquellas que se forman en la cavidad oral, tales como las caries (placa dental) o enfermedad periodontal.

Los mecanismos por los que el biofilm produce los síntomas de la enfermedad todavía no están completamente establecidos, pero se ha sugerido que las bacterias del biofilm pueden producir exotoxinas, se pueden liberar grupos de bacterias al torrente sanguíneo, se vuelven resistentes a la acción fagocitaria de las células del sistema inmune y, por otro lado, constituyen un nicho para la aparición de bacterias resistentes a los tratamientos antibióticos. Este último aspecto puede ser especialmente relevante dado que las bacterias resistentes originadas en un biofilm podrían extenderse de paciente a paciente a través de las manos del personal sanitario.

Por otro lado, la contaminación biológica de superficies por formación de biofilms es común, pudiendo desarrollarse el biofilm sobre superficies hidrófobas, hidrófilas, bióticas o abióticas, y conduce a la degradación del material, productos de contaminación, bloqueo mecánico e impedancia de la transferencia de calor en procesos acuáticos. Los biofilms son también la primera causa de contaminación biológica en alimentos, catéteres, drenajes o implantes, así como en los sistemas de distribución de agua potable, y otras conducciones, siendo especialmente importante el control de biofilms en los sistemas antiincendios.

El término "Gram positiva" se refiere a las bacterias que se tiñen de azul oscuro o violeta en el protocolo de tinción Gram e incluyen, pero sin limitarse, *Staphylococcus* (incluyendo *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*), *Streptococcus* (incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. avium*, *S. bovis*, *S. lactis*, *S. sanguis* y *Streptococcus* del grupo C, *Streptococcus* del grupo G y *Streptococcus viridans*), *Enterococcus* (incluyendo *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*), *Clostridium*, *Corynebacterium* y *Mycobacterium tuberculosis*. Las cepas habituales de *S. aureus* son resistentes a la penicilina. La aparición de cepas de esta especie resistentes a la meticilina y vancomicina representa un serio problema sanitario.

El término "Gram negativa" se refiere a las bacterias que no retienen la coloración violeta en el protocolo de tinción Gram e incluyen, pero sin limitarse, *Enterobacteriaceae*, incluyendo *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Pseudomonas* (incluyendo *P. aeruginosa*) y especies tales como *Moraxella* spp. (Incluyendo, *M. catarrhalis*) y *Neisseria* spp.

El uso de la cepa de la invención, del sobrenadante de la invención, del compuesto de fórmula (1) de la invención o de la composición de la invención puede ser usado tanto en el tratamiento del cáncer como en la prevención y/o tratamiento de infecciones bacterianas, preferiblemente de enfermedades de origen infeccioso provocadas por bacterias patógenas resistentes o multi-resistentes, y en la inhibición de la formación de biopelículas bacterianas sobre cualquier superficie.

Por ello, otro aspecto de la invención se refiere al uso del sobrenadante de la invención, del compuesto de fórmula (I) de la invención o de la composición, preferiblemente farmacéutica, de la invención, para la elaboración de un medicamento. Alternativamente, este aspecto de la invención se refiere al sobrenadante de la invención, el compuesto de fórmula (I) de la invención o la composición de la invención para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso del sobrenadante de la invención, del compuesto de fórmula (I) de la invención o de la composición de la invención para su uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas. Alternativamente, este aspecto de la invención se refiere al sobrenadante de la invención, el compuesto de fórmula (1) de la invención o la composición de la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

El compuesto de fórmula (1) de la invención es inhibidor del crecimiento de tumores y es por tanto útil en el tratamiento del cáncer.

De esta forma, están incluidas en la presente descripción las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Está también incluido en la presente descripción el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufacturación de un medicamento.

Está también incluido en la presente descripción el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir el crecimiento de un tumor.

5 Tal como es usado aquí, "inhibir" significa disminuir, hacer más lento o detener. Por tanto, un compuesto de esta invención puede disminuir, hacer más lento o detener el crecimiento de una célula tumoral. Tal como es usado aquí, "crecimiento" significa aumento en tamaño, o proliferación o ambos. Por tanto, un compuesto de esta invención puede inhibir el aumento de tamaño de una célula tumoral y/o puede impedir que la célula tumoral se divida y aumente el número de células
10 tumorales. Una "célula tumoral" es una célula que constituye un neoplasma (crecimiento nuevo), el cual puede ser canceroso (maligno) o no canceroso (benigno). Una célula tumoral cancerosa puede invadir los tejidos normales a su alrededor y los vasos sanguíneos/linfáticos y formar metástasis en tejidos alejados del tumor original. Por el contrario, una célula tumoral no cancerosa puede crecer y comprimir los tejidos normales adyacentes pero no puede invadir tejidos normales y vasos sanguíneos/linfáticos, y tampoco puede formar metástasis en tejidos alejados del tumor original.

