

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 017 798**

51 Int. Cl.:

A61K 31/538 (2006.01)

A61K 38/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2022** **PCT/US2022/021922**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2022** **WO22204499**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2022** **E 22716719 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025** **EP 4313060**

54 Título: **Análogos de rifamicina en combinación con vancomicina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

26.03.2021 US 202163166597 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2025

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.00%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US

72 Inventor/es:

NITTOLI, THOMAS y
ZUMSTEG, ANNA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 017 798 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de rifamicina en combinación con vancomicina y usos de los mismos

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Nº de Serie 63/166,597 presentada el 26 de marzo de 2021.

10 CAMPO DE DIVULGACIÓN

La presente divulgación se refiere a compuestos análogos de rifamicina usados en combinación con vancomicina para inhibir el crecimiento bacteriano y tratar infecciones bacterianas, así como a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden análogos de rifamicina y vancomicina, y métodos de uso de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

La *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es una bacteria grampositiva con forma redonda que es miembro de las Firmicutes, y es un miembro habitual de la microbiota del organismo, encontrándose con frecuencia en el tracto respiratorio superior y en la piel. A menudo da positivo en catalasa y reducción de nitratos y es un anaerobio facultativo que puede crecer sin necesidad de oxígeno. Aunque *S. aureus* actuar habitualmente como comensal de la microbiota humana, también puede convertirse en un patógeno oportunista, siendo una causa frecuente de infecciones cutáneas, incluyendo abscesos, infecciones respiratorias, como la sinusitis, e intoxicaciones alimentarias. Las cepas patógenas a menudo promueven las infecciones mediante la producción de factores de virulencia, como potentes toxinas proteicas, y la expresión de una proteína de la superficie celular que se une e inactiva anticuerpos.

Se estima que entre el 20% y el 30% de la población humana es portadora a largo plazo de *S. aureus*, que puede encontrarse como parte de la flora normal de la piel, en las fosas nasales y como habitante normal del tracto reproductor inferior de las mujeres. *S. aureus* puede provocar una variedad de enfermedades, desde infecciones cutáneas leves, como granos, impétigo, forúnculos, celulitis, foliculitis, carbuncos, síndrome de la piel escaldada y abscesos, hasta enfermedades potencialmente mortales, como neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis, síndrome de choque tóxico, bacteriemia y sepsis. Sigue siendo una de las cinco causas más comunes de infecciones hospitalarias y a menudo es la causa de infecciones de heridas después de una cirugía. Cada año, alrededor de 500.000 pacientes de hospitales de Estados Unidos contraen una infección estafilocócica, principalmente por *S. aureus*. Hasta 50.000 muertes al año en Estados Unidos están relacionadas con infecciones por *S. aureus*. Schlecht L M et al, 2015, *Microbiology*, 161, 1, 168-181. A pesar de las numerosas investigaciones y desarrollos, hasta la fecha no se ha aprobado ninguna vacuna contra el *S. aureus*.

Inicialmente, el tratamiento de elección para la infección por *S. aureus* era la penicilina. La resistencia a los antibióticos en *S. aureus* era poco frecuente cuando se introdujo la penicilina por primera vez en 1943. En 1950, el 40% de los aislados hospitalarios de *S. aureus* eran resistentes a la penicilina; en 1960, esta cifra había aumentado hasta el 80%. Chambers H F, 2001, *Emerging Infectious Diseases*, 7, 2, 178-82. Hoy en día, *S. aureus* se ha vuelto resistente a muchos antibióticos de uso común.

La aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos, como el *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), es un problema mundial en medicina clínica. Las cepas de MRSA están asociadas a menudo a instituciones como los hospitales, pero cada vez son más frecuentes en las infecciones adquiridas en la comunidad. El MRSA es una de una serie de las enormemente temidas cepas de *S. aureus* que se han vuelto resistentes a la mayoría de los antibióticos betalactámicos. Las infecciones por MRSA, tanto hospitalarias como comunitarias, se tratan comúnmente con antibióticos no betalactámicos, como la clindamicina (una lincosamina) y el cotrimoxazol (también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol). La resistencia a estos antibióticos también ha llevado al uso de nuevos antibióticos anti-grampositivos de amplio espectro, como el linezolid, debido a su disponibilidad como fármaco oral. El tratamiento de primera línea de las infecciones invasivas graves debidas a MRSA son actualmente los antibióticos glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina). Con estos antibióticos se producen una serie de problemas, como la necesidad de administración intravenosa (no hay disponible una preparación oral), la toxicidad y la necesidad de monitorizar periódicamente los niveles del fármaco mediante análisis de sangre. Además, los antibióticos glucopéptidos no penetran muy bien en los tejidos infectados (esto es especialmente preocupante en las infecciones del cerebro y las meninges y en la endocarditis). Por tanto, existe una gran necesidad de nuevos tratamientos antibióticos contra *S. aureus* en general y contra las infecciones intracelulares por *S. aureus* en particular.

Las rifamicinas, una subclase de la familia de antibióticos ansamicina, son un grupo de antibióticos sintetizados de manera natural por la bacteria *Amiclatopsis rifamycinica* o artificialmente. Las rifamicinas son especialmente eficaces contra las micobacterias, por lo que se usan para tratar la tuberculosis, la lepra y las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC). El grupo de las rifamicinas incluye los fármacos rifamicínicos

"clásicos", así como los análogos de la rifamicina rifampicina (o rifampina), rifabutina, rifapentina, rifalazil y rifaximina. La rifamicina SV, que se vende con el nombre comercial de Aemcolo, está aprobada por la FDA para el tratamiento de la diarrea del viajero en algunas circunstancias.

Los antibióticos de clase rifamicina inhiben la ARN polimerasa bacteriana (RNAP) y tienen una potente actividad contra *S. aureus*. Sin embargo, la monoterapia con esta clase de antibióticos puede llevar a la selección de una población resistente durante el tratamiento. Por lo tanto, los antibióticos de rifamicina pueden usarse en combinación con antibióticos de primera línea para mejorar los resultados, normalmente en infecciones que afectan a prótesis o dispositivos extraños.

La vancomicina es un antibiótico muy importante para el tratamiento de las infecciones grampositivas, incluyendo las infecciones por *S. aureus*. Se ha propuesto que la vancomicina actúa uniéndose a los extremos terminales D-ala-D-ala de las moléculas de lípido II y/o al peptidoglicano naciente, impidiendo la maduración de la pared celular. La vancomicina se usa para tratar infecciones resistentes a los antibióticos, incluyendo las infecciones por *S. aureus* resistente a los antibióticos. Por tanto, la vancomicina se ha denominado el "antibiótico de último recurso", ya que a menudo es la última opción para el tratamiento de infecciones por grampositivas provocadas por cepas que se han vuelto resistentes a todos los demás antibióticos. La resistencia a la vancomicina apareció por primera vez hace aproximadamente quince años y la frecuencia de resistencia va en aumento. Se han realizado numerosos esfuerzos para desarrollar tratamientos adicionales que combatan las cepas resistentes a la vancomicina que van apareciendo.

Por tanto, existe una gran necesidad de desarrollar antibióticos eficaces para combatir el problema creciente de las bacterias resistentes a los antibióticos, incluyendo las cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos. También existe la necesidad de mejorar la eficacia de la vancomicina y otros antibióticos existentes. El documento WO2020/132483 divulga compuestos análogos de la rifamicina de fórmula (A), que pueden usarse en combinación con un segundo antibiótico, como la vancomicina, para inhibir el crecimiento bacteriano y tratar infecciones bacterianas. También se divulgan los compuestos de fórmula (I) y (II) actualmente reivindicados.

El análisis anterior se presenta únicamente para proporcionar una mejor comprensión de la naturaleza de los problemas a los que se enfrenta la técnica y no debe interpretarse de ninguna manera como una admisión en cuanto al estado de la técnica ni la cita de cualquier referencia en la presente debe interpretarse como una admisión de que dicha referencia constituye "estado de la técnica" a la presente solicitud.

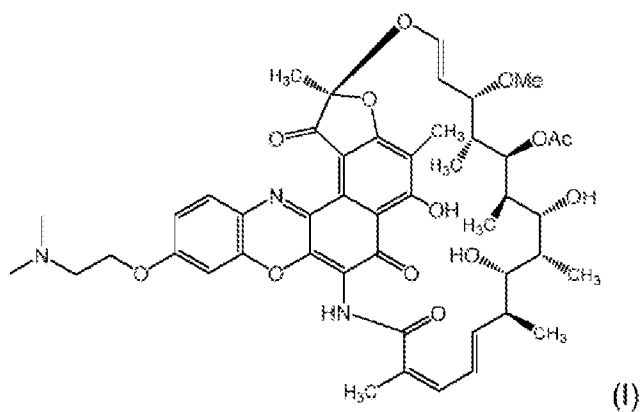
SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier materia que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente a título informativo. Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

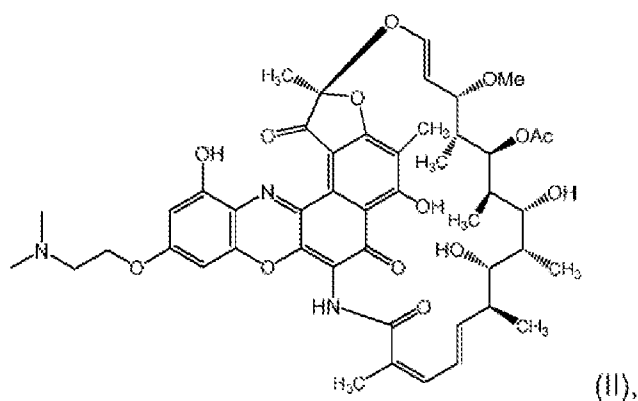
Como se analiza en la presente, hay una fuerte necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones bacterianas en general y las infecciones por *S. aureus* en particular. La presente divulgación aborda estas y otras necesidades proporcionando combinaciones de compuestos análogos de rifamicina y vancomicina, así como composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden las mismas, y métodos de tratamiento basados en dichos compuestos y composiciones farmacéuticas.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o inhibir el crecimiento de una bacteria que comprende administrar una cantidad eficaz de:

- a) un compuesto seleccionado entre



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

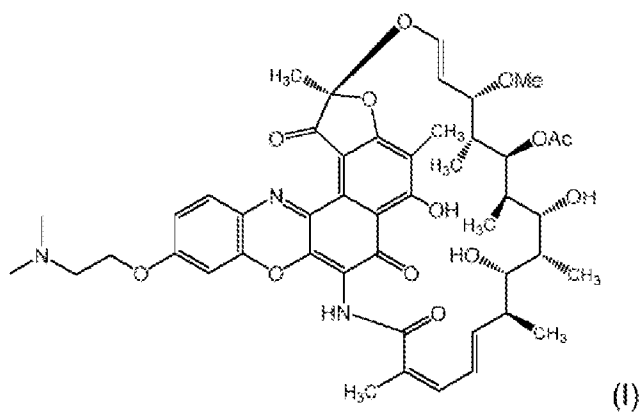
En una realización, el compuesto de a) es el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
En una realización, el compuesto de a) es el compuesto (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la bacteria es una bacteria grampositiva. En una realización, la bacteria es una bacteria resistente a la penicilina o una bacteria resistente a la metilina.

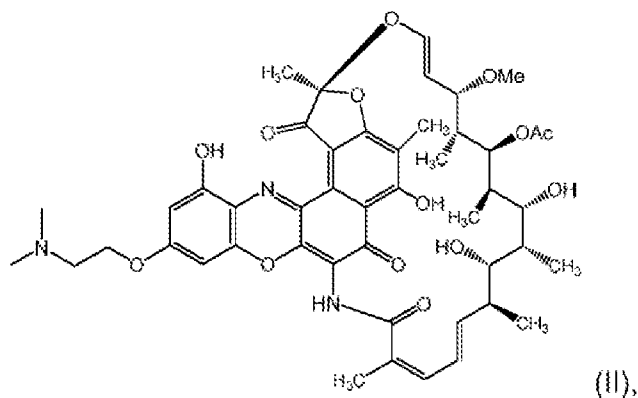
En una realización, la bacteria es *Staphylococcus aureus*. En una realización, la bacteria se selecciona entre *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) y *Staphylococcus aureus* sensible a la metilina (MSSA). En una realización, la bacteria es *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA).

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de:

a) un compuesto seleccionado entre



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

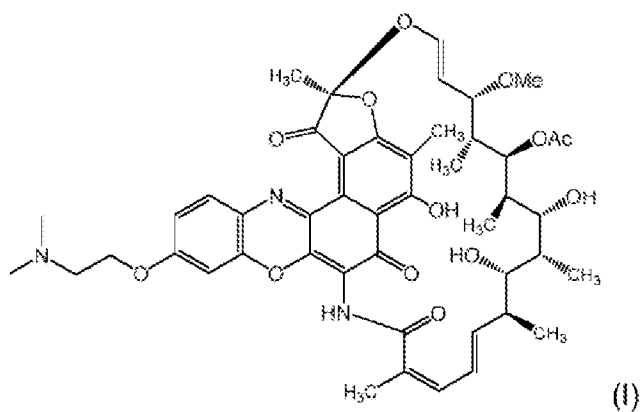
En una realización, el compuesto de a) es el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
En una realización, el compuesto de a) es el compuesto (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la infección bacteriana está provocada por una bacteria grampositiva. En una realización, la infección bacteriana está provocada por una bacteria resistente a la penicilina o una bacteria resistente a la metilina.

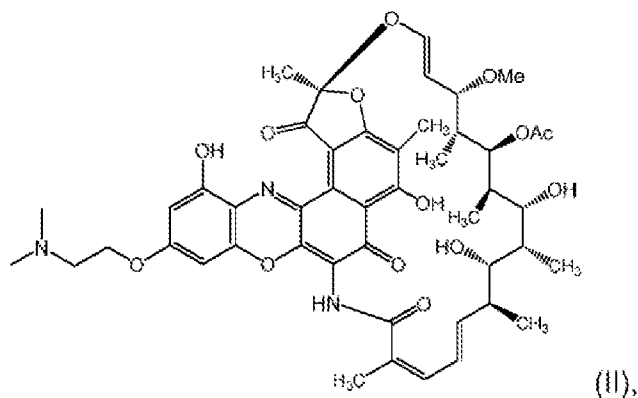
En una realización, en donde la infección bacteriana está provocada por *Staphylococcus aureus*. En una realización, la infección bacteriana está provocada por una bacteria seleccionada entre *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) y *Staphylococcus aureus* sensible a la metilina (MSSA). En una realización, la infección bacteriana está provocada por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA).

