



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

(21) BR 112019024472-7 A2



(22) Data do Depósito: 22/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 16/06/2020

(54) **Título:** DERIVADOS CLIVÁVEIS DE LIPO-GLICOPEPTÍDEO E SUAS UTILIZAÇÕES

(51) **Int. Cl.:** A61K 38/12; A61K 38/14; A61K 47/26; C07H 15/20; C07K 7/56; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 12/06/2017 US 62/518,280; 19/09/2017 US 62/560,413; 22/05/2017 US 62/509,378.

(71) **Depositante(es):** INSMED INCORPORATED.

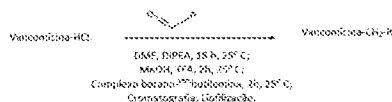
(72) **Inventor(es):** RYAN HECKLER; DONNA KONICEK; ADAM PLAUNT; VLADIMIR MALININ; WALTER PERKINS.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018033963 de 22/05/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/217808 de 29/11/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 21/11/2019

(57) **Resumo:** A presente invenção fornece certos derivados cliváveis por lipo-glicopeptídeo e métodos para a utilização dos mesmos para o tratamento de infecções bacterianas, por exemplo, infecções bacterianas pulmonares. Os derivados de LGPC incluem uma porção clivável que, em certas modalidades, é projetada para permitir a captação celular e/ou uma depuração mais rápida do metabólito glicopeptídeo (isto é, o glicopeptídeo clivado) a partir do sítio de administração (por exemplo, o pulmão) em comparação com a LGPC não clivado.



“DERIVADOS CLIVÁVEIS DE LIPO-GLICOPEPTÍDEO E SUAS UTILIZAÇÕES”

Referência cruzada a pedidos relacionados

[001] Este pedido reivindica prioridade a partir do Pedido Provisório de Patente Seriado Norte-Americano No. 62 /509.378, depositado em 22 de maio de 2017; Pedido Provisório Seriado Norte-Americano No. 62/518.280, depositado em 12 de junho de 2017; e Pedido Provisório Seriado Norte-Americano No. 62/560.413, depositado em 19 de setembro de 2017, cujas descrições são aqui incorporadas por referência em suas totalidades.

Antecedente da Invenção

[002] A alta frequência de bactérias resistentes a multidrogas e, em particular, bactérias Gram-positivas, tanto no cenário hospitalar quanto na comunidade apresentam um desafio significativo para o gerenciamento de infecções (Krause et al. (2008). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52(7), pp. 2647-265, incorporado por referência aqui em sua totalidade para todos os propósitos).

[003] O tratamento de infecções por *Staphylococcus* (*S. aureus*) invasiva tem confiado significativamente em vancomicina. Entretanto, o tratamento e administração de tais infecções é um desafio terapêutico porque certos isolados de *S. aureus* e, em particular, isolados de *S. aureus* resistentes à metilina, demonstraram ser resistentes a vancomicina (Shaw et al. (2005). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49(1), pp. 195-201; Mendes et al. (2015). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59(3), pp. 1811-1814, cada um dos quais é incorporado por referência aqui em sua totalidade para todos os propósitos).

[004] Devido à resistência exibida por muitos organismos Gram-positivos a antibióticos, e a falta geral de suscetibilidade a antibióticos existentes, há a necessidade de novas estratégias terapêuticas para combater infecções devidas a estas bactérias. A presente invenção resolve estas e outras necessidades.

Resumo da Invenção

[005] Em um aspecto, a presente invenção resolve a necessidade de novos antibióticos e métodos de tratamento fornecendo certos glicopeptídeos contendo uma porção lipofílica amino conjugada primária que é clivável por hidrólise enzimática, e métodos para utilização dos mesmos. A porção lipofílica é conjugada ao grupo amino primário por meio de um grupo funcional que pode sofrer hidrólise enzimática. Os glicopeptídeos da presente invenção são referidos aqui em várias modalidades, como derivados de lipo-glicopeptídeo cliváveis (LGPC). Sem se ligar a qualquer teoria ou mecanismo particular, acredita-se que a clivagem da porção lipofílica promove a depuração do glicopeptídeo a partir do sítio de administração. Em uma modalidade, o derivado de LGPC libera mais rapidamente do local de administração (por exemplo, o pulmão) em comparação com um glicopeptídeo estruturalmente similar tendo uma porção lipofílica não-clivável conjugada ao grupo amino primário contraparte.

[006] Em uma modalidade de um derivado de LGPC, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é fornecido:

Glicopeptídeo- R^1 (I)

em que,

R^1 é conjugado ao Glicopeptídeo em um grupo amina primário do Glicopeptídeo;

R^1 is $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-(CO)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$;

$n1$ é 1,2,3, 4 ou 5; e

$n2$ é 6,7,8, 9,10,11, 12, 13, 14 ou 15.

[007] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina, cloroeremomicina ou decaplanina. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é telavancina, cloroeremomicina ou decaplanina.