Está también incluido en la presente descripción el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar el cáncer.

20 Está también incluido en la presente descripción el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufacturación de un medicamento con actividad antitumoral.

25 Está también incluido en la presente descripción el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufacturación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

30 Está también incluido en la presente descripción un método de tratamiento de un sujeto, incluyendo un ser humano, diagnosticado con cáncer, que consiste en tratar a dicho sujeto con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

35 En otra realización preferida, el medicamento al que se refiere la presente invención es para el tratamiento del cáncer mediante la inhibición del crecimiento de las células que constituyen el tumor, con lo que previene la invasión de tejidos normales y vasos sanguíneos/linfáticos por parte de las células tumorales y, por tanto, previene metástasis. Ejemplos de cánceres que pueden ser tratados incluyen mama y colon, pero no están limitados a páncreas, ovario, próstata, testículo, melanoma, riñón, sistema nervioso central y leucemia (etc.). La expresión "composición
40 farmacéutica aceptable" consiste en un material adecuado biológicamente, es decir, que el material puede ser administrado al sujeto sin causarle efectos biológicos sustancialmente dañinos.

45 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

50 Breve descripción de los dibujos

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, se acompaña como parte integrante de dicha

descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

FIG. 1. Árbol filogenético obtenido por el método "neighbour-joining" obtenido por análisis matriciales de distancias de las secuencias del gen 16S rRNA, mostrando la posición de *Streptomyces althoticus* MSM3 y sus parientes filogenéticos más próximos. Los números de los nodos son valores bootstrap (1000 muestreos; solo se presentan valores >50%). Los asteriscos indican que los correspondientes nodos también se obtuvieron en el árbol obtenido por el método de la máxima verosimilitud (maximum-likelihood). La barra indica un 0.05% de divergencia de secuencias.

FIG. 2. Ensayo de proliferación de líneas celulares de cáncer A549, DLD-1, MCF-7 y fibroblastos mamarios sanos en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de Desertomicina G. Se determinaron las tasas de proliferación celular en cinco días consecutivos utilizando un lector automático de placas de microtitulación. Las diferencias significativas se determinaron con la prueba t de Student y los valores de p menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos (p <0,05, * p <0,01, " p <0,005, ***).

Realización preferente de la invención

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la efectividad de la cepa de la invención en la producción de un nuevo producto natural de la familia de las desertomicinas (designado en la presente invención como desertomicina G), así como la actividad antimicrobiana de frente a bacterias patógenas tanto Gram positivas como Gram negativas y la actividad citotóxica frente a líneas tumorales humanas.

Ejemplo 1. Sección experimental

Procedimientos experimentales generales

Los análisis y separaciones mediante HPLC semipreparativo se llevaron a cabo utilizando un sistema cromatográfico de Alliance con una columna SunFire C18 (10 µm, 10 x 250 mm, Waters). Para los análisis de UPLC se usó un UPLC Acquity equipado con una columna BEH C18 (1,7 µm, 2.1 x 100 mm, Waters). La rotación óptica fue determinada con un polarímetro JASCO P-2000. Los espectros de IR fueron medidos con un espectrómetro JASCO FT/IR-4100 equipado con un accesorio ATR de PIKE MIRacle™ (reflexión simple). Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III (500 y 125 MHz para ¹H y ¹³C RMN, respectivamente) equipado con una sonda TCI MicroCryoProbe™ de 1,7 mm, usando la señal del solvente residual como referencia interna (δ_H 7,27 y δ_C 77,0 ppm para CDCl₃). Los espectros de HRESIMS fueron adquiridos usando un espectrómetro de masas Bruker maXis QTOF.

Microorganismos y condiciones de fermentación

En el curso de nuestra búsqueda de Actinobacterias productoras de nuevos antibióticos, una cepa marina de *Streptomyces* MSM3 (CECT 9651) fue aislada de la macroalga *Ulva* sp., recogida en el mar Cantábrico en Pedreña, Cantabria (coordenadas 43°26 37 " N, 3°46 5 " W). 30 matraces Erlenmeyer (250 ml), cada uno conteniendo 50 ml de medio de R5A (Braña et al., 2015, Microb Ecol 69: 512-24) fueron inoculados con esporas de esta cepa y se incubaron en un agitador orbital a 28 ° c y 250 rpm durante 6 días.

Análisis filoaenético (taxonomía) del microoraaanismo productor

La cepa MSM3 (CECT 9651) fue sometida a análisis filogenético en base al análisis de la secuencia del 16S rRNA. El análisis filogenético fue realizado usando MEGA versión 6.0 después

de un alineamiento múltiple de los datos mediante CLUSTALO. Las distancias (opciones de distancia según el modelo de dos parámetros de Kimura) y alineamiento con el método neighbor-joining fueron determinadas usando valores bootstrap basadas en 1000 replicaciones.