En una realización, la infección bacteriana se selecciona entre celulitis, bacteriemia, dermonecrosis, infección de párpados, infección ocular, conjuntivitis neonatal, osteomielitis, impétigo, forúnculos, síndrome de piel escaldada, intoxicación alimentaria, neumonía, infección quirúrgica, infección del tracto urinario, infección por quemaduras, meningitis, endocarditis, septicemia, síndrome de choque tóxico, artritis séptica, mastitis, infección asociada a una prótesis articular, infección asociada a un catéter e infección asociada a un implante.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de a) un compuesto seleccionado entre



y



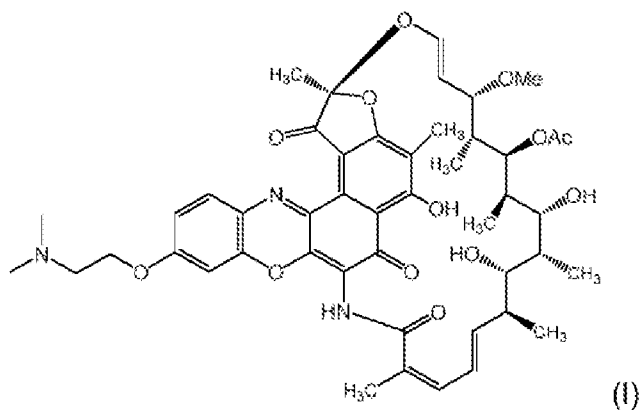
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

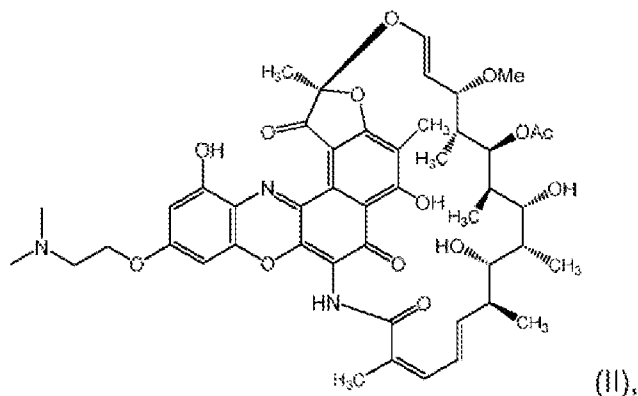
en donde la enfermedad se selecciona entre celulitis, bacteriemia, dermonecrosis, infección de los párpados, infección ocular, conjuntivitis neonatal, osteomielitis, impétigo, forúnculos, síndrome de la piel escaldada, intoxicación alimentaria, neumonía, infección quirúrgica, infección del tracto urinario, infección por quemaduras, meningitis, endocarditis, septicemia, síndrome de choque tóxico, artritis séptica, mastitis, infección asociada a una articulación protésica, infección asociada a un catéter e infección asociada a un implante.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la eficacia de la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida de la misma que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de:

a) un compuesto seleccionado entre



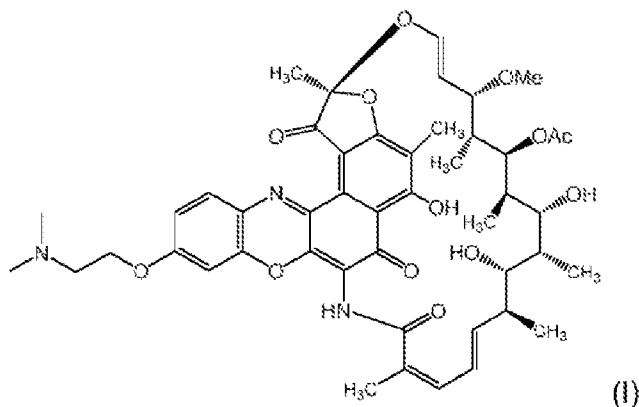
y



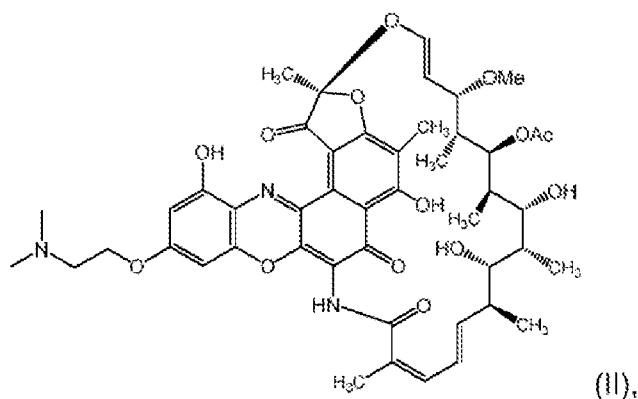
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con

b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la eficacia de un compuesto seleccionado entre



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz del compuesto (I) o (II) en combinación con vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral, subcutánea o intravenosa. En una realización, la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra

por vía oral, subcutánea o intravenosa.

En una realización, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en una única forma de dosificación. En una realización, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en formas de dosificación separadas.

En una realización, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran el mismo día. En una realización, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran simultáneamente.

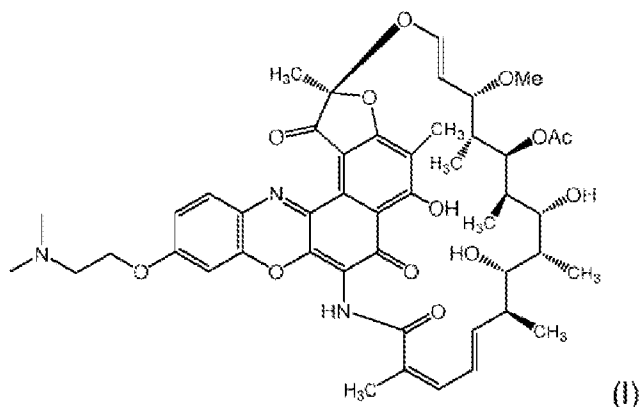
En una realización, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, no se administran el mismo día. En una realización, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en días consecutivos.

En una realización, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en días separados, no consecutivos.

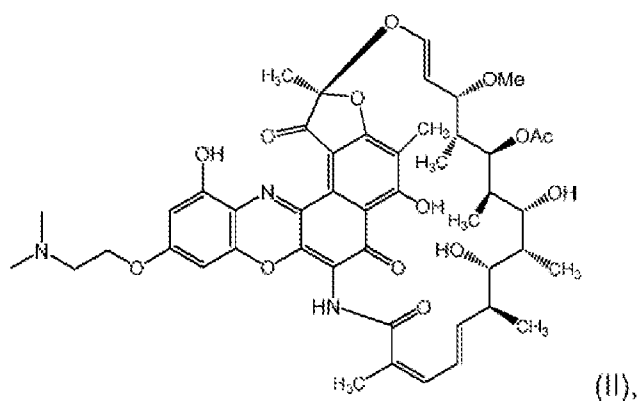
En una realización, la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra dos veces al día. En una realización, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día.

En una realización, el sujeto es humano.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto seleccionado entre



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

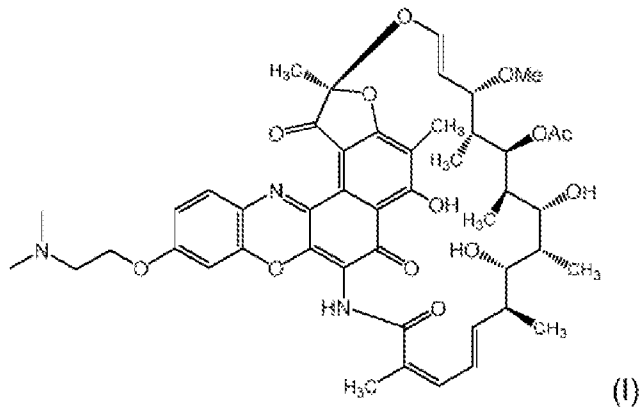
b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y

c) un portador farmacéuticamente aceptable.

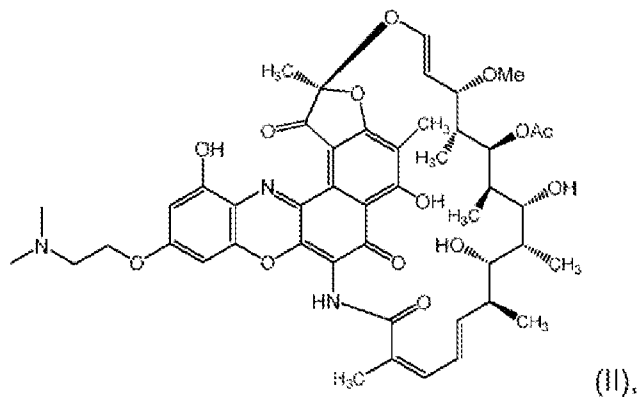
En una realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 5000 mg de vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, de la misma.

En una realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto (I) o (II). En una realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto (I) o (II).

Una forma de dosificación farmacéutica que comprende a) un compuesto seleccionado entre



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

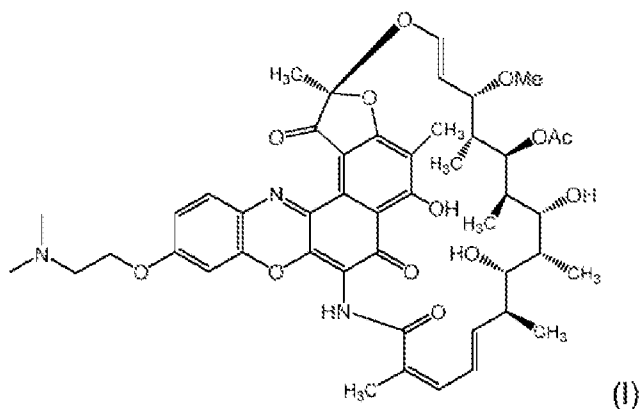
- b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
c) un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la forma de dosificación farmacéutica comprende la forma de dosificación es una forma de dosificación oral o una forma de dosificación inyectable.

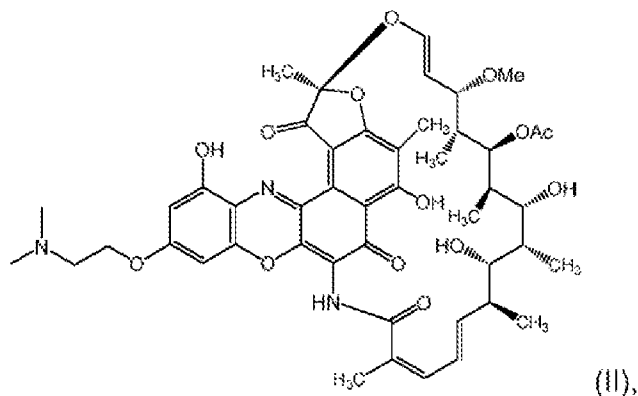
En una realización, la forma de dosificación farmacéutica comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 5000 mg de vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida de la misma. En una realización, la forma de dosificación farmacéutica comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto (I) o (II). En una realización, la forma de dosificación farmacéutica comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto (I) o (II).

En una realización, la forma de dosificación farmacéutica está formulada para una única administración. En una realización, la forma de dosificación farmacéutica está formulada para múltiples administraciones.

En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un kit que comprende a) un primer recipiente que comprende un compuesto seleccionado entre



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- b) un segundo recipiente que comprende vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y

c) instrucciones de administración del compuesto (I) o (II) y de la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida de la misma

En una realización, el primer recipiente comprende el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el primer recipiente comprende el compuesto (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Estos y otros aspectos de la presente divulgación resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción detallada de la divulgación, incluyendo las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** (referencia) es un gráfico de barras de la mediana de la carga renal de *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con rifampicina en combinación con vancomicina.

La **Figura 2** es un gráfico de barras de la mediana de la carga renal de *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con análogos de rifamicina (I) y (II) de acuerdo con la divulgación en combinación con vancomicina.

La **Figura 3** es un gráfico de barras de la mediana de la carga renal de *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con rifampicina (referencia) o análogo de rifamicina (II) de acuerdo con la divulgación, con o sin combinación con vancomicina.

La **Figura 4** es un gráfico de barras de la mediana de la carga renal de *S. aureus* N315 en ratones tratados con rifampicina (referencia) o análogos de rifamicina (I) y (II) de acuerdo con la divulgación en combinación con vancomicina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente se divulgan realizaciones detalladas de la presente divulgación. Además, se pretende que cada uno de los ejemplos dados en relación con las varias realizaciones de la divulgación sea ilustrativo y no restrictivo. Por lo tanto, los detalles estructurales y funcionales específicos divulgados en la presente no deben interpretarse como limitativos, sino simplemente como una base representativa para enseñar a los expertos en la técnica a emplear de varias maneras la presente divulgación.

Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. [0050]

Como se usan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "un método" incluye uno o más métodos y/o pasos del tipo descrito en la presente y/o que resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de esta divulgación.

Los términos "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluyen: (1) prevenir, retrasar o reducir la incidencia y/o probabilidad de aparición de por lo menos un síntoma clínico o subclínico del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; o (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma o por lo menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; o (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o por lo menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos. El beneficio para un sujeto a tratar es o estadísticamente significativo o por lo menos perceptible para el paciente o el médico.

Un "sujeto" o "paciente" o "individuo" o "animal", como se usa en la presente, se refiere a humanos, animales veterinarios (por ejemplo, gatos, perros, vacas, caballos, ovejas, cerdos, etc.) y modelos animales experimentales de enfermedades (por ejemplo, ratones, ratas). En una realización, el sujeto es un humano.

Como se usa en la presente, el término "eficaz" aplicado a la dosis o cantidad se refiere a la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una actividad deseada tras su administración a un sujeto con necesidad de ello. Obsérvese que cuando se administra una combinación de principios activos, la cantidad eficaz de la combinación puede incluir o no cantidades de cada principio que habrían sido eficaces si se hubieran administrado individualmente. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la afección que se esté tratando, el fármaco o fármacos particulares empleados, el modo de administración y similares.

La frase "farmacéuticamente aceptable", como se usa en relación con las composiciones de la divulgación, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales composiciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un humano). Preferiblemente, como se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o incluido en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en mamíferos, y más particularmente en humanos.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente, se refiere a una cantidad que produce el efecto deseado para el que se administra. La cantidad exacta dependerá de la finalidad del tratamiento y podrá ser determinada por un experto en la técnica usando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

Los intervalos pueden expresarse en la presente como desde "alrededor de" o "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "alrededor de" o "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta otro valor particular.

5 Por "que comprende" o "que contiene" o "que incluye" se entiende que por lo menos el compuesto, elemento, partícula o paso metodológico nombrado está presente en la composición o artículo o método, pero no excluye la presencia de otros compuestos, materiales, partículas o pasos del método, incluso si los otros compuestos, materiales, partículas o pasos del método tienen la misma función que lo nombrado.

10 Los compuestos de la presente divulgación incluyen los descritos de manera general en la presente, y se ilustran además por las clases, subclases y especies divulgadas en la presente. A menos que se indique lo contrario, como se usan en la presente, se aplicarán las siguientes definiciones. A efectos de la presente divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of
15 Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Wuts y Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed., John Wiley & Sons: Nueva York, 2006.

20 A menos que se indique lo contrario, también se entiende que las estructuras representadas en la presente incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, están dentro del alcance de la divulgación los isómeros estereoquímicos simples, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o
25 conformacionales) de los presentes compuestos.

A menos que se indique lo contrario, están dentro del alcance de la divulgación todas las formas tautoméricas de los compuestos de la divulgación.

30 Además, a menos que se indique lo contrario, también se entiende que las estructuras representadas en la presente incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del alcance de la presente divulgación los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución del hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{11}C - o ^{13}C - o ^{14}C , o la sustitución de un oxígeno por un oxígeno enriquecido en ^{17}O - o ^{18}O , o la sustitución de un
35 nitrógeno por un nitrógeno enriquecido en ^{15}N .

También debe entenderse que la mención de uno o más pasos de método no excluye la presencia de pasos de método adicionales o pasos de método intermedios entre los pasos expresamente identificados. De manera similar, también debe entenderse que la mención de uno o más componentes en un dispositivo o sistema no excluye la
40 presencia de componentes adicionales o componentes intermedios entre los componentes expresamente identificados.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas cristalinas de los compuestos de la divulgación y las sales de los mismos también están dentro del alcance de la divulgación. Los compuestos de la divulgación pueden
45 aislarse en varias formas polimórficas amorfas y cristalinas, incluyendo sin limitación formas polimórficas amorfas y cristalinas anhidras, hidratadas, no solvatadas o solvatadas. Los hidratos de ejemplo incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos y similares. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son anhidros y no solvatados. Por "anhidro" se entiende que la forma cristalina del compuesto no contiene esencialmente agua unida en la estructura de la red cristalina, es decir, el compuesto no forma un hidrato cristalino.