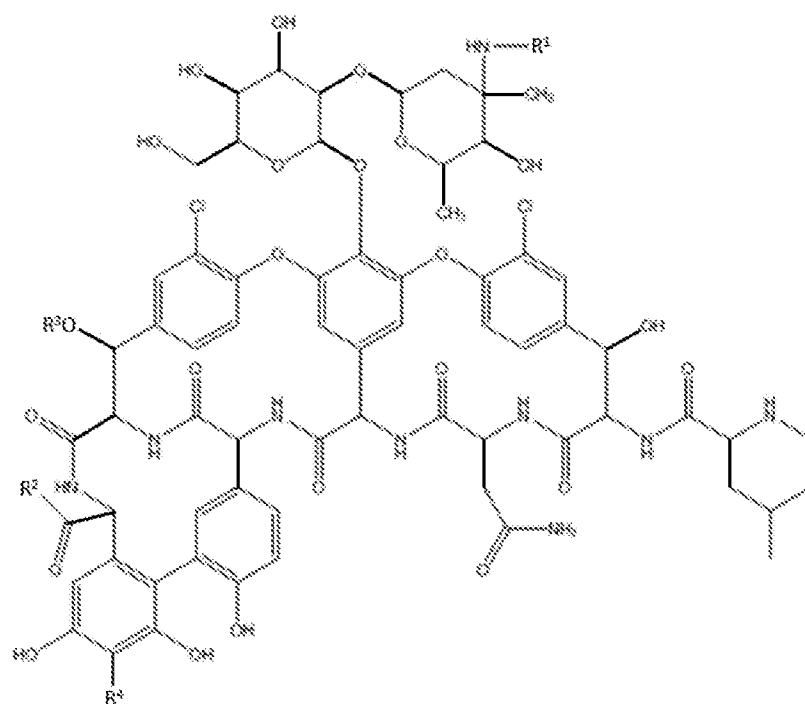
[008] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; n é 1 ou 2, e n_2 é 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina. Em ainda outra modalidade, n_2 é 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 14.

[009] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; n é 1, 2, 3 ou 4, e n_2 é 9, 10 ou 11. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[010] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; n_1 é 1, 2, 3 ou 4, n_2 é 9, 10 ou 11. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[011] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; n_1 é 1, 2, 3 ou 4, e n_2 é 9, 10 ou 11. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina. Em uma outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10.

[012] Em uma modalidade, um composto da invenção é representado pela Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



(II)

em que,

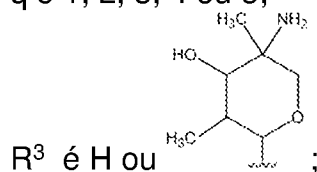
R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-(CO)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$;

$n1$ é 1, 2, 3, 4 ou 5;

$n2$ é 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15.

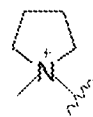
R^2 é OH ou $NH-(CH_2)_q-R^5$;

q é 1, 2, 3, 4 ou 5;



R^4 é H ou $CH_2-NH-CH_2-PO_3H_2$; e

R^5 é $-N(CH_3)_2$, $-N^+(CH_3)_3$, $-N^+(CH_3)_2(n-C_{14}H_{29})$, ou



[013] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $n1$ é 1 ou 2, e $n2$ é 6,

7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15. Em uma outra modalidade, R^2 é OH ou $NH-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$. e R^3 é H. Em uma modalidade adicional, n_2 é 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, ou 14.

[014] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é $-(CH_2)_{n_1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n_2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n_1}-O-C(O)-(CH_2)_{n_2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, n é 1, 2, 3 ou 4, e n_2 é 9, 10 ou 11. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em ainda outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H.

[015] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é $-(CH_2)_{n_1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n_2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, n_1 é 1, 2, 3 ou 4, e n_2 é 9, 10 ou 11. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em ainda outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H.

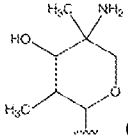
[016] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é $-(CH_2)_{n_1}-O-C(O)-(CH_2)_{n_2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, n_1 é 1, 2, 3 ou 4, e n_2 é 9, 10 ou 11. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em ainda outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H.

[017] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é $-(CH_2)_{n_1}-C(O)O-(CH_2)_{n_2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n_1}-C(O)NH-(CH_2)_{n_2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, n é 1, 2, 3 ou 4, e n_2 é 9, 10 ou 11. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em ainda outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H.

[018] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_1 é $-C(O)-(CH_2)_{n_2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, n_2 é 9, 10 ou 11. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em ainda outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H.

[019] Em outra modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_2 é $-NH-(CH_2)_q-R^3$. Em uma outra modalidade, q é 3 e R_3 é $-N(CH_3)_2$. Em ainda outra modalidade, n_1 é 1, 2, 3 ou 4 e n_2 é 9, 10 ou 11. Ainda outra modalidade adicional, R^3 é H e R_4 é H. Em ainda outra modalidade, R_1 inclui um grupo amida.

[020] Em outra modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R_2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^3$. Em uma outra modalidade, q é 3 e R_3 é $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Em ainda outra modalidade, n_1 é 1, 2, 3 ou 4 e n_2 é 9, 10 ou 11. Em ainda uma outra modalidade, R^3 é H e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, R^1 inclui um grupo éster. Em outra modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n_1 é 1, 2, 3 ou 4, e n_2 é 9, 10 ou 11. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em ainda outra

modalidade, R^2 é OH, R^3 é  e R^4 é H.

[021] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 1, 2, 3 ou 4, n_2 é 9, 10 ou 11, e R^4 é $\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$. Em uma outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em ainda outra modalidade, R^2 é OH e R^3 é H.

[022] Em ainda outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição que compreende uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (I), Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável de um dos mencionados anteriormente. Em uma outra modalidade, a composição é um pó seco.

[023] Em uma modalidade, a composição aqui fornecida compreende uma pluralidade de nanopartículas do composto de Fórmula (I) ou (II), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em associação com um polímero. Em outras modalidades, as composições são adequadas para administração através da via pulmonar, por exemplo, através de inalação com um nebulizador, um inalador de pó seco ou um inalador de dose medida.