5 Actividad antimicrobiana de la desertomicina G contra patógenos clínicos

Se determinó la actividad antimicrobiana de la desertomicina G y la concentración inhibitoria mínima (CIM) contra un grupo de patógenos humanos (Tabla 1).

Patógenos clínicos	Aislado	Hospital	Año	Resistencias a antibióticos
Gram-positivas				
Mycobacterium tuberculosis H37Rv	ATCC 27294			-
Mycobacterium tuberculosis MDR-1	14595	SNRL-Spain	2013	Multirresistente ^a
Mycobacterium tuberculosis MDR-2	14615	SNRL-Spain	2013	Multirresistente ^b
Clostridium perfringens	103281	HUCA	2013	-
Corynebacterium urealyticum	1492	Cabueñes	2014	Multirresistente ^b
Enterococcus faecalis	10544	Cabueñes	2015	Ery, clin, tet
Enterococcus faecalis	ATCC 51299			-
Enterococcus faecalis	ATCC 29212			-
Enterococcus faecium	10701	Cabueñes	2015	Amp, quin, ery
Streptococcus pneumoniae	64412	HUCA	2013	Ery
Streptococcus pyogenes	81293	HUCA	2013	-
Staphylococcus aureus	11497	Cabueñes	2015	Susceptible
Staphylococcus aureus	ATCC 43300			metecilina
Staphylococcus aureus	ATCC 25923			-
Gram-negativas				
Bacteroides fragilis	61592	HUCA	2013	Amo, tet

Patógenos clínicos	Aislado	Hospital	Año	Resistencias a antibióticos
Bacteroides fragilis	ATCC 25285			-
Haemophilus influenzae	10996	Cabueñes	2015	Amp, cot, quin
Haemophilus influenzae	ATCC 49247			-
Neisseria meningitidis	71327	HUCA	2013	Clin

Tabla 1. Descripción de los patógenos clínicos. a Inh, rif, emb.b Inh, rif, emb, str, amk, kan, cap. C Amp, amo/clav, ery, cot, cip, fos, nitro. Amk: amikacina; amo: amoxicilina; amp: ampicilina; cap: capreomicina; cip: ciprofloxacina; clav: ácido clavulánico; clin: clindamicina; cot: cotrimoxazol; emb: etambutol; ery: eritromicina; fos: fosfomicina; inh: isoniazida; kan: kanamicina; nitro: nitrofurantoina; quin: quinolonas; rif: rifampicina; str: estreptomicina; tet: tetraciclina.

Algunos de ellos han sido aislados e identificados en los laboratorios de microbiología clínica a partir de muestras obtenidas de pacientes con infecciones clínicas. El medio Mueller-Hinton (Biomedics) fue utilizado en los bioensayos frente a Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Haemophilus influenzae, siendo suplementado de

acuerdo a las condiciones CLSI (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute, documento M100-S24 2014) para *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Neisseria meningitidis*. Tripticaseína de soja con sangre de carnero al w/5% (DIFCO) fue usada para *Corynebacterium urealyticum*. Brucella Broth (SIGMA) suplementado con hemina (5 µg/ml), vitamina K1 (1 µg/ml) y sangre de caballo sometida a lisis (5% v/v) fue usada para *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens*.

Para la mayoría de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, se realizaron los ensayos antimicrobianos según normas del protocolo CLSI. Las pruebas de sensibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* se realizaron en medio agarificado Middlebrook 7H10 suplementado con OADC al 10% y glicerol al 0,5% de acuerdo al método de proporción en agar para micobacterias de lento crecimiento (CLSI documento M24-A2, 2011).

Ejemplo 2. Resultados

Taxonomía de la cepa MSM3

El rDNA 16 S de la cepa productora MSM3 (CECT 9651) fue amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciado según se ha descrito previamente (Sarmiento-Vizcaíno et al., 2016, *Microb Ecol.* DOI 10.1007/s00248-016-0845-2). El análisis de la secuencia demostró una identidad del 99,9% con *Streptomyces althioticus* (AY999808) por lo tanto, esta cepa fue designada como *Streptomyces althioticus* MSM3 (EMBL secuencia número LT627193). Otra cepa de esta especie *Streptomyces althioticus* (KCTC 9752), productora de un compuesto antituberculoso no identificado, fue aislada del suelo del desierto de Thar, Rajasthan (Radhakrishnan et al., 2013, *Bioinformation* 9:18-22. doi: 10.6026/97320630009018). El árbol filogenético generado por el método de "neighbor-joining", basado en la secuencia del gen 16S rRNA reveló claramente la relación evolutiva de la cepa MSM3 con un grupo de especies de *Streptomyces* conocidas (Fig. 1).