50 Como se usa en la presente, "forma cristalina" se refiere a una determinada configuración de red de una sustancia cristalina. Típicamente diferentes formas cristalinas (formas polimórficas) de la misma sustancia tienen diferentes redes cristalinas (por ejemplo, celdas unitarias) que se atribuyen a diferentes propiedades físicas que son características de cada una de las formas cristalinas. En algunos casos, las diferentes configuraciones de la red tienen
55 diferente contenido de agua o solvente. Las diferentes redes cristalinas pueden identificarse mediante métodos de caracterización del estado sólido, como la difracción de rayos X en polvo (PXR). Otros métodos de caracterización, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis termogravimétrico (TGA), la sorción dinámica de vapor (DVS), la NMR en estado sólido y similares, ayudan a identificar la forma cristalina y a determinar la estabilidad y el contenido de solvente/agua.

60 Las formas cristalinas de una sustancia incluyen formas tanto solvatadas (por ejemplo, hidratadas) como no solvatadas (por ejemplo, anhidras). Una forma hidratada es una forma cristalina que incluye agua en la red cristalina. Las formas hidratadas pueden ser hidratos estequiométricos, en los que el agua está presente en la red en una cierta proporción de agua/molécula, como en el caso de los hemihidratos, los monohidratos, los dihidratos, etc. Las formas
65 hidratadas también pueden ser no estequiométricas, donde el contenido de agua es variable y depende de condiciones

externas como la humedad.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que un compuesto particular está por lo menos parcialmente aislado de impurezas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación comprende menos de aproximadamente el 50%, menos de aproximadamente el 40%, menos de aproximadamente el 30%, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 15%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 2,5%, menos de aproximadamente el 1% o menos de aproximadamente el 0,5% de impurezas. Las impurezas generalmente incluyen cualquier cosa que no sea el compuesto sustancialmente aislado, incluyendo, por ejemplo, otras formas cristalinas y otras sustancias.

Como se usa en la presente, el término "antibiótico" (abx o Abx) incluye cualquier molécula que inhiba específicamente el crecimiento o mate microorganismos, como bacterias, pero que no sea letal para el huésped en la concentración y el intervalo de dosificación administrados. En un aspecto específico, un antibiótico no es tóxico para el huésped en la concentración e intervalos de dosificación administrados. Los antibióticos eficaces contra las bacterias pueden clasificarse en términos generales como bactericidas (es decir, matan directamente) o bacteriostáticos (es decir, impiden la división). Los antibióticos antibacterianos pueden subclasificarse adicionalmente como de espectro estrecho o de espectro amplio. Un antibiótico de amplio espectro es eficaz contra una amplia variedad de bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, al contrario que un antibiótico de espectro estrecho, que es eficaz contra una variedad más pequeña o familias específicas de bacterias. Algunos ejemplos de antibióticos incluyen: aminoglucósidos, por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, paromicina, ansamicinas, por ejemplo, geldanamicina, herbimicina, carbacefems, por ejemplo, loracarbef, carbapenems, por ejemplo, ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatin, meropenem, cefalosporinas (primera generación), por ejemplo, cefadroxil, cefazolin, cefalotin, cefalexin, cefalosporinas (segunda generación), por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefoxitin, cefprozil, cefuroxime, cefalosporinas (tercera generación), por ejemplo, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalosporinas (cuarta generación), por ejemplo, cefepima, cefalosporinas (quinta generación), por ejemplo, ceftobiprol, glucopéptidos, por ejemplo, teicoplanina, vancomicina, macrólidos, por ejemplo, axitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomina, monobactámicos, por ejemplo, axtreonam, penicilinas, por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, axlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina, peperacilina, ticarcilina, polipéptidos antibióticos, por ejemplo, bacitracina, colistina, polimixina B, quinolonas, por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lemevloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, sulfonamidas, por ejemplo, mafenida, prontosil, sulfacetamida, sulfametozol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), tetraciclinas, por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina y otras como arspenamina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolid, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, platensimicina, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampicina/rifampicina o timidazol.

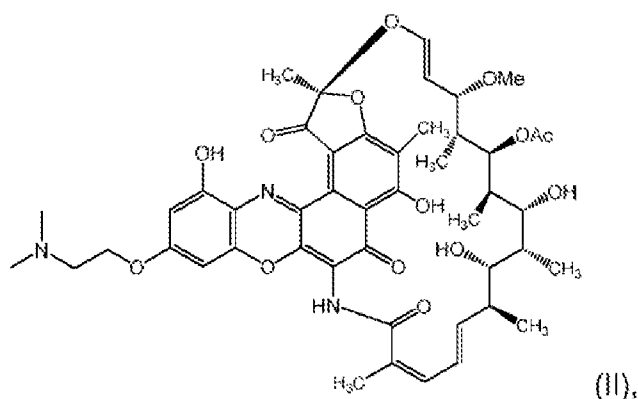
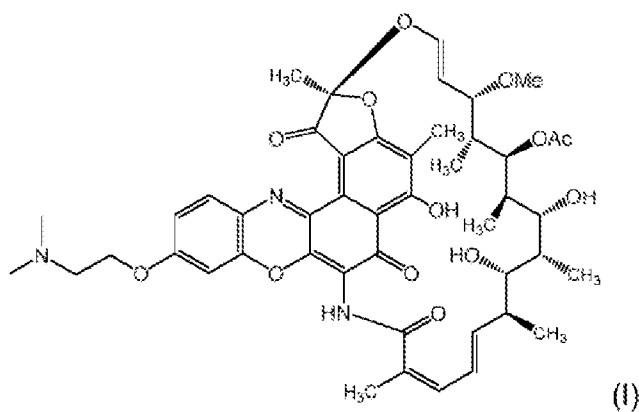
El término "*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina" (MRSA), conocido alternativamente como *Staphylococcus aureus* multirresistente o *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina (ORSA), hace referencia a cualquier cepa de *Staphylococcus aureus* que sea resistente a los antibióticos betalactámicos, que incluyen las penicilinas (por ejemplo, la meticilina, la dicloxacilina, la nafcilina, la oxacilina, etc.) y las cefalosporinas. "*Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina" (MSSA) se refiere a cualquier cepa de *Staphylococcus aureus* sensible a los antibióticos betalactámicos.

El término "derivado de la vancomicina", como se usa en la presente, se refiere a un compuesto que tiene una estructura derivada de la vancomicina, que presenta una actividad biológica y unas propiedades fisicoquímicas iguales o sustancialmente similares a las de la vancomicina. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas y N-óxidos de vancomicina. En el contexto de las divulgaciones de la presente, la referencia a la actividad biológica de la vancomicina se refiere a su actividad inhibidora o biocida sobre el crecimiento de bacterias grampositivas.

Compuestos de la divulgación

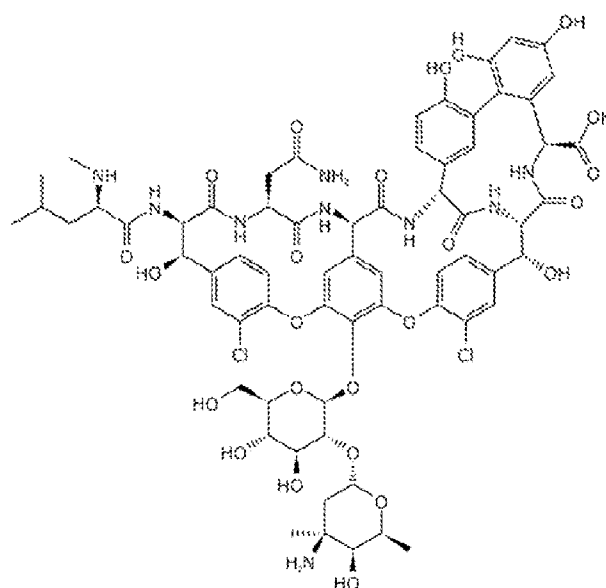
De acuerdo con el objetivo anterior y otros, la presente divulgación proporciona compuestos análogos de rifamicina en combinación con vancomicina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos así como, composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden los mismos y métodos para inhibir el crecimiento bacteriano y/o tratar una infección bacteriana en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona los análogos de rifamicina (I) y (II) de acuerdo con las siguientes estructuras:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con vancomicina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La vancomicina es un medicamento antibiótico usado para tratar una serie de infecciones bacterianas, por ejemplo, como tratamiento de infecciones cutáneas complicadas, infecciones del torrente sanguíneo, endocarditis, infecciones óseas y articulares y meningitis provocadas por *S. aureus*, por ejemplo, MRSA. La vancomicina tiene la siguiente estructura química:



En una realización, un análogo de rifamicina se usa en combinación con vancomicina. En otra realización, un análogo de la rifamicina se usa en combinación con un derivado de la vancomicina como se define en las reivindicaciones. En una realización, el derivado de vancomicina como se usa en la presente tiene una estructura

derivada de la vancomicina, que presenta las mismas actividad biológica y propiedades fisicoquímicas que la vancomicina o unas sustancialmente similares. Los ejemplos incluyen sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas, y N-óxidos de vancomicina. En el contexto de las divulgaciones de la presente, la referencia a la actividad biológica de la vancomicina se refiere a su actividad inhibidora o biocida sobre el crecimiento de bacterias grampositivas.

En una realización, el análogo de rifamicina usado en combinación con la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, es el análogo de rifamicina (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, el análogo de rifamicina usado en combinación con la vancomicina es el análogo de rifamicina (II), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En un aspecto, el análogo de rifamicina se usa en combinación con la vancomicina o un derivado de la misma como se define en las reivindicaciones y además en combinación con un tercer agente activo, por ejemplo, un tercer agente antibiótico.

En una realización, el tercer antibiótico es eficaz contra *Staphylococcus aureus*.

En una realización, el tercer antibiótico se selecciona entre un aminoglucósido, un betalactámico, un macrólido, un péptido cíclico, una tetraciclina, una fluoroquinolona, una fluoroquinolona y una oxazolidinona.

La presente divulgación también incluye sales de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, "sales" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de ácido o base existente en su forma salina. Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a, ácido mineral (como HCl, HBr, H₂SO₄) o ácido orgánico (como sales de ácido acético, ácido benzoico, ácido trifluoroacético de residuos básicos como aminas; sales alcalinas (como Li, Na, K, Mg, Ca) u orgánicas (como trialkilamonio) de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales de la presente solicitud pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos. En algunas realizaciones, pueden usarse medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo (ACN).

La presente solicitud también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen un subconjunto de las "sales" descritas anteriormente que son sales convencionales no tóxicas del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Berge, SM et al, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1, 1-19. La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesiva, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos análogos de rifamicina representados en la presente incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) del compuesto; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos simples, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la divulgación. También están dentro del alcance de la divulgación todas las formas tautoméricas de los compuestos presentados en la presente.

Los compuestos análogos de rifamicina descritos en la presente también incluyen todos los compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución del hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹¹C- o ¹³C- o ¹⁴C, o la sustitución de un oxígeno por un oxígeno enriquecido en ¹⁷O- o ¹⁸O, o la sustitución de un nitrógeno por un nitrógeno enriquecido en ¹⁵N están dentro del alcance de la presente divulgación.

También están dentro del alcance de la divulgación las formas cristalinas de los compuestos de la divulgación y las sales de los mismos. Los compuestos de la divulgación pueden aislarse en varias formas polimórficas amorfas y cristalinas, incluyendo sin limitación formas polimórficas amorfas y cristalinas que son anhidras, hidratadas, no solvatadas o solvatadas. Los hidratos de ejemplo incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos y similares. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son anhidros y no solubles. Por "anhidro" se entiende que la forma cristalina del compuesto no contiene esencialmente agua unida en la estructura de la red cristalina, es decir, el

compuesto no forma un hidrato cristalino.

Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos análogos de rifamicina descritos en la presente y vancomicina. Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los análogos de rifamicina y vancomicina pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas que son una combinación de análogos de rifamicina y vancomicina y un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de vías. Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía sistémica. El término "sistémica" como se usa en la presente incluye la administración parenteral, tópica, transdérmica, oral, por inhalación/pulmonar, rectal, nasal, bucal y sublingual. El término "parenteral" como se usa en la presente incluye la administración subcutánea, intradérmica, intravenosa, intramuscular, intracraneal e intraperitoneal. En algunas realizaciones, los compuestos se administran por vía oral, tópica, intranasal, intravenosa, intramuscular o subcutánea en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar infecciones bacterianas (por ejemplo, infecciones por *S. aureus*).

Las composiciones farmacéuticas que contienen análogos de rifamicina y vancomicina pueden prepararse en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En la elaboración de las composiciones de la divulgación, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, cápsulas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la divulgación está en forma líquida. Las formas líquidas incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, lechadas, dispersiones, coloides y similares. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente está en forma líquida, semisólida o sólida (por ejemplo, en polvo). En realizaciones específicas, una composición farmacéutica descrita en la presente está en forma semisólida, por ejemplo, un gel, una matriz de gel, una crema, una pasta o similares. En algunas realizaciones, las formas semisólidas comprenden un vehículo líquido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la divulgación es una forma de dosificación sólida, como un comprimido, un gránulo, una bolsita o un polvo. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de un comprimido para disolver, una oblea para disolver, una cápsula o una cápsula de gel. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en la presente comprenden un vehículo sólido (por ejemplo, como el usado en un comprimido), y/o un vehículo gaseoso (por ejemplo, como el utilizado en DPI).

En algunas realizaciones, una composición está en una formulación de dosis unitaria para administración oral, intranasal, intravenosa u otra a un paciente. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

Los análogos de rifamicina de acuerdo con la divulgación en combinación con la vancomicina pueden ser eficaces en un amplio intervalo de dosis y se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto y/o combinación de compuestos realmente administrada habitualmente será generalmente determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, incluyendo la condición a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

En algunas realizaciones, una composición o forma de dosificación unitaria descrita en la presente se administra como una emulsión, una solución, una suspensión, un jarabe, una lechada, una dispersión, un coloide, un comprimido que se disuelve, una oblea que se disuelve, una cápsula, una cápsula de gel, un semisólido, un gel de forma sólida, una matriz de gel, una crema, una pasta, un comprimido, un gránulo, una bolsita, un polvo, o similares.

En ciertos aspectos, se administran a un individuo de aproximadamente 0,000001 mg a aproximadamente 10000 mg, de aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 75 mg, o aproximadamente 100 mg,

o aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 750 mg, o aproximadamente 1000 mg del análogo de rifamicina (I) o (II) como se proporciona en la presente, por día o por dosis.

En ciertos aspectos, se administran a un individuo de aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 10000 mg/kg, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 5000 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, o de aproximadamente 0,125 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg, o de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de, o de aproximadamente 0,002 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,02 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de un análogo de la rifamicina (I) o (II) por día o por dosis.

En ciertos aspectos, se administran a un individuo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 750 mg o aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 1500 mg, o aproximadamente 2000 mg de vancomicina o un derivado de la misma, por día o por dosis.

En ciertos aspectos, se administran a un individuo de 0,0001 mg/kg a aproximadamente 10000 mg/kg, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 5000 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, o de aproximadamente 0,125 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg, o de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,002 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,02 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de vancomicina o un derivado de la misma por día o por dosis.

Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para obtener el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de las partículas puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, de aproximadamente 40 mesh. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metilhidroxibenzoatos y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la divulgación pueden formularse de tal manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea del análogo de la rifamicina y la vancomicina. Al hacer referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, cada ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme por toda la composición, de tal manera que ésta pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,001 a aproximadamente 5000 mg de cada ingrediente activo de la presente solicitud.

Los comprimidos o píldoras que contienen el análogo de rifamicina y vancomicina pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y otro externo, este último estando en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Para tales capas o recubrimientos entéricos pueden usarse una variedad de materiales, estos materiales incluyen una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos

con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse el análogo de rifamicina y la vancomicina y las composiciones que comprenden el análogo de rifamicina y la vancomicina de la presente solicitud para su administración por vía oral o inyectable incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, como se describe más arriba. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede conectarse a una carpa de máscaras faciales o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal a partir de dispositivos que administran la formulación de manera adecuada.