[024] Em ainda outro aspecto da invenção, é fornecido um método para o tratamento de uma infecção bacteriana em um paciente em necessidade do mesmo. A infecção bacteriana pode compreender bactérias planctônicas e/ou bactérias presentes em um biofilme. O método compreende administrar ao paciente em necessidade de tratamento, uma composição compreendendo uma quantidade

terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I) ou (II). Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana gram-positiva. Em uma outra modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana pulmonar. Como tal, em uma modalidade, a administração é através da via pulmonar, por exemplo, através de inalador de pó seco.

[025]Em outra modalidade, a administração é através da via intravenosa (IV) para o tratamento de uma infecção bacteriana localizada. Em uma modalidade, o composto administrado ao paciente é composto de Fórmula (II) em que n_1 é 2, 3 ou 4, e n_2 é 9, 10 ou 11. Em uma outra modalidade, R^1 inclui uma porção éster. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em ainda outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H.

[026]Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção causada por um micro-organismo Gram-positivo. Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana pulmonar. Em uma outra modalidade, a infecção bacteriana pulmonar é uma infecção por cocci Gram-positiva. Em ainda outra modalidade, a infecção bacteriana pulmonar é uma infecção por *Staphylococcus*, *Enterococcus* ou *Streptococcus*. Em ainda outra modalidade, a administração compreende a administração via inalação.

[027]*Streptococcus pneumoniae* é tratado, em uma modalidade, em um paciente que foi diagnosticado com pneumonia adquirida por comunidade, pneumonia adquirida em hospital ou meningite purulência. Uma infecção por *Enterococcus* é tratada, em uma modalidade, em um paciente que foi diagnosticado com uma infecção relacionada ao cateter urinário. Uma infecção por *Staphylococcus*, por exemplo, *S. aureus* é tratada em uma modalidade, em um paciente que foi diagnosticado com pneumonia associada com ventilação mecânica.

[028]Em uma modalidade dos presentes métodos, uma infecção por *Staphylococcus* é tratada e é uma infecção por *Staphylococcus* (*S. aureus*). Em outra

modalidade, a infecção de *S. aureus* é uma infecção de *S. aureus* resistente à metilicina (MRSA).

[029]Em uma modalidade dos presentes métodos, uma infecção *Enterococcus* é tratada e é uma infecção *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*). Em outra modalidade dos presentes métodos, a infecção de *Enterococcus* é uma infecção *Enterococcus faecium* (*E. faecium*).

Breve Descrição das Figuras

[030]Figura 1 mostra a amina redutiva de vancomicina para chegar a um derivado de LGPC. A reação ocorre na amina primária de vancomicina.

[031]Figura 2 mostra um esquema de reação para a preparação de aldeído.

[032] Figura 3 é um gráfico da degradação percentual de RV62 e RV65 como função do tempo, conforme determinado por HPLC.

[033]Figura 4 é um gráfico da degradação percentual de certos derivados de LGPC (RV65, RV88, RV89, RV90), após a incubação com Ésterase, conforme determinado por HPLC.

[034]Figura 5 é um gráfico que mostra a hidrólise de RV62 e RV65 como função do tempo, após incubação em plasma de rato durante 24 horas.

[035] Figura 6 é um gráfico que mostra os níveis de RV62 ($\mu\text{g/g}$) e RV82 ($\mu\text{g/g}$) no pulmão em função do tempo.

[036]Figura 7 é um gráfico que mostra os níveis de RV62 ($\mu\text{g/g}$) e RV82 ($\mu\text{g/g}$) em plasma sanguíneo como uma função do tempo.

Descrição Detalhada da Invenção

[037]A alta frequência de bactérias resistentes a multidrogas e, em particular, bactérias Gram-positivas, tanto no estabelecimento de cuidados com a saúde quanto na comunidade apresentam um desafio significativo para o gerenciamento de infecções (Krause et al. (2008). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **52**(7), pp. 2647-2652, incorporado por referência aqui em sua totalidade para todos os propósitos). Além disso, infecções de *S. aureus* resistentes a metilicina (MRSA) em pacientes com fibrose cística (FC) é uma preocupação, e há uma falta de dados

clínicos referentes a abordagens para erradicar tais infecções (Goss e Muhlebach (2011). *Journal of Cystic Fibrosis* **10**, pp. 298-306, incorporado por referência aqui em sua totalidade para todos os propósitos).

[038]Devido à alta frequência de patógenos resistentes, novos compostos e métodos são necessários para tratar infecções devidas a tais patógenos. Além disso, descobriu-se que glicopeptídeos semi-sintéticos contendo porções lipofílicas amino conjugadas primárias podem se acumular no tecido e podem apresentar meias-vidas longas no local de administração após a administração (por exemplo, administração através de inalação). Como tal, os glicopeptídeos que promovem a depuração do sítio de administração são necessários.

[039]A presente invenção trata da necessidade de novos antibióticos e métodos de tratamento fornecendo certos glicopeptídeos contendo uma porção lipofílica amino conjugada primária que é clivável por hidrólise enzimática, e métodos para utilização dos mesmos. A porção lipofílica é conjugada ao grupo amino primário por meio de um grupo funcional capaz de sofrer hidrólise enzimática. O grupo funcional que sofre hidrólise enzimática, em uma modalidade, é conjugado ao grupo amino primário através de um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada, por exemplo, um grupo metila, etila, propila ou butila. Em outra modalidade, o grupo funcional é uma amida que compreende o átomo de nitrogênio do grupo amino primário do glicopeptídeo.