Aislamiento y purificación de desertomicina G

Los cultivos se centrifugaron, se descartaron los sedimentos y los sobrenadantes fueron filtrados y aplicados a un cartucho de extracción en fase sólida (Sep-Pak Vac C18, 10g, Waters). El material retenido se eluyó con una mezcla de metanol y 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua, utilizando un gradiente lineal de 0 a 100% metanol en 60 min, a 10 ml/min. Las fracciones fueron recogidas cada 5 minutos y analizadas por UPLC utilizando condiciones cromatográficas descritas (Braña et al., 2014, *Arch Microbiol.*; 196: 345-355). En fracciones tomadas entre 35 y 45 min se observó un pico correspondiente al compuesto deseado. Estas fracciones fueron agrupadas, parcialmente secadas en vacío y aplicadas a un cartucho de extracción en fase sólida (C18 Sep-Pak Vac, 2g, Waters). El cartucho fue lavado con agua, los compuestos retenidos fueron eluidos con metanol y secados en vacío. El residuo fue posteriormente redisoluto en un pequeño volumen de metanol y DMSO (1:1). La purificación se realizó en dos pasos utilizando una columna SunFire C18 (10 mm, 10 x 250 mm, Waters). En el primer paso el extracto fue cromatografiado con una mezcla de acetonitrilo y 0.1% TFA en agua (32:68) en condiciones isocráticas y un flujo de 7 ml/min. En el segundo paso la fase móvil fue una mezcla de metanol y 0.1% TFA en agua (67:33), a 6 ml/min. Después de cada paso, la solución que contenía el pico recogido fue parcialmente evaporada al vacío para reducir la concentración de solvente orgánico y luego aplicada a un cartucho de extracción en fase sólida (Sep-Pak C18, 500 mg, Waters). El cartucho fue lavado con agua y el compuesto retenido se eluyó con metanol. El compuesto purificado fue finalmente redisoluto en una mezcla de terc-butanol y agua (1:1) y liofilizado, dando como resultado 20,4 mg de producto en estado puro.

Desertomicina G: sólido blanco; $[\alpha]^{20}_D +15,6^\circ$ (c 0.35, MeOH); IR (ATR) $\nu_{\max}$ 3367, 2970, 2927, 1683, 1637, 1455, 1433, 1387, 1255, 1232, 1203, 1136, 1105, 1070, 1053, 971 cm^{-1} ; para los

datos ^1H and ^{13}C NMR ver Tabla 1; HRESIMS m/z 1204 7609 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calcd. para $\text{C}_{62}\text{H}_{110}\text{NO}_{21}^+$, 1204.7565), 593.8776 $[\text{M}-\text{H}_{20}+2\text{H}]^{2+}$ (calcd. para $\text{C}_{62}\text{H}_{109}\text{NO}_{20}^{2+}$, +, 593 8774).

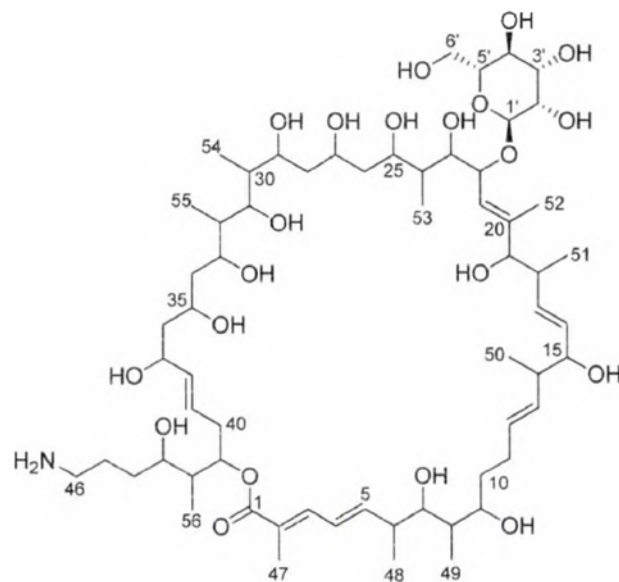
Elucidación estructural

La desertomicina G tiene como fórmula molecular $\text{C}_{62}\text{H}_{109}\text{NO}_{21}$ de acuerdo con el ion protonado a m/z 1204.7906 en su espectro ESI-TOF (calcd para $\text{C}_{62}\text{H}_{110}\text{NO}_{21}^+$ 1004.7565, Δ 3.6 ppm). El análisis de espectros ^1H , ^{13}C y HSQC reveló la presencia en la molécula de 10 protones olefínicos, 18 metinos oxigenados, un metino doblemente oxigenado, perteneciente probablemente a un residuo de azúcar, un metileno oxigenado, 8 metinos alifáticos, 8 metilenos alifáticos y 10 grupos metilo alifáticos, lo que sugiere una naturaleza policetónica para el compuesto.