Las composiciones administradas a un paciente pueden tener la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estériles. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada combinándose con un portador acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones compuestas estará típicamente entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de los compuestos de la divulgación, es decir, los análogos de la rifamicina y la vancomicina, puede variar de acuerdo, por ejemplo, con el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de los compuestos de la divulgación en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores, como la dosis, las características químicas (por ejemplo, la hidrofobicidad) y la vía de administración. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo in vitro o de modelos animales.

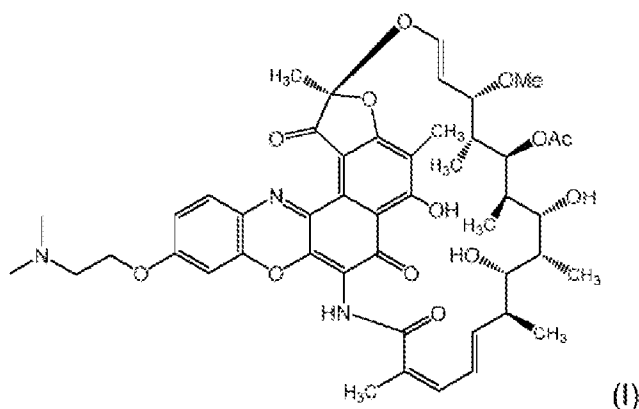
Kits

La presente solicitud también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento de infecciones bacterianas (por ejemplo, infecciones por *S. aureus*), que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de rifamicina y vancomicina. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más componentes de kits farmacéuticos convencionales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será evidente para los expertos en la técnica. En el kit también pueden incluirse instrucciones, ya sea como folletos o como etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

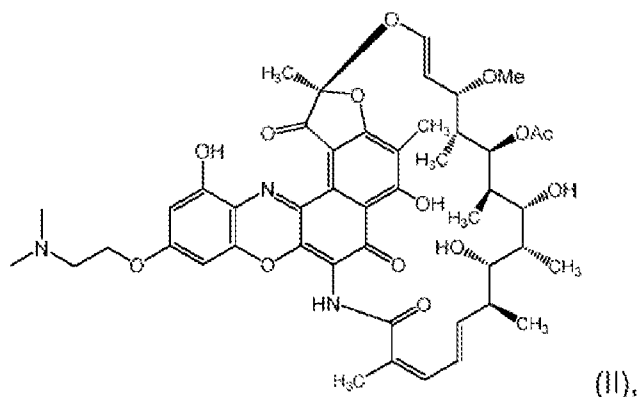
En una realización, un kit puede comprender el compuesto análogo de la rifamicina y la vancomicina en el mismo recipiente.

En otra realización, un kit puede comprender el compuesto análogo de la rifamicina y la vancomicina en recipientes separados.

En una realización, la presente divulgación proporciona un kit que comprende a) un primer recipiente que comprende un compuesto seleccionado entre



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

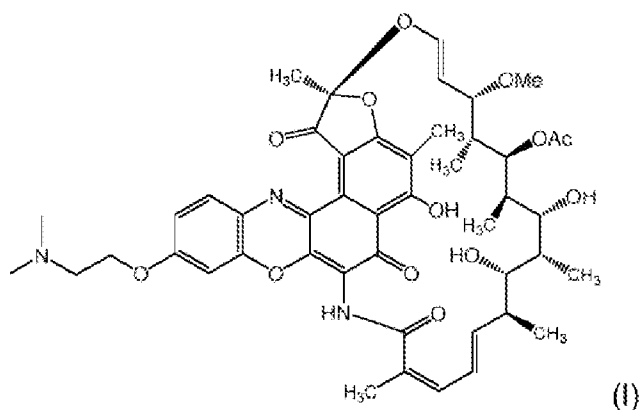
- b) un segundo recipiente que comprende vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
c) instrucciones para la administración del compuesto (I) o (II) y de la vancomicina.

Los dispositivos de suministro son importantes no sólo para administrar los compuestos de la divulgación, sino también para proporcionar un entorno adecuado para su almacenamiento. Esto incluye la protección frente a la contaminación microbiana y la degradación química. El dispositivo y la formulación deben ser compatibles para evitar una posible lixiviación o adsorción. El dispositivo de administración (o su envase) puede estar provisto opcionalmente de una etiqueta y/o de instrucciones de uso que indiquen cómo debe usarse la composición o composiciones.

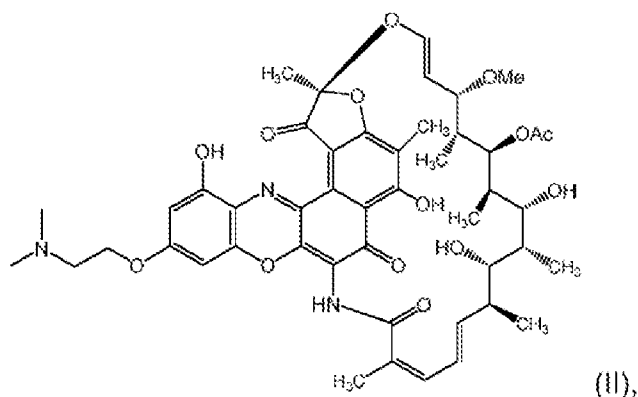
Métodos de uso

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o inhibir el crecimiento de una bacteria que comprende administrar una cantidad eficaz de:

- a) un compuesto seleccionado entre



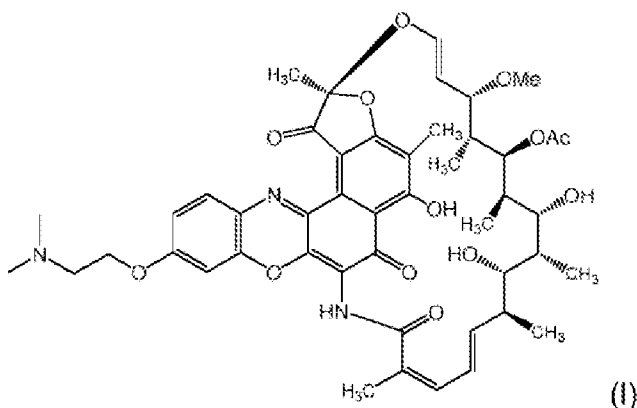
y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o inhibir el crecimiento de una bacteria que comprende administrar una cantidad eficaz de:

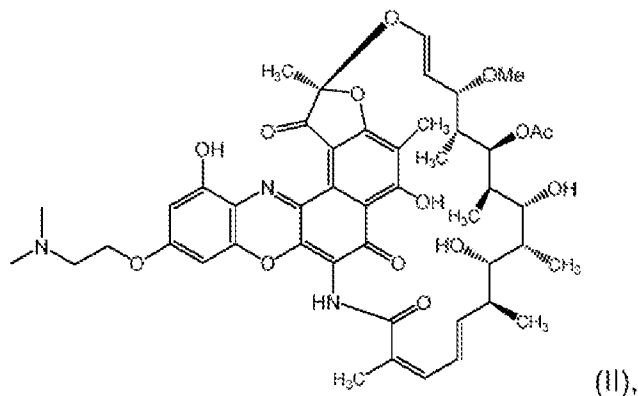
a)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o inhibir el crecimiento de una bacteria que comprende administrar una cantidad eficaz de:

a)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

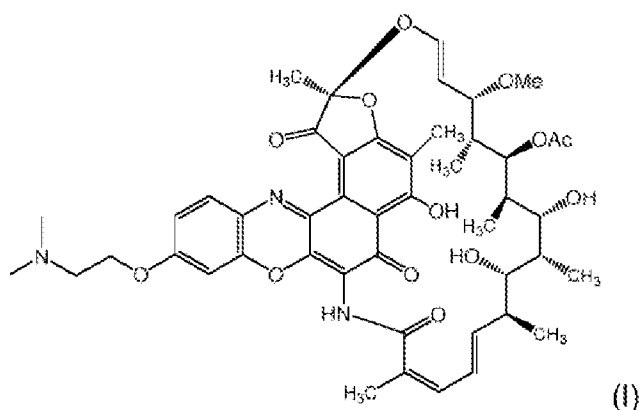
En una realización, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o inhibir el crecimiento de una bacteria que comprende administrar una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que la bacteria es una bacteria grampositiva.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o inhibir el crecimiento de una bacteria que comprende administrar una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la bacteria es una bacteria resistente a la penicilina, o una bacteria resistente a la meticilina.

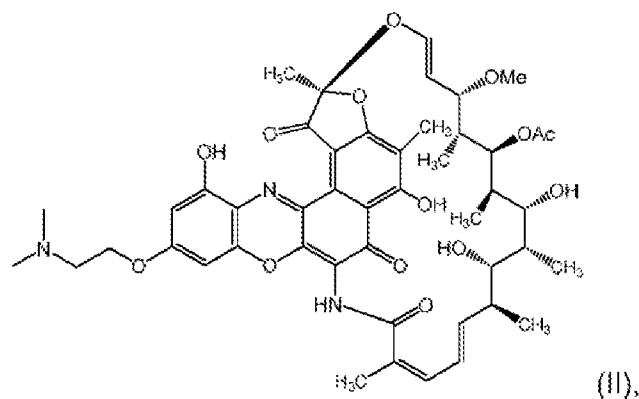
En una realización, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o inhibir el crecimiento de una bacteria que comprende administrar una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la bacteria es *Staphylococcus aureus*, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA).

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de:

a) un compuesto seleccionado entre



y

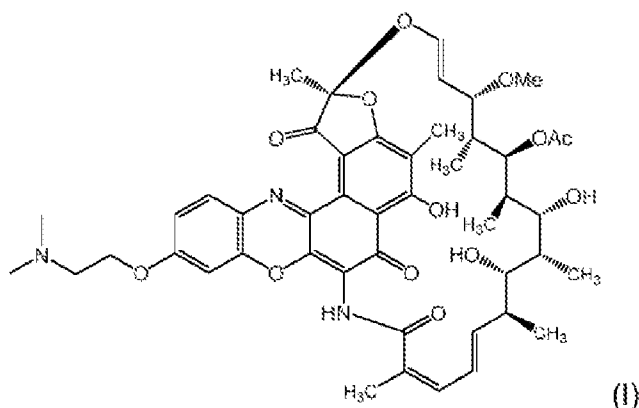


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de:

a)

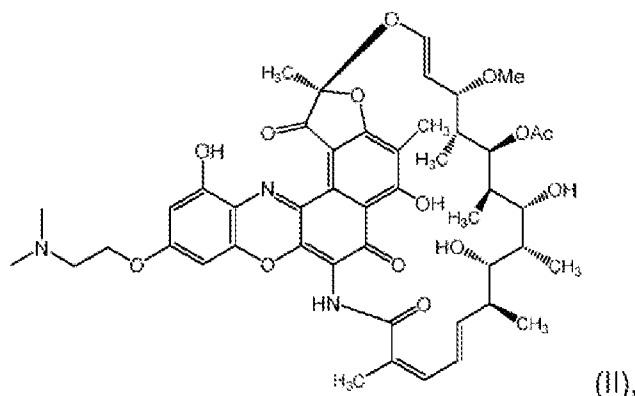


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de:

a)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la bacteria es una bacteria grampositiva.

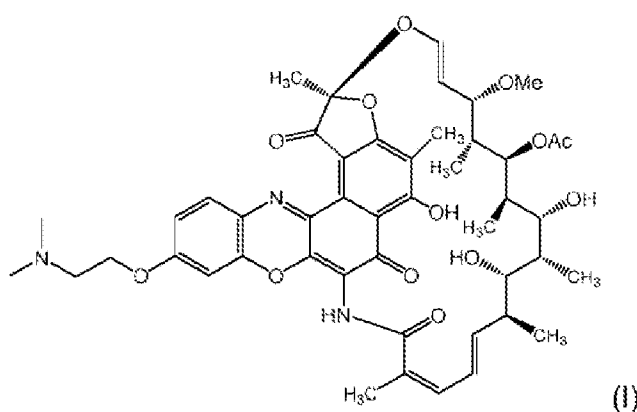
En una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la bacteria es una bacteria resistente a la penicilina, o una bacteria resistente a la meticilina.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en

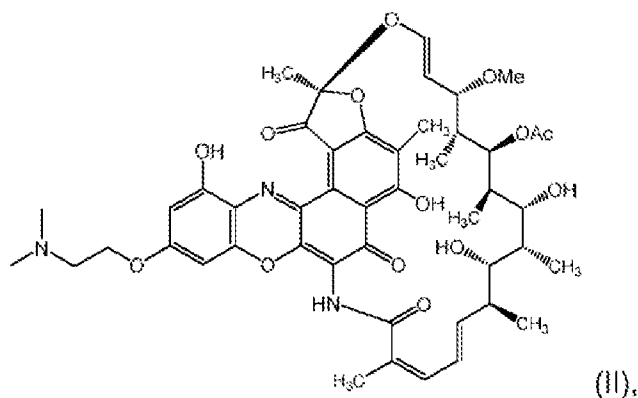
donde la bacteria es *Staphylococcus aureus*, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA).

En una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la infección bacteriana se selecciona entre celulitis, bacteriemia, dermonecrosis, infección de los párpados, infección ocular, conjuntivitis neonatal, osteomielitis, impétigo, forúnculos, síndrome de la piel escaldada, intoxicación alimentaria, neumonía, infección quirúrgica, infección del tracto urinario, infección por quemaduras, meningitis, endocarditis, septicemia, síndrome de choque tóxico, artritis séptica, mastitis, infección asociada a una articulación protésica, infección asociada a un catéter e infección asociada a un implante.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método de prevención o tratamiento de una enfermedad en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de a) un compuesto seleccionado entre



y



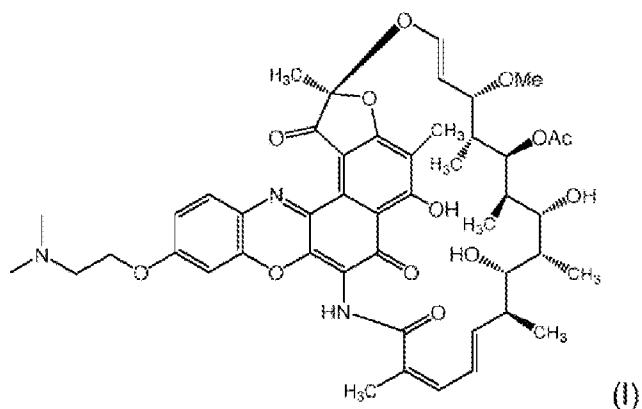
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