[040] Os glicopeptídeos da presente invenção são referidos aqui em várias modalidades, como derivados de lipo-glicopeptídeo cliváveis (LGPC). Sem se ligar a qualquer teoria ou mecanismo particular, acredita-se que a clivagem da porção lipofílica promove a depuração do glicopeptídeo a partir do sítio de administração. Em uma modalidade, o derivado LGPC libera mais rapidamente do local de administração (por exemplo, o pulmão) em comparação com um glicopeptídeo estruturalmente similar tendo uma porção lipofílica não-clivável conjugada ao grupo amino primário contraparte.

[041] Como um exemplo, em uma modalidade, um glicopeptídeo contendo um grupo lipofílico clivável ligado a um grupo amino primário do glicopeptídeo libera do local de administração a uma taxa mais rápida do que um glicopeptídeo tendo um grupo lipofílico não-clivável ligado ao mesmo grupo amino primário. Em outra modalidade, o LGPC tem uma meia-vida ($T_{1/2}$) no local de administração que é mais curto do que o $T_{1/2}$ de um glicopeptídeo tendo um grupo lipofílico não-clivável ligado ao grupo amino primário. A comparação de depuração é feita em uma modalidade, entre glicopeptídeos tendo a mesma estrutura de núcleo, mas para as diferentes porções conjugadas de grupo amino primário. Uma modalidade de uma comparação apropriada é mostrada na Tabela A.

| <u>Tabela A.</u> | |
|--|---|
| <u>Amina primária derivada de LGPC conjugada a porção clivável</u> | <u>Amina primária glicopeptídica semi-sintética conjugada a porção não clivável</u> |
| <p>Grupo $-(\text{alquil})_{n1}-Y^1\text{-lipofílico}$ vs. Grupo $-(\text{alquil})_{n1}-Y^2\text{-lipofílico}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cada $n1$ é o mesmo para cada comparação, ou difere por 1, 2 ou 3 átomos de carbono. • Y^1 é um grupo funcional que pode sofrer hidrólise enzimática, por exemplo, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$; $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$; $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$; $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ • Y^2 é um grupo funcional que não pode sofrer hidrólise enzimática, por exemplo, $-\text{O}-$; $-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{S}-$; $-\text{SO}_2-$; • Alquila é ou substituído ou não substituído. • Cada grupo lipofílico é o mesmo, ou difere em comprimento por um ou dois átomos de carbono. • O grupo lipofílico, em uma modalidade, é um grupo alquila, e pode ser cadeia simples ou ramificada. Em uma modalidade adicional, o grupo alquila é substituído em um, dois ou três átomos de carbono. | |

[042] Como tal, em uma modalidade, os LGPCs providos aqui destinam-se a promover a liberação de glicopeptídeo do tecido, por exemplo, uma maior depuração do pulmão após a administração local por meio de inalação. Como a clivagem do derivado de LGPC fornecido ocorre durante um tempo T_1 , uma quantidade eficaz de

derivado de LGPC pode permanecer no local de ação durante T_1 , ou uma porção do mesmo.

[043]A clivagem, em uma modalidade, é via uma Ésterase. Em outra modalidade, a clivagem ocorre *in vivo* através de uma amidase. Em outra modalidade, a clivagem ocorre *in vivo* através de uma protease tal como uma peptidase.

[044]De modo importante, os compostos aqui fornecidos não devem ser considerados pró-fármacos, mesmo que eles contenham, cada um, uma porção instável. Ao invés disso, os LGPCs não cliváveis providos aqui são mais ativos do que seu metabólito clivado.

[045]Em uma modalidade, o derivado de LGPC provido aqui tem um $T_{1/2}$ mais curto do que um glicopeptídeo derivatizado lipofílico não-clivável. Em uma modalidade, o $T_{1/2}$ do LGPC é de cerca de 5-75% de $T_{1/2}$ do glicopeptídeo derivatizado lipofílico não-clivável, incluindo cerca de 5-10%, 5-15%, 5-20%, 5-25%, 5-30%, 5-35%, 5-40%, 5-45%, 5-50%, 5-55%, 5-60%, 5-65%, 5-70%, 10-15%, 10-20%, 10-25%, 10-30%, 10-35%, 10-40%, 10-45%, 10-50%, 10-55%, 10-60%, 10-65%, 10-70%, 10-75%, 15-20%, 15-25%, 15-30%, 15-35%, 15-40%, 15-45%, 15-50%, 15-55%, 15-60%, 15-65%, 15-70%, 15-75%, 20-25%, 20-30%, 20-35%, 20-40%, 20-45%, 20-50%, 20-55%, 20-60%, 20-65%, 20-70%, 20-75%, 25-30%, 25-35%, 25-40%, 25-45%, 25-50%, 25-55%, 25-60%, 25-65%, 25-70%, 25-75%, 30-35%, 30-40%, 30-45%, 30-50%, 30-55%, 30-60%, 30-65%, 30-70%, 30-75%, 35-40%, 35-45%, 35-50%, 35-55%, 35-60%, 35-65%, 35-70%, 35-75%, 40-45%, 40-50%, 40-55%, 40-60%, 40-65%, 40-70%, 40-75%, 45-50%, 45-55%, 45-60%, 45-65%, 45-70%, 45-75%, 50-55%, 50-60%, 50-65%, 50-70%, 50-75%, 55-60%, 55-65%, 55-70%, 55-75%, 60-65%, 60-70%, 60-75%, 65-70%, 65-75%, ou 70-75% de $T_{1/2}$ do glicopeptídeo derivatizado lipofílico não clivável.