Las correlaciones observadas en el espectro COSY permitieron establecer la secuencia de C-3 a C-19 y C-21 a C-46 y también permite la unión de los grupos metilo C-48, C-49, C-50, C-51, C-53, C-54, C-55 y C-56 C-6, C-8, C-14, C-18, C-24, C-30, C-32 y C-42, respectivamente. Por otra parte, las correlaciones de HMBC entre H3-47 C-1, C-2 C-3 y H3-52 a C-19, C-20 y C-20 permitieron completar la secuencia lineal de C-1 a C-46. Una correlación HMBC adicional entre H-41 y C-1 y el desplazamiento químico desapantallado de H-41 (5,11 ppm) también eran indicativos de la existencia de un anillo lactona entre C-41 y C-1. Finalmente, el único átomo de nitrógeno presente en la molécula se asocia a la presencia de un grupo amino primario en C-46, evidenciado por el correspondiente desplazamiento químico de ^1H y ^{13}C NMR en esta posición terminal (δ_{H} 2,93 ppm y δ_{C} 40. 8 ppm). Una búsqueda bibliográfica ha establecido que la estructura planar de este residuo macrocíclico de la molécula era muy similar a la encontrada en la desertomicina A, siendo las dos diferencias entre ambas moléculas la presencia de un doble enlace adicional en A4 y un grupo metílico adicional (C-53), situado en C-24 en la estructura de la desertomicina G. Las señales restantes aún no asignadas correspondieron a un grupo metino doblemente oxigenado, cuatro metinos oxigenados y un metileno oxigenado (C-1' a - C-6'). Estas señales están de acuerdo con la presencia en la molécula de una hexopiranososa que fue identificada como α -D-manopiranososa en base a desplazamientos químicos similares a los medidos en la estructura de desertomicina A (Bax et al. 1986, J Am Chem Soc 108: 8056-8063). Además, las correlaciones HMBC de H-1' a C-22 y desde H-22 a C-1' confirmaron la vinculación de esta molécula de azúcar al carbono C-22.

Tabla 2. Espectros ^1H y ^{13}C de RMN para la desertomicina G (CD_3OD , 500 MHz)

^1H NMR			^{13}C NMR		
Posición	δ en ppm (mult, J en Hz)	δ en ppm	Posición	δ en ppm (mult, J en Hz)	δ en ppm
1		169.8	32	1.67 (m)	41.7
2		126.4	33	4.17 (br d, 9.7)	68.7
3	7.20 (br d, 11.1)	140.8	34	1.63 (m); 1.40 (m)	42.5
4	6.47 (dd, 14.4, 11.4)	126.2	35	4.00 (m)	66.4
5	6.23 (dd, 15.0, 7.5)	148.9	36	1.51 (m)	46.4
6	2.58 (m)	41.2	37	4.26 (m)	69.6
7	3.48 (dd, 8.7, 3.0)	78.6	38	5.57 (dd, 15.5, 4.8)	138.2
8	1.77 (m)	43.0	39	5.63 (m)	125.8
9	3.78 (m)	74.6	40	2.46 (m); 2.31 (m)	34.6
10	1.62 (m); 1.39 (m)	34.0	41	5.11 (m)	75.7
11	2.25 (m); 2.06 (m)	30.4	42	2.00 (m)	43.8
12	5.48 (m)	131.5	43	3.53 (m)	72.5
13	5.48 (m)	134.1	44	1.65 (m); 1.40 (m)	30.3
14	2.19 (m)	44.0	45	1.83 (m); 1.67 (m)	25.6
15	3.87 (m)	76.8	46	2.93 (m)	40.8
16	5.49 (m)	132.1	47	1.94 (br s)	12.8
17	5.49 (m)	134.6	48	1.06 (d, 6.6)	12.8
18	2.35 (m)	41.2	49	0.85 (d, 6.5)	12.3
19	3.71 (m)	83.6	50	0.96 (m)	15.5
20		146.2	51	1.12 (d, 6.5)	17.7
21	5.40 (br d, 9.8)	122.9	52	1.76 (br s)	12.2
22	4.56 (dd, 9.9, 3.2)	72.7	53	0.85 (d, 6.5)	11.2
23	3.77 (m)	77.3	54	0.94 (m)	10.1
24	1.53 (m)	41.0	55	0.78 (d, 6.8)	11.5
25	4.29 (m)	68.9	56	0.95 (m)	10.6
26	1.71 (m); 1.40 (m)	42.8	1'	4.86 (m)	97.7
27	4.03 (m)	69.4	2'	3.77 (m)	72.3
28	1.72 (m)	43.4	3'	3.75 (m)	72.7
29	3.82 (m)	75.1	4'	3.63 (dd, 9.2)	68.8
30	1.63 (m)	40.9	5'	3.56 (m)	74.9
31	3.99 (m)	73.5	6'	3.85 (m); 3.73 (m)	62.9