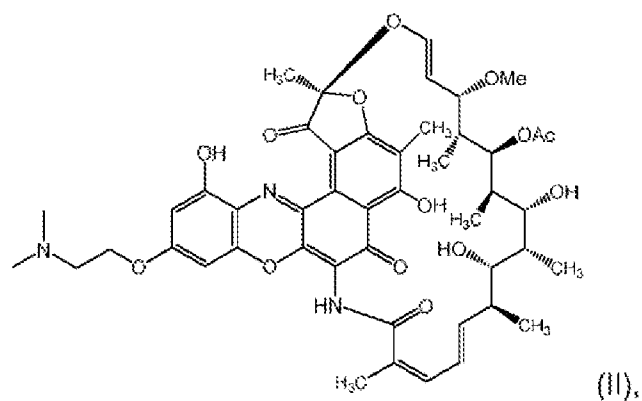
en donde la enfermedad se selecciona entre celulitis, bacteriemia, dermonecrosis, infección de los párpados, infección ocular, conjuntivitis neonatal, osteomielitis, impétigo, forúnculos, síndrome de la piel escaldada, intoxicación alimentaria, neumonía, infección quirúrgica, infección del tracto urinario, infección por quemaduras, meningitis, endocarditis, septicemia, síndrome de choque tóxico, artritis séptica, mastitis, infección asociada a una articulación protésica, infección asociada a un catéter e infección asociada a un implante.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la eficacia de la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida de la misma que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de:

a) un compuesto seleccionado entre



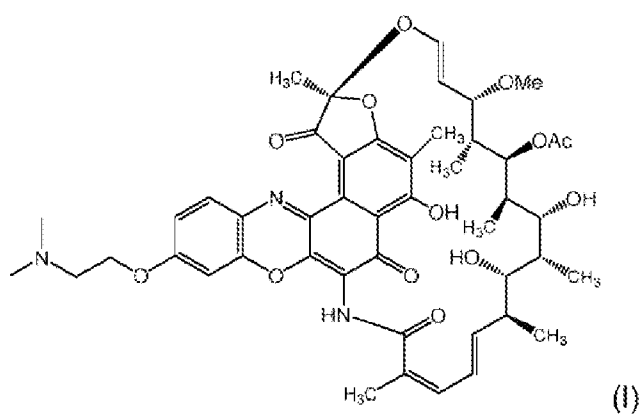
y



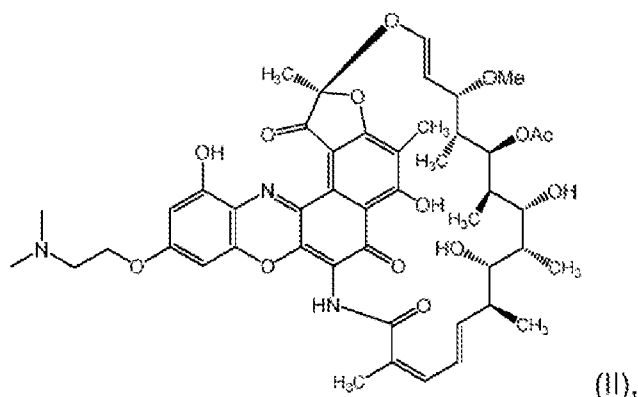
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con

b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la eficacia de un compuesto seleccionado entre



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz del compuesto (I) o (II) en combinación con vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto (I) o (II) y la vancomicina pueden administrarse por vía sistémica. El término "sistémico" como se usa en la presente incluye la administración parenteral, tópica, transdérmica, oral, por inhalación/pulmonar, rectal, nasal, bucal y sublingual. El término "parenteral" como se usa en la presente incluye la administración subcutánea, intradérmica, intravenosa, intramuscular, intracraneal e intraperitoneal.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente, los compuestos (es decir, el compuesto (I) o (II) y la vancomicina) se administran por vía oral, tópica, intranasal, intravenosa, intramuscular o subcutánea en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar infecciones bacterianas (por ejemplo, infecciones por *S. aureus*).

En una realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, uno o ambos compuestos se administran por vía oral.

En otra realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, uno o ambos compuestos se administran por vía parenteral, es decir, intravenosa, intramuscular o subcutánea.

En otra realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, uno o ambos compuestos se administran por vía tópica.

En otra realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, uno o ambos compuestos se administran por vía intranasal.

En una realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el sujeto es un mamífero. En una realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el sujeto es humano.

En una realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el método comprende administrar un tercer agente terapéutico. En una realización, el tercer agente terapéutico es un tercer antibiótico. En una realización, el tercer antibiótico es eficaz contra *Staphylococcus aureus*.

En una realización, el tercer antibiótico se selecciona entre un aminoglucósido, un betalactámico, un macrólido, un péptido cíclico, una tetraciclina, una fluoroquinolona, una fluoroquinolona y una oxazolidinona.

En una realización, el tercer antibiótico se selecciona entre clindamicina, novobiocina, retapamulina, daptomicina, sitafloxacina, teicoplanina, triclosán, naftiridona, radezolid, doxorubicina, ampicilina, imipenem, doripenem, gemcitabina, dalbavancina y azitromicina.

En una realización de cualquiera de los métodos anteriores, el método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un análogo de rifamicina y vancomicina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una forma de dosificación farmacéutica que comprende un análogo de rifamicina y vancomicina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente divulgación.

En una realización, la composición o la forma de dosificación se administra al sujeto por vía oral, tópica, intranasal, intravenosa, intramuscular o subcutánea.

En una realización de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en una única forma de dosificación. Esta forma de dosificación puede ser una forma de dosificación sólida o líquida y comprender ambos ingredientes activos.

En otra realización de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en formas de dosificación separadas.

Las formas de dosificación separadas pueden ser formas de dosificación sólidas, formas de dosificación líquidas o una forma de dosificación líquida y otra sólida.

En una realización, la forma de dosificación que comprende el análogo de rifamicina (I) o (II) es una forma de dosificación para administración oral, y la forma de dosificación que comprende vancomicina es una forma de dosificación para administración intravenosa o subcutánea.

En una realización, la forma de dosificación que comprende el análogo de rifamicina (I) o (II) es una forma de dosificación para administración oral, y la forma de dosificación que comprende vancomicina es una forma de dosificación para administración intravenosa.

En otra realización, ambas formas de dosificación son para administración intravenosa o subcutánea.

En otra realización más, ambas formas de dosificación son para administración oral.

Las formas de dosificación separadas pueden administrarse simultáneamente. En algunas realizaciones, las formas de dosificación separadas pueden administrarse simultáneamente en el mismo día, o con una diferencia de 30 minutos entre ellas, o con una diferencia de 1 hora entre ellas.

Las formas de dosificación separadas pueden administrarse en momentos diferentes. Cuando las formas de dosificación separadas se administran en momentos diferentes, pueden administrarse el mismo día o en días separados, por ejemplo, días consecutivos o no consecutivos. En algunas realizaciones, las formas de dosificación separadas pueden administrarse en momentos separados del mismo día. En algunas realizaciones, las formas de dosificación separadas pueden administrarse con por lo menos 1 día de diferencia, o por lo menos 2 días de diferencia, o por lo menos 3 días de diferencia, o por lo menos 4 días de diferencia.

En una realización de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran el mismo día. En otra realización de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran el mismo día en formas de dosificación separadas.

En otra realización de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran simultáneamente. En otra realización de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran simultáneamente en formas de dosificación separadas.

En otra realización de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, no se administran el mismo día.

En otra realización de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en días consecutivos.

En otra realización de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en días separados, no consecutivos.

En otra realización de cualquiera de los métodos anteriores, la vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra dos veces al día.

En otra realización de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día.

En ciertos aspectos de cualquiera de los métodos anteriores, se administran a un individuo de aproximadamente 0,000001 mg a aproximadamente 10000 mg, de aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 75 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 750 mg, o aproximadamente 1000 mg del análogo de rifamicina (I) o (II) como se proporciona en la presente, por día o por dosis.

En ciertos aspectos de cualquiera de los métodos anteriores, se administran a un individuo de aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 10000 mg/kg, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 5000 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, o de aproximadamente 0,125 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg, o de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,002 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,02 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de un análogo de la rifamicina (I) o (II) por día o por dosis.

En ciertos aspectos de cualquiera de los métodos anteriores, se administran a un individuo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 750 mg o aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 1500 mg, o aproximadamente 2000 mg de vancomicina o un derivado de la misma como se define en las reivindicaciones, por día o por dosis.

En ciertos aspectos de cualquiera de los métodos anteriores, se administran a un individuo de 0,0001 mg/kg a aproximadamente 10000 mg/kg, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 5000 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, o de aproximadamente 0,125 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg, o de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,002 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,02 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de vancomicina o un derivado de la misma, como se define en las reivindicaciones, por día o por dosis.

EJEMPLOS

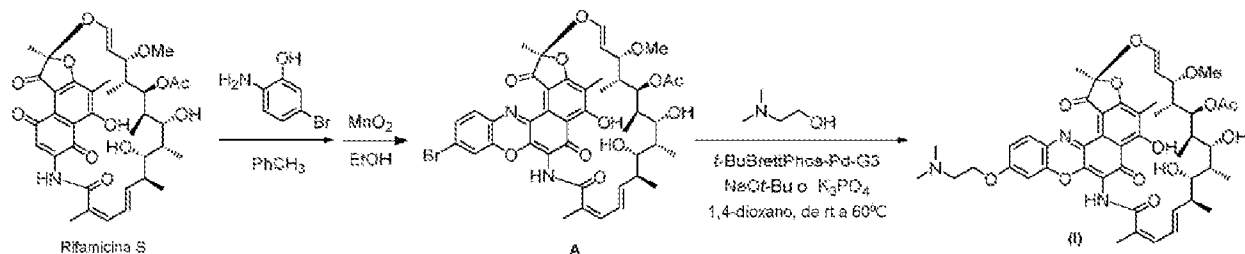
Los siguientes ejemplos ilustran aspectos específicos de la presente descripción. Los ejemplos no deben interpretarse como limitativos, ya que simplemente proporcionan una comprensión y puesta en práctica específicos de las realizaciones y sus varios aspectos.

Como se usan en la presente, los símbolos y convenciones usados en los procesos y Ejemplos de la presente son coherentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry, a menos que se especifique lo contrario. Sólo los compuestos reivindicados actualmente forman parte de la presente invención. Los demás compuestos se usan únicamente como ejemplos de referencia.

Ejemplo 1: Síntesis del análogo de rifamicina (I)

El análogo de rifamicina (I) se sintetizó a partir de rifamicina S como se muestra en el Esquema 1, a continuación, y como se describe más adelante.

Esquema 1

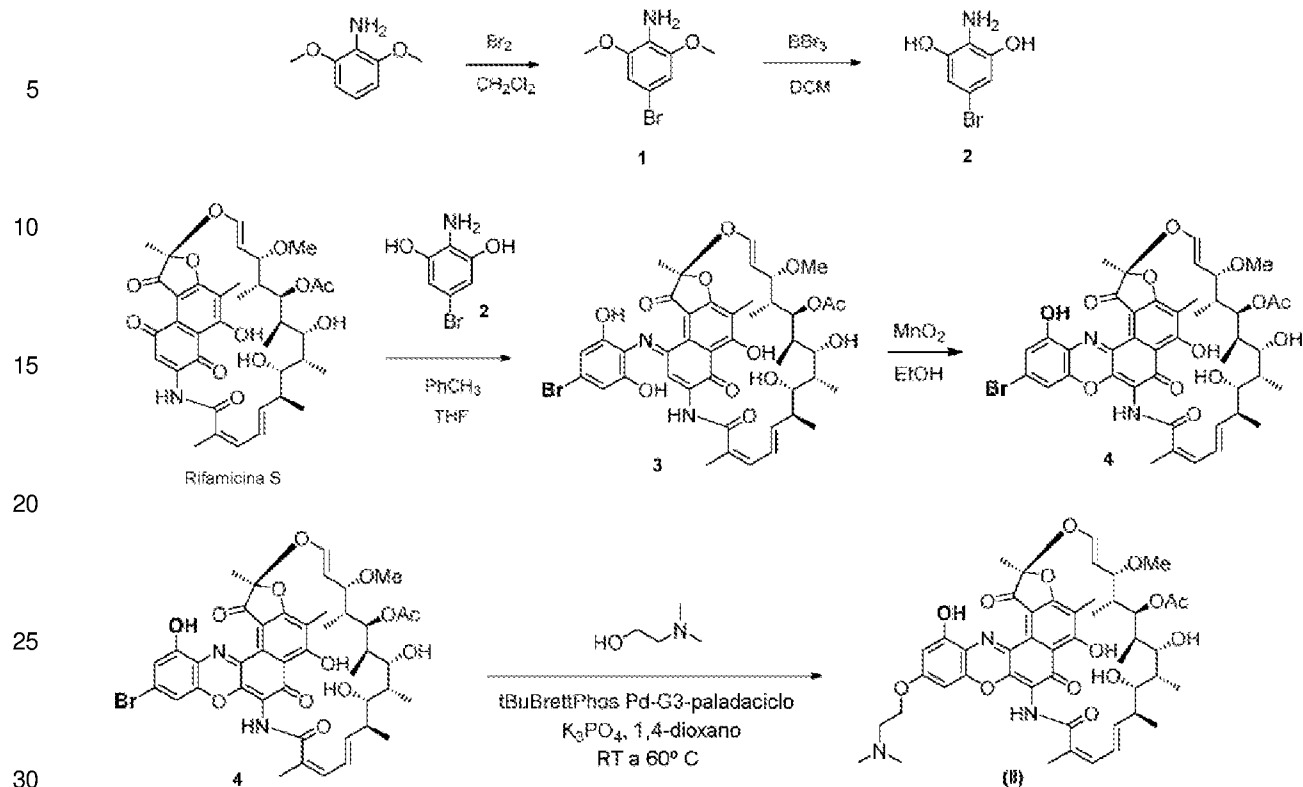


Síntesis del producto intermedio A. A una solución en agitación bajo argón de rifamicina S (2,0 g, 2,87 mmol) en 80 ml de tolueno a temperatura ambiente se le añadió 2-amino-5-bromofenol (0,54 g, 2,87 mmol). La solución se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de la reacción se evaporó hasta la sequedad y el residuo oscuro se disolvió en 20 ml de etanol y a la solución de etanol se le añadieron 300 mg de óxido de manganeso (MnO_2) en una porción. La mezcla lenta se agitó bajo argón durante 15 h a temperatura ambiente. Después de filtrar los materiales insolubles con una almohadilla de Celite, el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo oscuro se purificó en una columna HP de gel de sílice Gold RediSep de 120 g mediante ISCO (elución gradiente: 5→95% de EA en hexanos). Las fracciones puras se evaporaron y se secaron al vacío dando el Producto Intermedio A del título como un sólido rojizo oscuro (1,6 g, 65%). MS (ESI, pos.): calculada para $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{BrN}_2\text{O}_{13}$, 862.23; encontrado 863.1 y 865.1 ($\text{M}+\text{H}$), 885.1 and 888.0 ($\text{M}+\text{Na}$). ^1H NMR (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9.49 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.92 (ddd, $J=3.6, 2.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 6.06-6.05 (m, 1H), 5.84 (dt, $J=2.6, 1.4$ Hz, 2H), 5.25-5.23 (m, 2H), 4.80 (dt, $J=2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.23 (td, $J=2.4, 1.0$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 3.10-3.09 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 4H), 1.96 (s, 4H), 1.81 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (dq, $J=2.8, 0.9$ Hz, 1H), 1.48 (t, $J=1.4$ Hz, 1H), 0.90 (dt, $J=2.1, 1.1$ Hz, 2H), 0.84 (d, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.69 (dd, $J=2.2, 1.2$ Hz, 5H).