[046]Em uma modalidade, o derivado de LGPC provido aqui tem uma taxa de depuração mais rápida do local de administração do que um glicopeptídeo derivatizado lipofílico não clivável. Em uma modalidade, a taxa de depuração do LGPC é de cerca de 5-75% da taxa de eliminação do glicopeptídeo derivatizado

lipofílico não-clivável, incluindo cerca de 5-10%, 5-15%, 5-20%, 5-25%, 5-30%, 5-35%, 5-40%, 5-45%, 5-50%, 5-55%, 5-60%, 5-65%, 5-70%, 10-15%, 10-20%, 10-25%, 10-30%, 10-35%, 10-40%, 10-45%, 10-50%, 10-55%, 10-60%, 10-65%, 10-70%, 10-75%, 15-20%, 15-25%, 15-30%, 15-35%, 15-40%, 15-45%, 15-50%, 15-55%, 15-60%, 15-65%, 15-70%, 15-75%, 20-25%, 20-30%, 20-35%, 20-40%, 20-45%, 20-50%, 20-55%, 20-60%, 20-65%, 20-70%, 20-75%, 25-30%, 25-35%, 25-40%, 25-45%, 25-50%, 25-55%, 25-60%, 25-65%, 25-70%, 25-75%, 30-35%, 30-40%, 30-45%, 30-50%, 30-55%, 30-60%, 30-65%, 30-70%, 30-75%, 35-40%, 35-45%, 35-50%, 35-55%, 35-60%, 35-65%, 35-70%, 35-75%, 40-45%, 40-50%, 40-55%, 40-60%, 40-65%, 40-70%, 40-75%, 45-50%, 45-55%, 45-60%, 45-65%, 45-70%, 45-75%, 50-55%, 50-60%, 50-65%, 50-70%, 50-75%, 55-60%, 55-65%, 55-70%, 55-75%, 60-65%, 60-70%, 60-75%, 65-70%, 65-75%, ou 70-75% da taxa de eliminação do glicopeptídeo derivatizado lipofílico não-clivável.

[047]Em uma modalidade, o derivado de LGPC provido aqui tem uma concentração inibitória mínima (MIC) contra uma bactéria particular que é mais baixa do que seu metabólito clivado. Em modalidades particulares, o MIC do LGPC é cerca de 5-75% do MIC do metabólito clivado, incluindo cerca de 5-10%, 5-15%, 5-20%, 5-25%, 5-30%, 5-35%, 5-40%, 5-45%, 5-50%, 5-55%, 5-60%, 5-65%, 5-70%, 10-15%, 10-20%, 10-25%, 10-30%, 10-35%, 10-40%, 10-45%, 10-50%, 10-55%, 10-60%, 10-65%, 10-70%, 10-75%, 15-20%, 15-25%, 15-30%, 15-35%, 15-40%, 15-45%, 15-50%, 15-55%, 15-60%, 15-65%, 15-70%, 15-75%, 20-25%, 20-30%, 20-35%, 20-40%, 20-45%, 20-50%, 20-55%, 20-60%, 20-65%, 20-70%, 20-75%, 25-30%, 25-35%, 25-40%, 25-45%, 25-50%, 25-55%, 25-60%, 25-65%, 25-70%, 25-75%, 30-35%, 30-40%, 30-45%, 30-50%, 30-55%, 30-60%, 30-65%, 30-70%, 30-75%, 35-40%, 35-45%, 35-50%, 35-55%, 35-60%, 35-65%, 35-70%, 35-75%, 40-45%, 40-50%, 40-55%, 40-60%, 40-65%, 40-70%, 40-75%, 45-50%, 45-55%, 45-60%, 45-65%, 45-70%, 45-75%, 50-55%, 50-60%, 50-65%, 50-70%, 50-75%, 55-60%, 55-65%, 55-70%, 55-75%, 60-65%, 60-70%, 60-75%, 65-70%, 65-75%, ou 70-75% da MIC do glicopeptídeo clivado. Em certas modalidades, a bactéria é uma bactéria

Gram-positiva. Em uma outra modalidade, a bactéria é *Staphylococcus* resistente à metilina (MRSA).

[048]Nos métodos aqui providos, a infecção bacteriana pode compreender bactéria planctônica, biofilme bacteriano, ou uma combinação dos mesmos.

[049]Um ou mais compostos providos aqui, por exemplo, um LGPC de Fórmula (I) ou (II), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é liberado a um paciente em necessidade de tratamento da infecção bacteriana. Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana pulmonar e a composição é administrada através da via pulmonar (por exemplo, inalação).

[050]"Sal farmacologicamente aceitável" inclui sais de adição tanto de ácido como de base. Um sal de adição farmacologicamente aceitável refere-se àqueles sais que retêm a eficácia biológica e as propriedades das bases livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis, e que são formados com ácidos inorgânicos tais como, mas não são limitados a, ácido clorídrico (HCl), ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes, e ácidos orgânicos tais como, mas não limitado a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido cânfora-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbônico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glicoeptônico, ácido glicônico, ácido glucurônico, ácido glutâmico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico (por exemplo, como lactato), ácido lactobiônico, ácido láurico, ácido maléico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiônico, ácido piroglutâmico, ácido pirúvico, ácido salicílico,

ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido acético (por exemplo, como acetato), ácido tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trifluoracético (TFA), ácido undecilênico e semelhantes. Em uma modalidade, o sal farmaceuticamente aceitável é HC1, TFA, lactato ou acetato.