Estructura final de la desertomicina G

Actividad antimicrobiana de la desertomicina G

La actividad antimicrobiana del compuesto fue probada contra un grupo de patógenos humanos (Tabla 1). Algunos de ellos han sido aislados e identificados en los laboratorios de microbiología clínica a partir de muestras obtenidas de pacientes con infecciones clínicas.

Tabla 3. Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) frente a un panel de patógenos clínicos.

DesertomicinaG CIM (pq/ml)	
Gram-positivos	
<i>Corynebacterium urealyticum</i> 1492	<0.25
<i>Staphylococcus aureus</i> 11497	4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 64412	4
<i>Streptococcus pyogenes</i> 81293	4
<i>Enterococcus faecium</i> 10701	4
<i>Enterococcus faecalis</i> 10544	8
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299	8
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	8
<i>Clostridium perfringens</i> 103281	16
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	16
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MDR-1	16
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MDR-2	16
Gram-negativos	
<i>Bacteroides fragilis</i> 61592	32
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	32
<i>Haemophilus influenzae</i> 10996	>64
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	64
<i>Neisseria meningitidis</i> 71327	64

La Tabla 3 muestra las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). El compuesto muestra fuertes actividades contra las bacterias patógenas Gram-positivas y *Mycobacterium tuberculosis*, *Corynebacterium urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium perfringens*; y moderadas frente a las bacterias Gram-negativas *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.

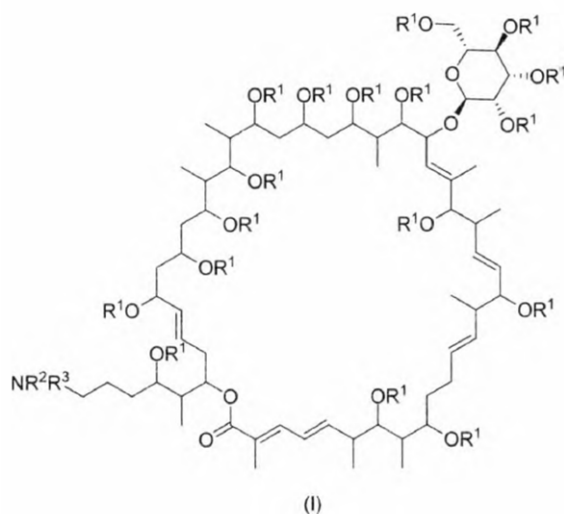
Actividad citotóxica de la desertomicina G

Actividad citotóxica fue observada para el compuesto frente a las líneas celulares humanas A549 de carcinoma de pulmón, DLD-1 de carcinoma de colon y MCF-7 de adenocarcinoma de mama, así como en fibroblastos mamarios sanos. En el tercer día, los resultados indican que las líneas celulares el DLD-1 y MCF-7 disminuyen su viabilidad alrededor del 50% con respecto al control. Cuando se usan 2,5 y 5 μm de desertomicina G la línea A549 es más resistente y los fibroblastos mamarios sanos siguen siendo inafectados a estas concentraciones (Fig. 2).

En conclusión, un nuevo producto natural, la desertomicina G, fue obtenido de *Streptomyces althoticus* MSM3, aislado del alga intermareal *Ulva* sp. recogida en el mar Cantábrico (Pedreña, Cantabria). La desertomicina G es un novedoso producto natural y es también el primer miembro de la familia que muestra una fuerte actividad antibiótica contra *Mycobacterium tuberculosis* y otros patógenos Gram-positivos. Debido a su actividad antibiótica contra patógenos clínicos resistentes y dadas las necesidades médicas de nuevos antibióticos contra estos microorganismos, la desertomicina G merece ser considerada como candidata para la quimioterapia antibiótica, especialmente contra *Mycobacterium tuberculosis* resistentes pero también contra el resto de los patógenos señalados. Además, la citotoxicidad contra líneas celulares tumorales pero no contra fibroblastos mamarios destaca el empleo de desertomycin G como un potencial agente antitumoral. Estos resultados son un ejemplo de la relevancia de los productos naturales marinos como candidatos en quimioterapia antibacteriana y antitumoral

REIVINDICACIONES

1. Cepa bacteriana de *Streptomyces althiolicus* MSM3 depositada en la Colección Española de Cultivo Tipo bajo el número de acceso CECT 9651,
2. Sobrenadante de un cultivo de la cepa según la reivindicación 1.
3. Uso de la cepa según la reivindicación 1 para la producción del compuesto de fórmula (I) cualquiera de sus sales o tautómeros:



donde,

R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido o alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido;