Síntesis del análogo de rifamicina (I). Usando un método similar al informado por Buchwald S. L. et al. (*Org. Lett.* 2018, 20, 1580), se empleó un acoplamiento C-O catalizado por paladio de alcoholes primarios con el Producto Intermedio A para el de análogo de rifamicina (I) del título. A un tubo de ensayo secado al horno con tapón de rosca de 2 dram, equipado con una barra de agitación y sellado con un tapón de rosca se le cargó el Producto Intermedio A (40 mg, 0,0463 mmol, 1,00 eq.), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (42 mg, 0,462 mmol, 10 eq.), $t\text{BuBrettPhos}$ Pd G3-paladaciclo (11,8 mg, 30 mol %), y NaOt-Bu (5 mg, 0,051 mmol, 1,1 eq.). El tubo de reacción se volvió a tapar con un tabique y se perforó con una aguja conectada para evacuar y se rellenó con argón (este proceso se repitió dos veces) seguido de la adición de 1,4-dioxano (2,0 ml) mediante jeringuilla. La reacción se calentó a $55^\circ\text{C} \pm 5$ en un baño de aceite bajo presión de argón durante 15 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de filtrar a través de una almohadilla de Celite® y enjuagar con EtOAc . El material bruto se concentró al vacío y se purificó en una columna C18 Aq Gold de 15,5 g (elución en gradiente: 10-95% de MeCN en agua, 0,05% de ácido acético en ambos). Las fracciones del producto se combinaron, se congelaron en hielo seco y se liofilizaron dando el análogo de rifamicina (I) del título como un sólido rojizo oscuro (12,5 mg, 32%). MS: calculada para $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{13}$, 871.39; encontrado 872.3 ($\text{M}+\text{H}$), 870.2 ($\text{M}-\text{H}$). ^1H NMR (300 MHz; DMSO-d_6): δ 9.40 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.83 (dt, $J=2.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J=5.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J=2.3, 1.5$ Hz, 2H), 5.24 (dt, $J=1.4, 0.7$ Hz, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.24 (d, $J=29.9$ Hz, 3H), 3.80 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J=0.5$ Hz, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.78 (t, $J=0.9$ Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.22 (d, $J=3.7$ Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.96 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.68 (s, 2H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.69 (t, $J=1.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 2: Síntesis del análogo de rifamicina (II)

El análogo de rifamicina (II) se preparó como se muestra en el Esquema 2, a continuación, y se describe más adelante.



Síntesis del compuesto 1. A una solución agitada de 2,6-dimetoxianilina (9,0 g, 58,7 mmol, 1,0 eq) en 350 ml de DCM anhidro se le añadió gota a gota durante 30 min una solución de Br₂ en 50 ml de DCM anhidro a 4° C. A la lechada se le añadieron 200 ml adicionales para conseguir una solución semihomogénea. La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de color marrón oscuro se enfrió a 4° C y se basificó mediante la adición de solución de NaOH 1,0 M (aprox. 100 ml) hasta pH=10-11. La mezcla se diluyó con 200 ml de DCM a 4° C. La mezcla se diluyó con 200 ml de DCM y se separan las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (200 ml en total). Las capas combinadas de DCM se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la concentración al vacío, se obtuvo el producto bruto como un sólido ligeramente rojizo. El residuo se disolvió en DCM (8 ml) y se cargó en una columna HP Gold RediSep de gel de sílice de 220 g y se purificó mediante ISCO (elución en gradiente: 5-95% de EA en hexanos), se combinaron las fracciones puras y el solvente se evaporó al vacío. El sólido se trituró con DCM y hexanos y se filtró. El sólido se secó al vacío dando el compuesto del título 1 como sólido blanquecino (9,4 g, 70%). MS (ESI, pos.): calculada para C₈H₁₀BrNO₂, 230.99; encontrado 231.9 y 234.0 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃) δ 6.66 (s, 2H), 3.84 (s, 6H).

Síntesis del compuesto 2. Se disolvió el compuesto 1 (2,2 g, 9,47 mmol, 1,0 eq) en 10 ml de DCM anhidro y se añadió una solución de BBr₃ gota a gota durante 10 min (10 ml, solución 1,0 M en DCM) a 4° C. La reacción fue exotérmica y produjo un precipitado. Se añadió una cantidad adicional de BBr₃ (9 ml, 94,7 mmol, 10 eq) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión rojiza se comprobó por LC/MS para confirmar el producto deseado. La mezcla de la reacción se transfirió a un matraz de 250 ml y se enfrió a 4° C. La mezcla se inactivó cuidadosamente con agua y después se trató con solución acuosa saturada de NaHCO₃ para dar un pH=7-8. La mezcla se extrajo con DCM y se mezcló con agua. La mezcla se extrajo con DCM y la capa acuosa se enfrió a 4 °C para proporcionar un precipitado marrón oscuro. La mezcla se filtró y el sólido marrón se disolvió en 10 ml de metanol y se secó sobre Na₂SO₄ para proporcionar el producto deseado 2 (1,9 g, 100%). MS (ESI, pos.): calculada para C₆H₆BrNO₂, 202.96; encontrado 204.0 y 206.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; CD₃OD) δ 6.45 (s, 2H), 4.87 (s, 2H).

Síntesis del compuesto 4. A una solución agitada del compuesto 2 (0,146 g, 0,72 mmol) en una mezcla de tolueno (20 ml) y THF (20 ml) a temperatura ambiente se añadió rifamicina S (0,5 g, 0,72 mmol). La solución se agitó durante 3 días a temperatura ambiente para proporcionar el producto 3 deseado. Los solventes se eliminaron al vacío, el residuo oscuro se disolvió en 10 ml de etanol seguido de 100 mg de dióxido de manganeso (MnO₂). La mezcla lenta se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después de la filtración de los materiales insolubles con una almohadilla de Celite, el filtrado se evaporó al vacío. El residuo oscuro se purificó en una columna Gold RediSep de gel de sílice HP de 120 g mediante ISCO (elución gradiente: 5-95% de EA en hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título 4 como un sólido rojizo oscuro (270 mg, 43%). MS (ESI, pos.):

calculada para $C_{43}H_{47}BrN_2O_{13}$, 878.23; encontrado 879.2 y 880.2 (M+H), 878.1 and 879.1 (M-1). 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6) δ 10.22 (br. s., 1H), 9.52 (br. s., 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 6.04 (br. s., 1H), 5.83 (br. s., 2H), 5.21 (d, J=6.35 Hz, 2H), 4.89 (t, J=10.50 Hz, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 3.15 (br. s., 2H), 3.02 (br. s., 4H), 2.80 (t, J=8.55 Hz, 1H), 2.21 (br. s., 3H), 2.08 (br. s., 1H), 1.96 (s, 4H), 1.99 (s, 4H), 1.78 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 3H), 1.60 (br. s., 1H), 1.47 (br. s., 1H), 0.84 (d, J=6.84 Hz, 6H), 0.69 (br. s., 6H).

Síntesis del Análogo de Rifamicina (II). En un vial de 8 ml con tapón de rosca secado en horno, equipado con una barra de agitación se cargó el compuesto 4 (60 mg, 0,069 mmol, 1,00 eq), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (61 mg, 0.69 mmol, 10 eq), t-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (31 mg, 0,0345 mmol, 0,5 eq), y K_3PO_4 (30 mg, 0,141 mmol, 2,0 eq.). El vial de reacción se tapó con un tabique de goma. El tabique se perforó con una aguja conectada para evacuar y se relleno con argón (este proceso se repitió dos veces) seguido de la adición de 1,4-dioxano (1,5 ml). La reacción se calentó a 60° C bajo presión de argón durante 15 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se enjuagó con MeOH. El material bruto se concentró al vacío y se purificó en una columna C18 Aq de 50 g (elución en gradiente: 10-95% de MeCN en agua, 0,05% de ácido acético en ambos). Las fracciones del producto se combinaron y liofilizaron dando el análogo de rifamicina del título (II) como un sólido rojizo oscuro (21 mg, 35%). MS (ESI, pos.): calculada para $C_{47}H_{57}N_3O_{14}$, 887.38; encontrado 888.3 (M+H). 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6) δ 10.12 (br. s., 1H), 9.39 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.70 (br. s., 1H), 6.03 (br. s., 1H), 5.77 (d, J=15.14 Hz, 1H), 5.21 (br. s., 1H), 4.83-4.90 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.08 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 3.29 (s, 1H), 3.16 (br. s., 1H), 3.03 (br. s., 3H), 2.87 (br. s., 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.62-2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.19 (br. s., 3H), 1.93-2.11 (m, 7H), 1.91 (s, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.69 (br. s., 3H), 1.53-1.65 (m, 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.32-1.45 (m, 1H), 0.76-0.94 (m, 6H), 0.68 (br. s., 5H).

Ejemplo 3: Modelo de ratón de infección diseminada avanzada por *S. aureus* IV

Para probar la eficacia de los análogos de rifamicina (I) y (II) de acuerdo con la divulgación en terapia combinada con vancomicina in vivo, se usó un modelo de infección diseminada intravenosa de 4 días. Se cultivó durante la noche *S. aureus* MSRA cepa NRS384 o N315, según se indique, en caldo de soja triptica (TSB) y se subcultivó hasta la mitad de la fase logarítmica. A continuación, las bacterias se lavaron dos veces con PBS y se volvieron a suspender en PBS a una concentración de $1,5 \times 10^8$ cfu/ml de NRS384 o $6,0 \times 10^8$ de N315. A continuación, se infectaron ratones Balb/c de seis semanas de edad por vía intravenosa a través de la vena de la cola con 100 μ l de la suspensión bacteriana, para una dosis infecciosa final de $1,5 \times 10^7$ cfu/ratón NRS384 o $6,0 \times 10^7$ N315. De uno a tres días después de la infección, los ratones indicados se trataron con 110 mg/kg de vancomicina por vía subcutánea dos veces al día donde se indicaba. Los análogos de rifamicina (I) o (II) se administraron por vía subcutánea a la dosis indicada dos días después de la infección. Durante toda la infección se monitorizó la pérdida de peso y la puntuación del acondicionamiento corporal de los ratones. A los cuatro días de la infección, se sacrificaron los ratones y se cuantificó la carga renal de *S. aureus* mediante homogeneización tisular seguido de recuento de unidades formadoras de colonias mediante dilución en serie en PBS y cultivo en placas de agar tripticosa de soja. Los puntos de datos representan la carga renal de cada uno de los ratones analizados.

Ejemplo 3A: Carga renal mediana de *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con rifampicina en combinación con vancomicina

En este experimento, se trató a ratones infectados con *S. aureus* MSRA cepa NRS384 con vancomicina sola (control) o vancomicina en combinación con de 0,002 mg/kg a 25 mg/kg de rifampicina, un control análogo de rifamicina disponible comercialmente.

Como se muestra en la Figura 1 y la Tabla 1, la infección intravenosa con *S. aureus* MRSA cepa NRS384 da como resultado una alta carga bacteriana en los riñones. El tratamiento con vancomicina por sí solo sólo produce una reducción de ~2-3 log en la carga renal de *S. aureus*. El tratamiento combinado de rifampicina con vancomicina reduce aún más la carga renal a dosis más altas de rifampicina, como se muestra a continuación.

Tabla 1: Carga renal mediana de *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con rifampicina en combinación con vancomicina

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tratamiento con Vancomicina	cfu mediana/par de riñones	Desviación estándar
Control no infectado		–	2.50E+02	0.00E+00
Control infectado		–	4.25E+08	1.25E+08
Control de Vancomicina	110 mg/kg dos veces al día	+	1.30E+06	1.43E+06
Rifampicina	25	+	2.50E+02	0.00E+00
	0.25	+	2.50E+02	8.94E+05
	0.05	+	2.75E+06	3.10E+06
	0.01	+	3.00E+06	1.95E+06

(continuación)

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tratamiento con Vancomicina	cfu mediana/par de riñones	Desviación estándar
	0.002	+	3.38E+06	2.46E+06
No hubo mortalidad en el estudio			Límite de detección = 250	

La rifampicina fue eficaz en combinación con vancomicina a 25 y 0,25 mg/kg, pero la eficacia se redujo a dosis inferiores.

Ejemplo 3B: Carga renal mediana de *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con análogos de rifamicina (I) o (II) en combinación con vancomicina.

En este experimento, se trató a ratones infectados con *S. aureus* MSRA cepa NRS384 con vancomicina sola (control) o vancomicina en combinación con 0,01-0,25 mg/kg de análogo de rifamicina (I) o 0,01-0,25 mg/kg de análogo de rifamicina (II).

Como se muestra en la Figura 2 y en la Tabla 2, la infección intravenosa con *S. aureus* MRSA cepa NRS384 da como resultado una elevada carga bacteriana en los riñones. El tratamiento con vancomicina sola sólo produjo una reducción de ~2-3 log en la carga renal de *S. aureus*. El tratamiento combinado de los análogos de rifamicina (I) y (II) con vancomicina redujo aún más la carga renal.

Tabla 2: Carga renal mediana de *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con análogos de rifamicina (I) y (II) en combinación con vancomicina

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tratamiento con Vancomicina	cfu mediana/par de riñones	Desviación estándar
Control no infectado		–	2.50E+02	0.00E+00
Control infectado		–	8.88E+08	5.14E+08
Control de Vancomicina	110 mg/kg dos veces al día	+	3.50E+06	2.55E+06
Análogo de Rifampicina (II)	0.25	+	3.38E+05	2.51E+05
	0.05	+	2.50E+02	2.24E+02
	0.01	+	2.50E+02	1.33E+05
Análogo de Rifampicina (I)	0.25	+	2.50E+02	0.00E+00
	0.05	+	5.75E+03	3.86E+05
	0.01	+	5.88E+04	2.05E+04
No hubo mortalidad en el estudio			Límite de detección = 250	

Los análogos de rifamicina (I) y (II) en combinación con vancomicina son eficaces para reducir la carga renal de *S. aureus* a dosis más bajas que la rifampicina en combinación con vancomicina (Ejemplo 3A). Por ejemplo, el análogo de rifamicina (II) redujo la carga renal de *S. aureus* por debajo del límite de detección incluso a la dosis más baja probada de 0,01 mg/kg.

Ejemplo 3C: Carga renal mediana de *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con rifampicina o análogo de rifamicina (II) con o sin combinación con vancomicina

En este experimento, se trató a ratones infectados con *S. aureus* MSRA cepa NRS384 con 25 mg/kg de rifampicina (control) o 0,002-0,25 mg/kg de análogo de rifamicina (II) solo o en combinación con vancomicina, con vancomicina sola como control.

Como se muestra en la Figura 3 y en la Tabla 3, la infección intravenosa con *S. aureus* MRSA cepa NRS384 da como resultado una elevada carga bacteriana en los riñones. El tratamiento con vancomicina sola sólo produjo una reducción de ~2-3 log en la carga renal de *S. aureus*. La rifampicina redujo la carga renal a 25 mg/kg cuando se combinó con vancomicina, pero fue ineficaz como monoterapia. El análogo de rifamicina (II) redujo la carga renal de *S. aureus* en 3 logs a 0,25 mg/kg cuando se administró como monoterapia.

Tabla 3: Carga renal mediana de *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con rifamicina o análogo de rifamicina (II) con o sin combinación con vancomicina

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tratamiento con Vancomicina	cfu mediana/par de riñones	Desviación estándar
Control no infectado		–	2.50E+02	0.00E+00

(continuación)

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tratamiento con Vancomicina	cfu mediana/par de riñones	Desviación estándar
Control infectado		–	3.88E+07	1.10E+08
Rifampicina	25*	–	7.07E+08	3.83E+08
Análogo de Rifampicina (II)	0.25		2.13E+04	1.50E+05
	0.05*	–	1.52E+08	4.91E+07
	0.01	–	5.13E+06	4.13E+08
	0.002	–	2.75E+07	1.27E+08
Control de Vancomicina	110 mg/kg dos veces al día	+	1.13E+06	7.88E+05
Rifampicina	25	+	2.50E+02	0.00E+00
Análogo de Rifampicina (II)	0.25	+	3.75E+02	1.96E+05
	0.05	+	2.50E+02	1.68E+02
	0.01	+	2.50E+02	5.59E+01
	0.002	+	2.50E+02	2.34E+05
*Mortalidad en 1/5 ratones			Límite de detección = 250	

Como se muestra en la Tabla 3 y en la Figura 3, el análogo de rifamicina (II) es altamente eficaz a dosis bajas, incluyendo 0,05 y 0,002 mg/kg, reduciendo la carga bacteriana por debajo del límite de detección cuando se administra en combinación con vancomicina. El análogo de rifamicina (II) en combinación con vancomicina es más eficaz en la reducción de la carga bacteriana que cualquiera de las dos monoterapias, es decir, que el análogo de rifamicina (II) solo o la vancomicina sola.