[051]Um sal de adição de base farmaceuticamente aceitável retém a eficácia biológica e as propriedades dos ácidos livres, que não são biologicamente ou de outra forma indesejáveis. Estes sais são preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou de uma base orgânica ao ácido livre. Sais derivados de bases inorgânicas incluem, mas não estão limitados a, sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, sais de alumínio e semelhantes. Os sais inorgânicos incluem os sais de amônio, sódio, potássio, cálcio e magnésio. Sais derivados de bases orgânicas incluem, mas não estão limitados a, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, tais como amônia, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicicloexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glicosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina e semelhantes. Bases orgânicas que podem ser usadas para formar um sal farmaceuticamente aceitável incluem isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicicloexilamina, colina e cafeína.

[052]Em um aspecto, a presente invenção refere-se a métodos para o tratamento de infecções bacterianas, por exemplo, infecções bacterianas Gram-positivas e doenças associadas com a mesma. Em uma modalidade, a infecção bacteriana Gram-positiva é uma infecção pulmonar. Em uma modalidade, a infecção é uma infecção bacteriana de biofilme. O método, em uma modalidade, compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo, uma composição compreendendo uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula (I) ou Fórmula

(II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A composição pode ser administrada por qualquer via. No caso de uma infecção pulmonar, em uma modalidade, a composição é administrada via um nebulizador, inalador de pó seco ou inalador de dose medida.

[053]Em um aspecto da presente invenção, é fornecido um derivado de LGPC da Fórmula (I) ou (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável. Os derivados de LGPC da presente invenção incluem uma porção biologicamente lábil (por exemplo, amida, éster) que é conjugada a um glicopeptídeo através de um grupo amina, por exemplo, uma amina primária, no glicopeptídeo. Quando da administração, a porção biologicamente instável sofre clivagem (por exemplo, através de hidrólise ou clivagem enzimática), proporcionando um ou mais metabólitos glicopeptídeos. Em algumas modalidades, o metabólito proporciona um menor tempo de residência nos pulmões comparado com os compostos não metabolizados, ajudando assim na eliminação do agente terapêutico do órgão (por exemplo, pulmão no caso de administração pulmonar).

[054]Os compostos e a fórmula aqui descritos são apresentados graficamente sem representar a Estereoquímica. Entretanto, alguém versado na técnica entenderá que os derivados de LGPC descritos aqui têm, cada um, uma configuração Estereoquímica. Em algumas modalidades, é fornecido um Éstereoisômero (por exemplo, enantiômero, diastereômero) ou uma combinação de Éstereoisômeros do respectivo derivado de LGPC.

[055]Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Glicopeptídeo- R^1 (I)

R^1 é conjugado ao glicopeptídeo em um grupo amina primário do glicopeptídeo;

R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$;
 $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-$
 $(CH_2)_{n2}-CH_3$;

$-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-(CO)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou

$-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$

n_1 é 1, 2, 3, 4 ou 5; e

n_2 é 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15.

[056] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o glicopeptídeo é vancomicina, telavancina, cloroeremomicina ou decaplanina. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é telavancina, cloroeremomicina ou decaplanina.

[057] As estruturas de centenas de glicopeptídeos naturais e semi-sintéticos foram determinadas. Estas estruturas são altamente relacionadas e caem dentro de cinco subtipos estruturais, I-V, e a presente invenção não é limitada a um subtipo particular, contanto que o glicopeptídeo inclua um grupo amina primário para conjugar o grupo R^1 . Dos subtipos estruturais variáveis, as estruturas do tipo I contêm cadeias alifáticas, enquanto que os tipos II, III e IV incluem cadeias laterais aromáticas dentro destes aminoácidos. Diferente dos tipos I e II, os tipos III e IV contêm um sistema de anel de F-O-G extra. Compostos tipo IV têm, além disso, uma cadeia de ácido graxo longa ligada à porção de açúcar. As estruturas do tipo V, tais como complestatina, cloropectina e Kistamincina A e B, contêm a porção de triptofano característica ligada ao aminoácido central.

[058] Em uma modalidade, um dos glicopeptídeos descritos na Publicação PCT no. WO 2014/085526, cuja descrição é aqui incorporada por referência para todos os propósitos, pode ser usado como o glicopeptídeo apresentado na Fórmula (I).

[059] Em uma modalidade da Fórmula (I), o Glicopeptídeo é A477, A35512, A40926, A41030, A42867, A47934, A80407, A82846, A83850, A84575, AB-65, actaplanina, acitinoidina, ardacina, avoparcina, azureomicina, cloroorienticina, cloropoliesporina, cloroeremomicina, decaplanina, N-demetiliancomicina eremomicina, galacardina, helvetarin A, helvecardin B, izuptina, kibdelina, LL-AM374, manopeptina, MM45289, MM47761, MM47766, MM55266, MM55270, OA-7653,

orienticina, parvodicina, ristocetina, ristomicina, sinmonicina, teicoplanina, telavancina, UK-68597, UK-69542, UK-72051, vancomicina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um dos precedentes.

[060] Em uma modalidade da Fórmula (I), o Glicopeptídeo é vancomicina. Em uma modalidade da Fórmula (I), o Glicopeptídeo é telavancina. Em uma modalidade da Fórmula (I), o Glicopeptídeo é cloroeremomicina. Em uma modalidade de Fórmula (I), o Glicopeptídeo é decaplanina.