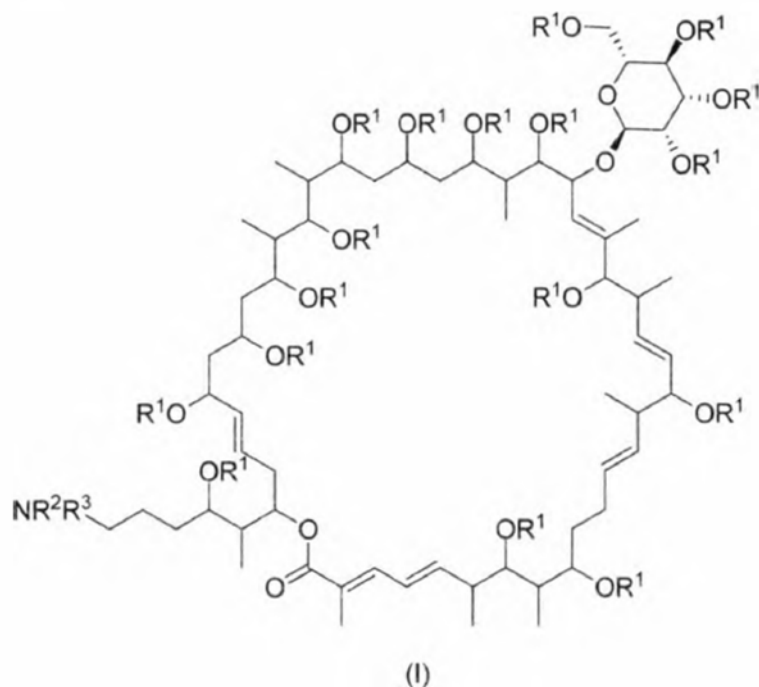
R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquilacilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o benzoilo sustituido o no sustituido;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, COR_a , $COOR_a$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido o alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, donde R_a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

4. Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general (I), o cualquiera de sus sales o tautómeros, descrito en la reivindicación 3 que comprende:

- a. cultivar la cepa según la reivindicación 1 en un medio de cultivo en condiciones de fermentación, y
- b. purificar el compuesto de fórmula (I) producido por la cepa en cultivo de la etapa (a).

5. Compuesto de fórmula general (I):



cualquiera de sus sales o tautómeros,

5 donde,

R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquilacilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o benzoilo sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, COR_a , $COOR_a$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido o alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido donde R_a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido

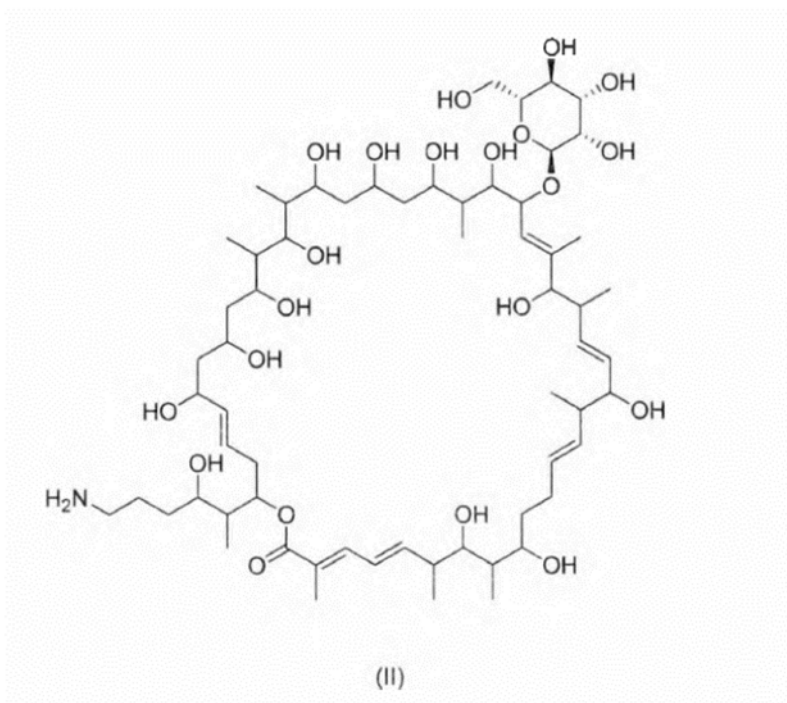
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el grupo R^1 se elige de entre hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, n-propilo sustituido o no sustituido, iso-propilo sustituido o no sustituido, n-butilo sustituido o no sustituido, terc-butilo sustituido o no sustituido, vinilo sustituido o no sustituido, alilo sustituido o no sustituido, etinilo sustituido o no sustituido, acetilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido y benzoilo sustituido o no sustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 el que el grupo R^2 se selecciona de entre hidrógeno, acetilo, bencilo y benzoilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 el que el grupo R^2 es hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-8 el que los grupos R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, COR_a , $COOR_a$ y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, donde R_a se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que R_a se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y butilo, incluyendo n-butilo, terc-butilo, sec-butilo e iso-butilo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 el que los grupos R^3 y R^4 son hidrógeno.
12. El compuesto de la reivindicación 5 con la siguiente fórmula (II):