Como se muestra en la Tabla 3 y en la Figura 3, la eficacia del análogo de la rifamicina (II) se ve reforzada por su uso en combinación con la vancomicina. La eficacia de la vancomicina se ve reforzada por su uso en combinación con el análogo de rifamicina (II).

Ejemplo 3D: Mediana de la carga renal de *S. aureus* N315 en ratones tratados con análogos de rifampicina o rifamicina (I) o (II) en combinación con vancomicina.

En este experimento, se trató a ratones infectados con *S. aureus* MSRA cepa N315 con 25 mg/kg de rifampicina (control), o 0,01-0,75 mg/kg de análogo de rifamicina (I), o 0,002-0,25 mg/kg de análogo de rifamicina (II) en combinación con vancomicina, con vancomicina sola como control.

Como se muestra en la Figura 4 y en la Tabla 4, la infección intravenosa con *S. aureus* MRSA cepa N315 produce una elevada carga bacteriana en los riñones. El tratamiento con vancomicina sola produjo una reducción de ~4 log en la carga renal de *S. aureus*. El tratamiento combinado de 25 mg/kg de rifampicina o 0,01-0,75 mg/kg de análogo de rifamicina (I) o 0,002-0,25 mg/kg de análogo de rifamicina (II) con vancomicina redujo aún más la carga renal hasta situarla en o cerca del límite de detección del experimento.

Tabla 4: Carga renal mediana de *S. aureus* N315 en ratones tratados con rifamicina o análogos de rifamicina (I) o (II) en combinación con vancomicina

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tratamiento con Vancomicina	cfu mediana/par de riñones	Desviación estándar
Control no infectado		–	250	no calculado
Control infectado		–	7.50E+07	1.15E+08
Control de Vancomicina	110 mg/kg dos veces al día	+	3.88E+04	1.71E+05
Rifampicina	25	+	2.50E+02	0.00E+00
Análogo de Rifampicina (II)	0.25	+	2.50E+02	1.12E+02
	0.05	+	6.25E+02	2.27E+04
	0.01	+	2.50E+02	1.34E+05
	0.002	+	2.50E+02	1.68E+05
Análogo de Rifampicina (I)	0.75	+	2.50E+02	5.59E+01
	0.25	+	2.50E+02	1.68E+02
	0.05	+	2.50E+02	1.12E+02
	0.01	+	2.50E+02	2.80E+02
No hubo mortalidad en el estudio			Límite de detección = 250	

El análogo de rifamicina (I) fue eficaz en combinación con vancomicina para reducir la carga bacteriana por debajo del límite de detección a una dosis de 0,01 mg/kg. El análogo de rifamicina (II) fue eficaz en combinación con vancomicina para reducir la carga bacteriana por debajo del límite de detección a una dosis de 0,002 mg/kg.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

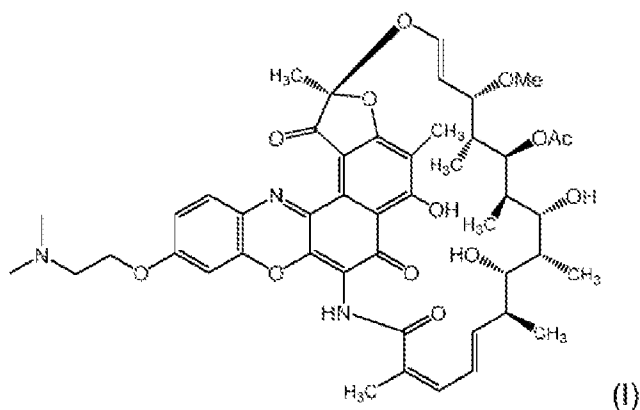
55

60

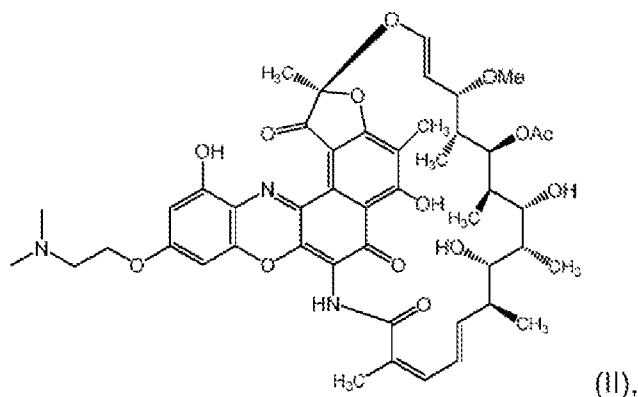
65

REIVINDICACIONES

1. El compuesto (a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto (a) se selecciona entre



y

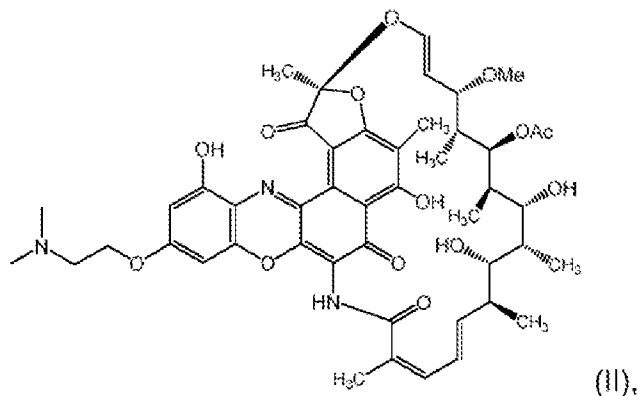
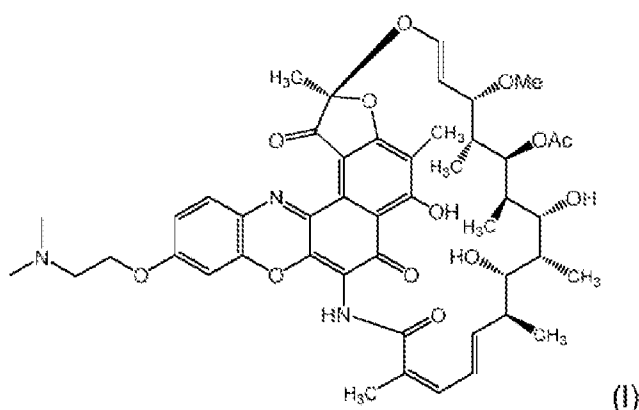


en combinación con vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para prevenir o inhibir el crecimiento de una bacteria.

2. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en donde la bacteria es una bacteria grampositiva; y/o

en donde la bacteria es una bacteria resistente a la penicilina, o una bacteria resistente a la meticilina; y/o
 en donde la bacteria es *Staphylococcus aureus*; preferiblemente
 en donde la bacteria se selecciona entre *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA); más preferiblemente en donde la bacteria es *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA).

3. El compuesto (a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto (a) se selecciona entre



en combinación con vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto.

4. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto (a) es el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o en donde el compuesto (a) es el compuesto (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en donde la infección bacteriana está provocada por una bacteria grampositiva; y/o

en donde la infección bacteriana está provocada por una bacteria resistente a la penicilina o una bacteria resistente a la meticilina; y/o

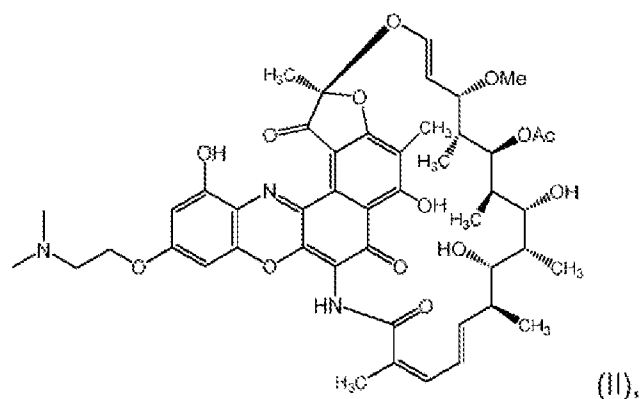
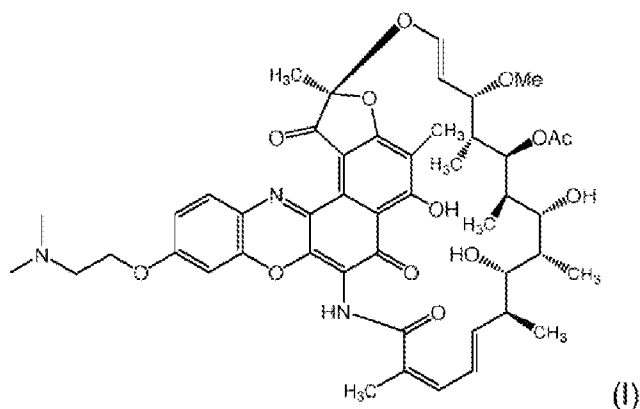
en donde la infección bacteriana está provocada por *Staphylococcus aureus*; preferiblemente

en donde la infección bacteriana está provocada por una bacteria seleccionada entre *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA); más preferiblemente

en donde la infección bacteriana está provocada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA); y/o

en donde la infección bacteriana se selecciona entre celulitis, bacteriemia, dermonecrosis, infección de los párpados, infección ocular, conjuntivitis neonatal, osteomielitis, impétigo, forúnculos, síndrome de la piel escaldada, intoxicación alimentaria, neumonía, infección quirúrgica, infección del tracto urinario, infección por quemaduras, meningitis, endocarditis, septicemia, síndrome de choque tóxico, artritis séptica, mastitis, infección asociada a una prótesis articular, infección asociada a un catéter e infección asociada a un implante.

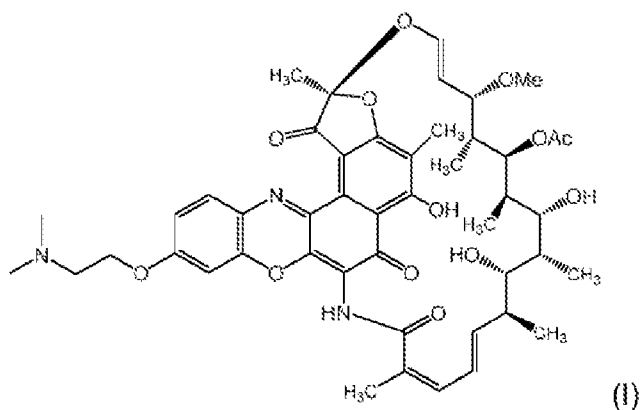
6. El compuesto (a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto (a) se selecciona entre

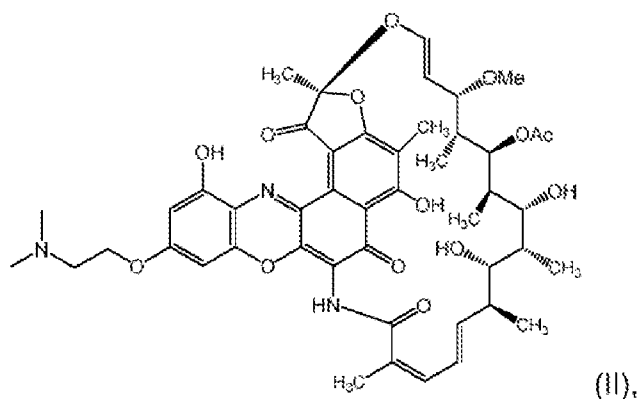


en combinación con vancomicina o un éster, amida, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto,

en donde la enfermedad se selecciona entre celulitis, bacteriemia, dermonecrosis, infección de los párpados, infección ocular, conjuntivitis neonatal, osteomielitis, impétigo, forúnculos, síndrome de la piel escaldada, intoxicación alimentaria, neumonía, infección quirúrgica, infección de las vías urinarias, infección por quemaduras, meningitis, endocarditis, septicemia, síndrome de choque tóxico, artritis séptica, mastitis, infección asociada a una articulación protésica, infección asociada a un catéter e infección asociada a un implante.

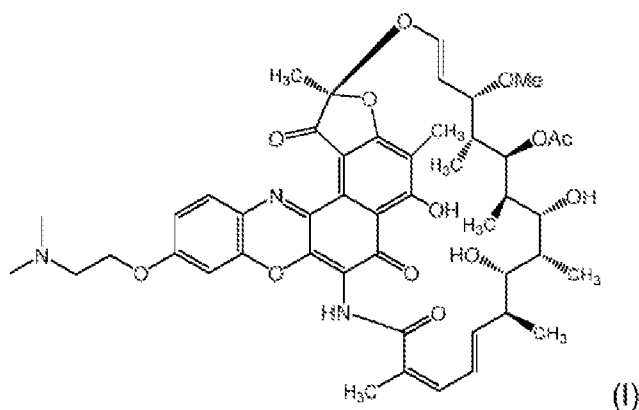
7. El compuesto (a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto (a) se selecciona entre



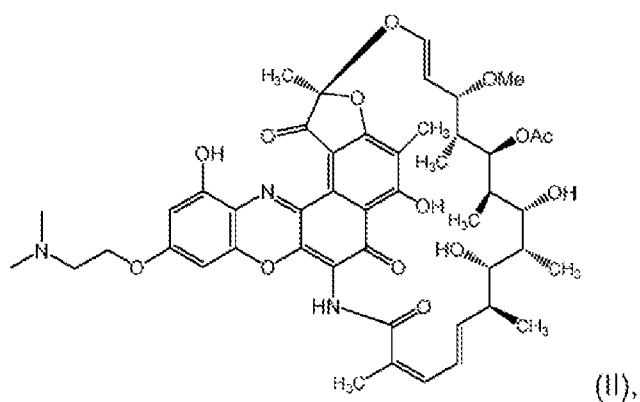


para su uso en un método para mejorar la eficacia de la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el compuesto (a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un sujeto en combinación con vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. Vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método para mejorar la eficacia del compuesto (a), en donde el compuesto (a) se selecciona entre



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a un sujeto en combinación con el compuesto (a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, el compuesto (a) o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 7, o la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 8, en donde el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral, subcutánea o intravenosa; y/o

en donde la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía oral, subcutánea o intravenosa.

10. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o 9, el compuesto (a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 7 o 9, o la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 8 o 9, en donde el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en una única forma de dosificación; o

en donde el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en formas de dosificación separadas y/o

en donde el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran el mismo día; y/o

en donde el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran simultáneamente; y/o

en donde la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra dos veces al día; o bien

en donde el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día.

11. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o 9, el compuesto (a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 7 o 9, o la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 8 o 9, en donde el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, no se administran el mismo día; preferiblemente

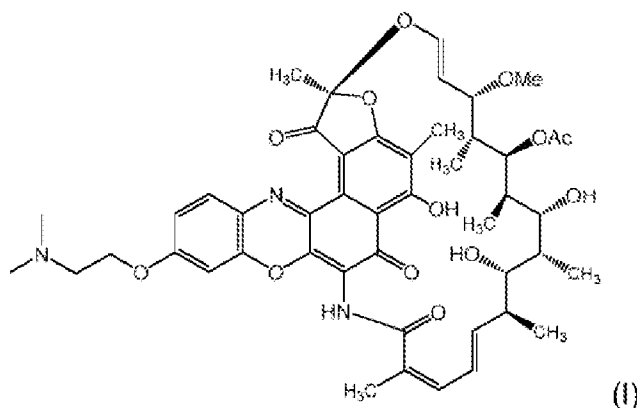
en donde el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en días consecutivos; más preferiblemente

en donde el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en días separados, no consecutivos; y/o

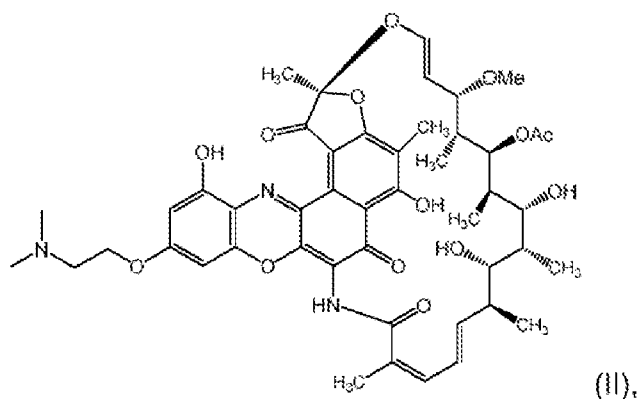
en donde la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra dos veces al día; o

en donde el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día.