[061] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n_1 é 2 ou 3; e n_2 é 8, 9, 10, 11 ou 12. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[062] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n_1}-C(O)-O-(CH_2)_{n_2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, n_1 é 1, 2 ou 3; e n_2 é 8, 9, 10, 11 ou 12. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[063] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n_1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n_2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, n_1 é 2 ou 3; e n_2 é 8, 9, 10, 11 ou 12. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[064] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n_1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n_2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, n_1 é 1, 2 ou 3; e n_2 é 8, 9, 10, 11 ou 12. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é

vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[065] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, $n1$ é 2 ou 3; e $n2$ é 8, 9, 10, 11 ou 12. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[066] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, $n2$ é 8, 9, 10, 11 ou 12. Em ainda outra modalidade, $n2$ é 10. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[067] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, $n1$ é 1, 2 ou 3; e $n2$ é 10, 11, 12 ou 13. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10 ou 11. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[068] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3; e $n2$ é 10, 11, 12 ou 13. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10 ou 11. Em ainda outra modalidade, O Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda uma modalidade adicional, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[069] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, $n1$ é 2 ou 3; e $n2$ é 10, 11, 12 ou 13. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3 e $n2$ é 10 ou 11, Em ainda outra modalidade, o

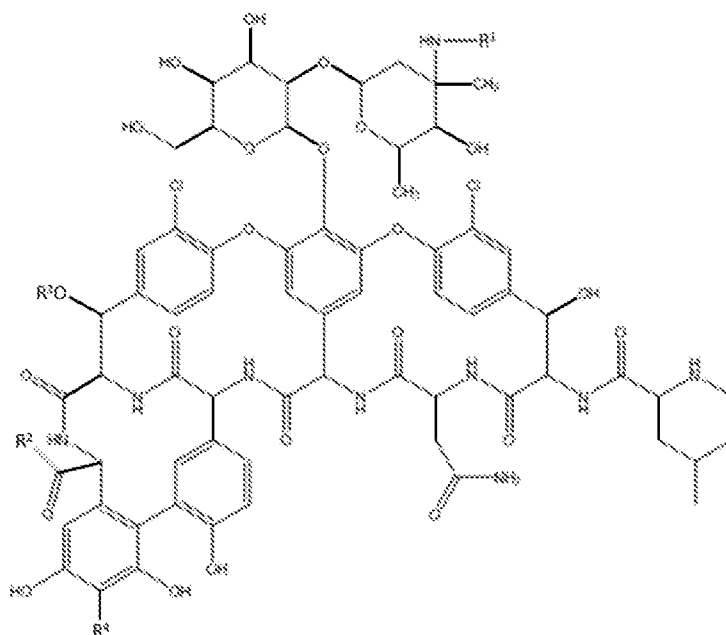
Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[070]Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3; e $n2$ é 10, 11, 12 ou 13. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10 ou 11. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[071]Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3; e $n2$ é 10, 11, 12 ou 13. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10 ou 11. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[072] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, $n2$ é 10, 11, 12 ou 13. Em ainda outra modalidade, $n2$ é 10 ou 11. Em uma outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina ou cloroeremomicina. Em ainda outra modalidade, o Glicopeptídeo é vancomicina.

[073]Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que,

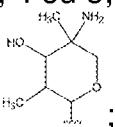
R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-(CO)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$;

$n1$ é 1, 2, 3, 4 ou 5;

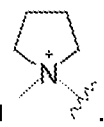
$n2$ é 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15;

R^2 é OH ou $NH-(CH_2)_q-R^5$;

q é 1, 2, 3, 4 ou 5;

R^3 é H ou ;

R^4 é H ou $CH_2-NH-CH_2-PO_3H_2$; e

R^5 é $-N(CH_3)_2$, $-N^+(CH_3)_3$, $-N^+(CH_3)_2(n-C_{14}H_{29})$, ou .

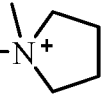
Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^2 é OH. Em uma outra modalidade, R^4 é H.

[074]Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^2 é OH. Em uma outra modalidade, R^4 é $CH_2-NH-CH_2-PO_3H_2$.

[075] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{R}^3$. Em uma outra modalidade, R^3 e R^4 são H.

[076] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{R}^3$. Em uma outra modalidade, R^4 é $\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$.

[077] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^5$. Em uma outra modalidade, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Em outra modalidade, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$. Em ainda outras modalidades, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(n\text{-C}_{14}\text{H}_{29})$. Em

uma outra modalidade, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-\text{N}^+$ .

[078] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Em outra modalidade, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$. Em outra modalidade, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^5$ e R^5 é $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(n\text{-C}_{14}\text{H}_{29})$. Em ainda outra modalidade, R^2 é $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^5$ e R^5 é



[079] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n2}-\text{CH}_3$ ou $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n2}-\text{CH}_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, n_1 é 1, 2 ou 3, n_2 é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em ainda outra modalidade, R^1 é $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n2}-\text{CH}_3$.

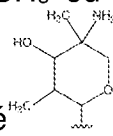
[080] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n2}-\text{CH}_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, n_1 é 1, 2 ou 3, n_2 é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10.

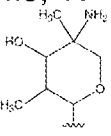
[081] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10.

[082] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10.

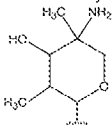
[083] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10.

[084] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é OH e R^3 e R^4 são H. Em uma modalidade adicional, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n2$ é 10.

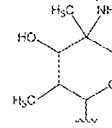
[085] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é  e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10. Em ainda outra modalidade, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

[086] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é  e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10.

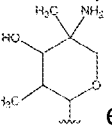
[087] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma

outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é  e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10.