13. Composición que comprende el sobrenadante según la reivindicación 2 o el compuesto según las reivindicaciones 5 a 12.
14. Composición según la reivindicación 13, que además comprende otro agente antibacteriano y/o antitumoral.
15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, donde la composición es una composición farmacéutica o cosmética y además comprende un excipiente o vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable.
16. Uso del sobrenadante según la reivindicación 2, del compuesto según las reivindicaciones 5 a 13 o de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, para la elaboración de un medicamento.
17. Uso del sobrenadante según la reivindicación 2, del compuesto según las reivindicaciones 5 a 13 o de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas y/o para el tratamiento de tumores.
18. Uso de la reivindicación 17, donde las infecciones bacterianas son provocadas por bacterias Gram-positivas como Mycobacterium tuberculosis, Staphylococcus aureus corynebacterium urealyticum, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis y Clostridium perfringens.

19. Uso de la reivindicación 17, donde las infecciones bacterianas son provocadas por bacterias Gram-negativas como *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.
- 5 20. Uso de la reivindicación 17, donde los tumores son de mama o de colon.

FIG. 1

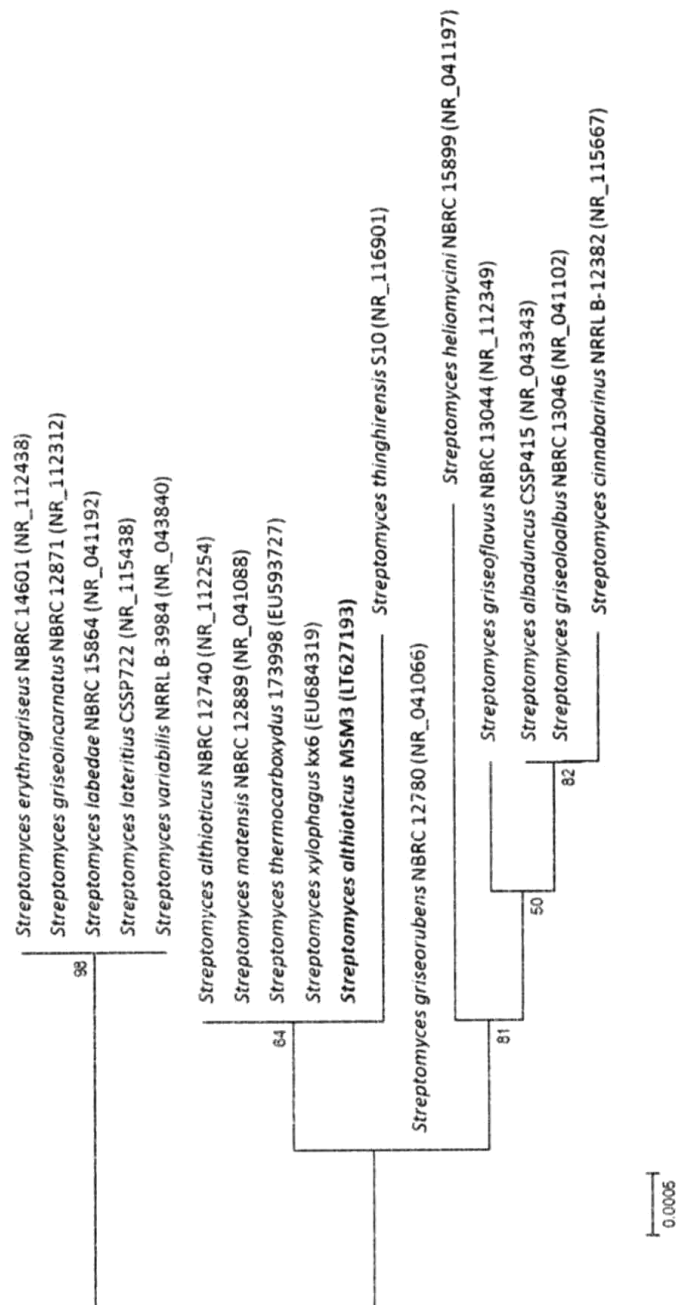


FIG. 2