12. Una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto seleccionado entre



y

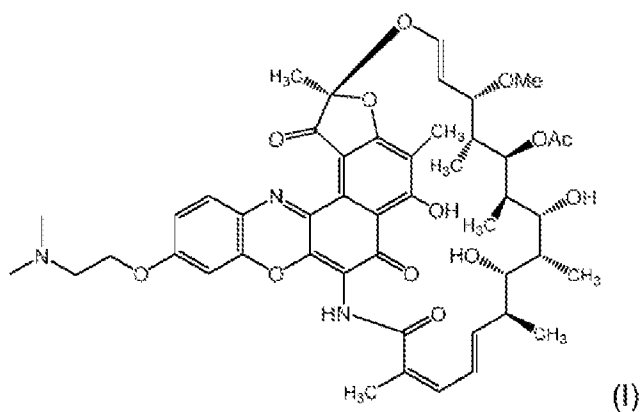


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

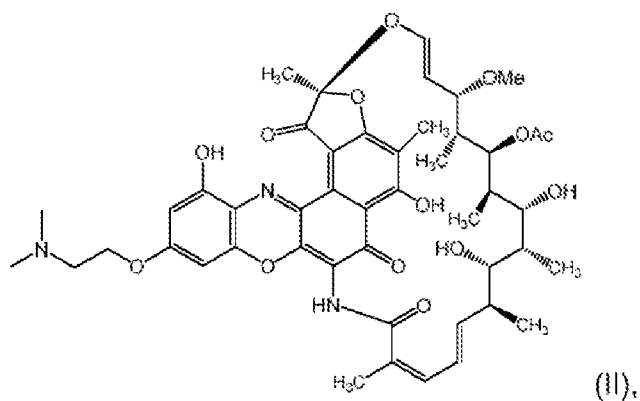
b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y

c) un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende a) un compuesto seleccionado entre



y



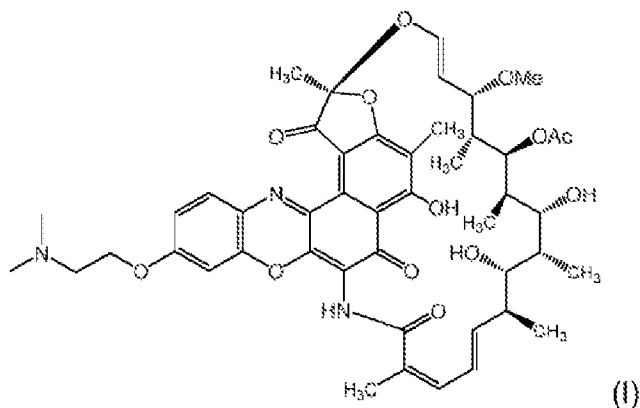
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y

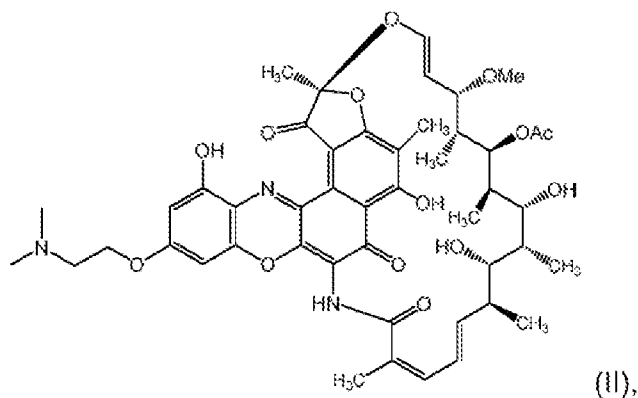
c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 13, en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación oral o una forma de dosificación inyectable.

15. Un kit que comprende a) un primer recipiente que comprende un compuesto seleccionado entre



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un segundo recipiente que comprende vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y

c) instrucciones para la administración del compuesto (I) o (II) y la vancomicina o un éster, amida, N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable de un éster o amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

16. El kit de la reivindicación 15, en donde el primer recipiente comprende el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

en donde el primer recipiente comprende el compuesto (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

FIGURA 1

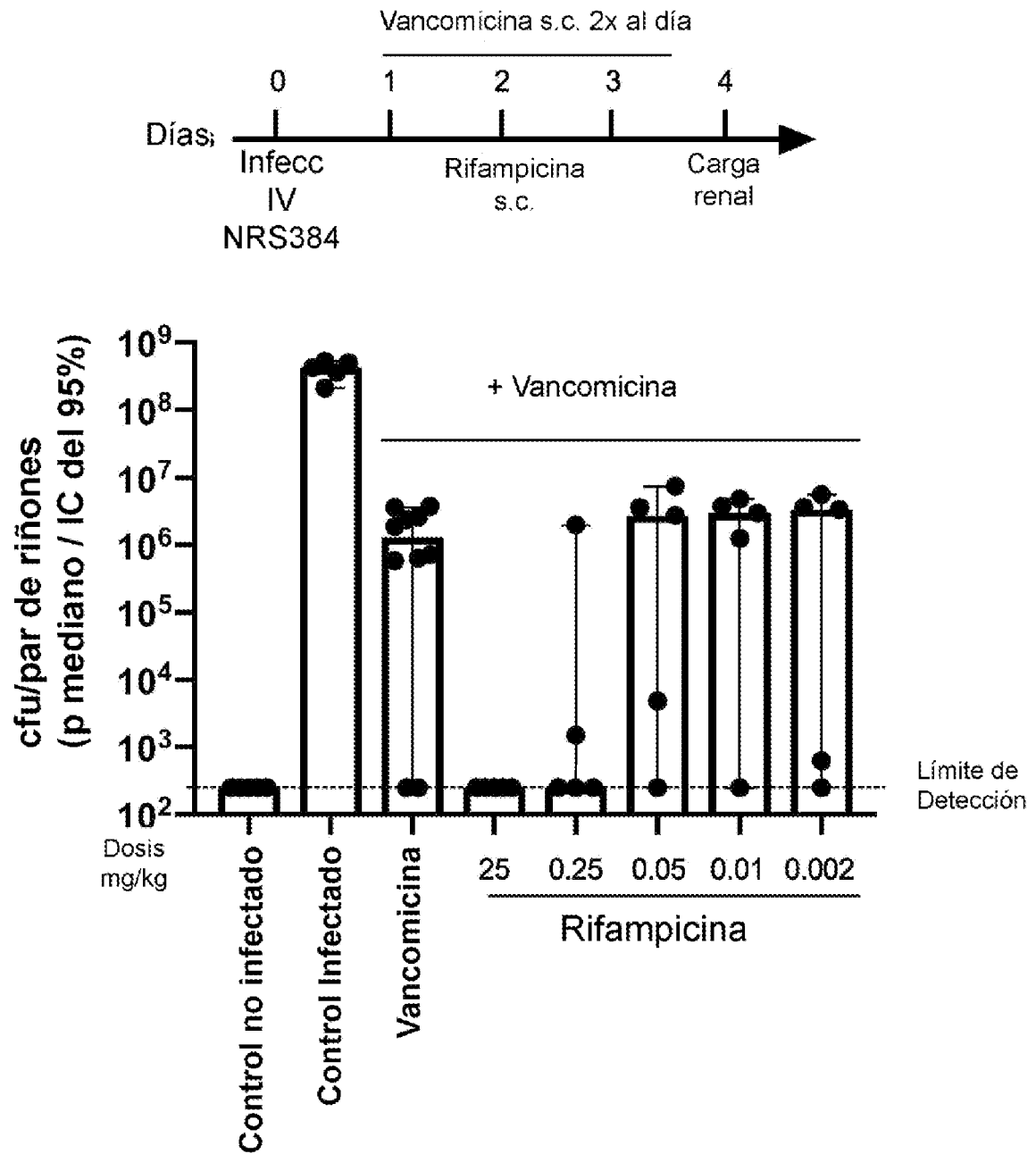


FIGURA 2

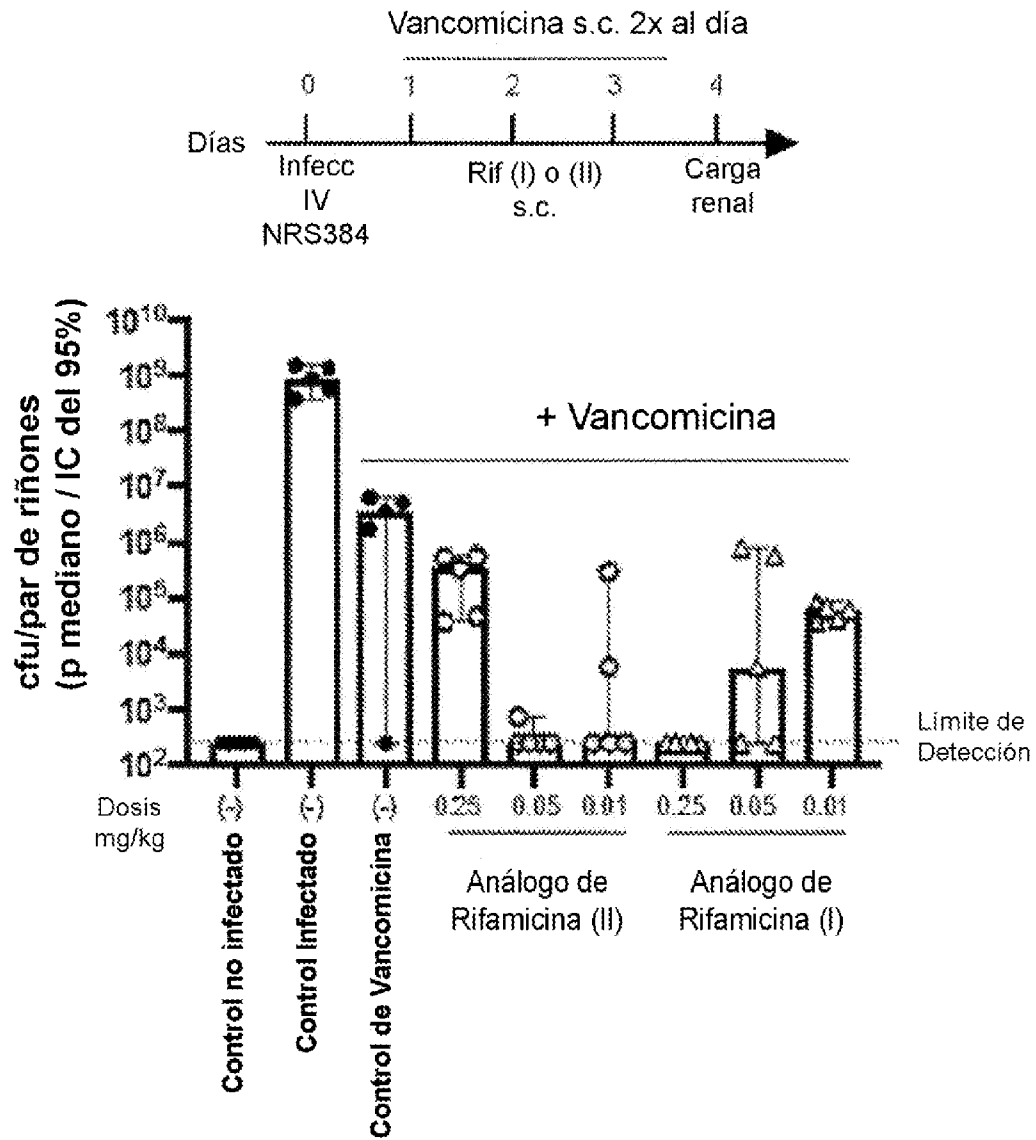


FIGURA 3

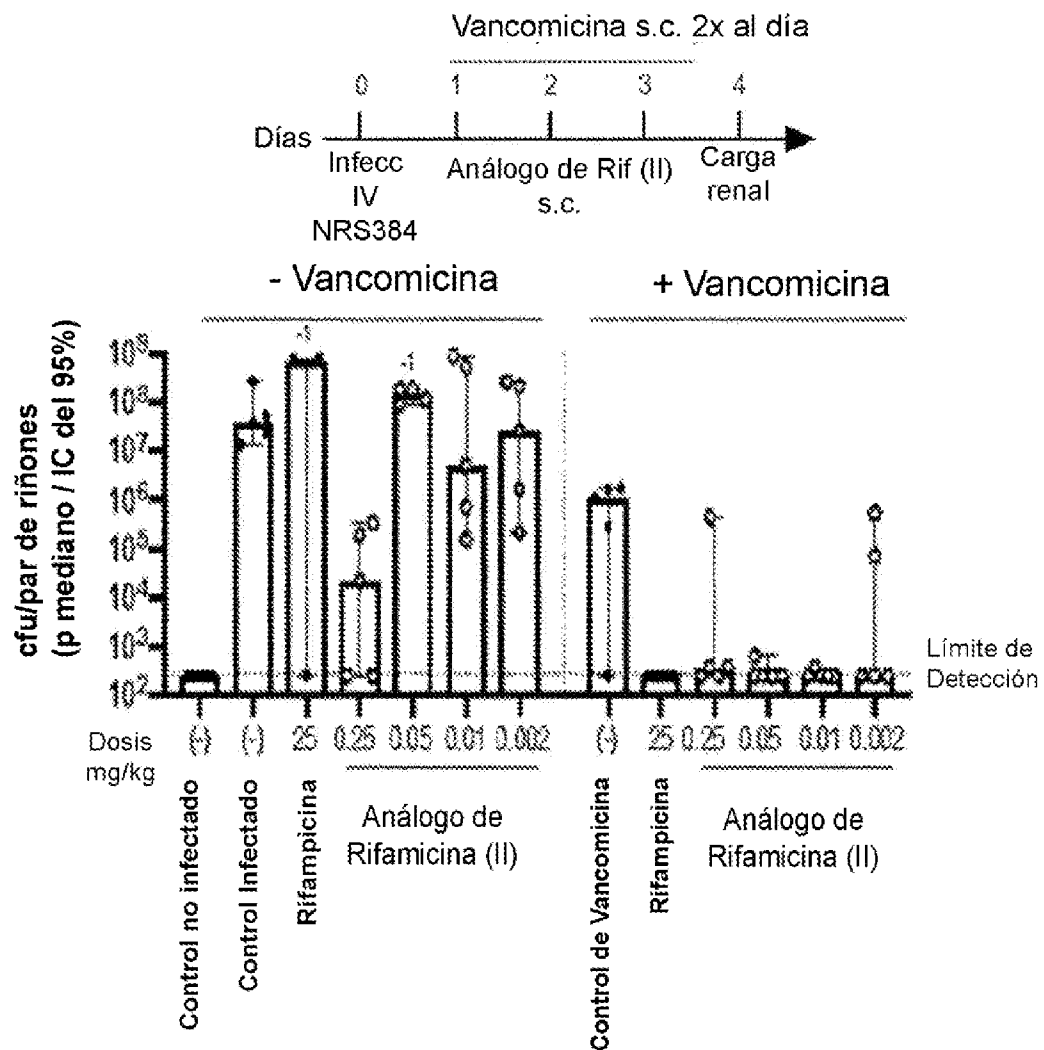


FIGURA 4