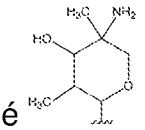
[088] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma

outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é  e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10.

[089] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma

outra modalidade, R^2 é OH, R^3 é  e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10.

[090] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra

modalidade, R^2 é OH, R^3 é  e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n2$ é 10.

[091] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 is $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma modalidade adicional, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é $CH_2-NH-CH_2-PO_3H_2$. Em ainda uma modalidade adicional, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10. Em ainda outra modalidade, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

[092] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em

uma modalidade adicional, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$. Em ainda outra modalidade, n_1 é 1, 2 ou 3, n_2 é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10.

[093] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{-O-C(O)-}(\text{CH}_2)_{n_2}\text{-CH}_3$. Em uma modalidade adicional, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$. Em ainda outra modalidade, n_1 é 1, 2 ou 3, n_2 é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10.

[094] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{-C(O)-O-}(\text{CH}_2)_{n_2}\text{-CH}_3$. Em uma modalidade adicional, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$. Em ainda outra modalidade, n é 1, 2 ou 3, n_2 é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10.

[095] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{-C(O)-NH-}(\text{CH}_2)_{n_2}\text{-CH}_3$. Em uma modalidade adicional, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$. Em ainda outra modalidade, n_1 é 1, 2 ou 3, n_2 é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10.

[096] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_{n_2}\text{-CH}_3$. Em uma modalidade adicional, R^2 é OH, R^3 é H e R^4 é $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$. Em ainda outra modalidade, n_2 é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, n_2 é 10.

[097] Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{-O-C(O)-}(\text{CH}_2)_{n_2}\text{-CH}_3$ ou $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{-NH-C(O)-}(\text{CH}_2)_{n_2}\text{-CH}_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é $-\text{NH-}(\text{CH}_2)_q\text{-R}^5$, R^3 é H e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, n_1 é 1, 2 ou 3, n_2 é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, n_1 é 2 e n_2 é 10. Em ainda outra modalidade, R^1 é $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{-O-C(O)-}(\text{CH}_2)_{n_2}\text{-CH}_3$. Em ainda outra modalidade, q é 2 ou 3 e R^5 é $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[098]Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é $-NH-(CH_2)_q-R^5$, R^3 e R^4 são H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10. Em ainda outra modalidade, q é 2 ou 3 e R^5 é $N(CH_3)_2$.

[099]Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é $-NH-(CH_2)_q-R^5$, R^3 e R^4 são H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10. Em ainda outra modalidade, q é 2 ou 3 e R^5 é $N(CH_3)_2$.

[0100]Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é $-NH-(CH_2)_q-R^5$, R^3 e R^4 são H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10. Em ainda outra modalidade, q é 2 ou 3 e R^5 é $N(CH_3)_2$.

[0101]Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é $-NH-(CH_2)_q-R^5$, R^3 é H e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 1, 2 ou 3, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n1$ é 2 e $n2$ é 10. Em ainda outra modalidade, q é 2 ou 3 e R^5 é $N(CH_3)_2$.

[0102]Em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 é $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$. Em uma outra modalidade, R^2 é $-NH-(CH_2)_q-R^5$, R^3 é H e R^4 é H. Em ainda outra modalidade, $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em ainda outra modalidade, $n2$ é 10. Em ainda outra modalidade, q é 2 ou 3 e R^5 é $N(CH_3)_2$.

[0103]Em ainda outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II) ou (II), em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um átomo de deutério. Por exemplo, em uma modalidade de um composto de Fórmula (II), R^3 ou R^4 é deutério.

[0104] Os compostos da presente descrição, isto é, os compostos de Fórmulas (I) e (II) podem ser preparados de acordo com métodos e etapas conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com os métodos descritos na Patente Norte-Americano No. 6.392.012; Publicação de Pedido de Patente Norte-Americano No. 2017/0152291; Publicação de Pedido de Patente Norte-Americano No. 2016/0272682, cada uma das quais é aqui incorporada por referência em sua totalidade para todos os propósitos. Os métodos descritos na Publicação Internacional No. WO 2018/08197, cuja descrição é incorporada por referência em sua totalidade, também podem ser empregados. Os esquemas de síntese também são fornecidos na seção de Exemplo, aqui.

[0105] As composições aqui apresentadas podem estar na forma de uma solução, suspensão ou pó seco. As composições podem ser administradas por técnicas conhecidas na arte, incluindo, mas não se limitando a vias intramuscular, intravenosa, intratraqueal, intranasal, intraocular, intraperitoneal, subcutânea e transdérmica. Além disso, conforme discutido aqui, as composições também podem ser administradas através da via pulmonar, por exemplo, através de inalação com um nebulizador, um inalador de dose medida ou um inalador de pó seco.

[0106] Em uma modalidade, a composição aqui apresentada compreende uma pluralidade de nanopartículas do antibiótico de quaisquer das Fórmulas (I)-(II) em associação com um polímero. O diâmetro médio da pluralidade de nanopartículas, em uma modalidade, é de cerca de 50 nm a cerca de 900 nm, por exemplo, de cerca de 10 nm a cerca de 800 nm, de cerca de 100 nm a cerca de 700 nm, de cerca de 100 nm a cerca de 600 nm ou de cerca de 100 nm a cerca de 500 nm.

[0107] Em uma modalidade, a pluralidade de nanopartículas compreende um polímero biodegradável e o antibiótico glicopeptídeo de Fórmulas (I)-(II). Em uma modalidade adicional, o polímero biodegradável é poli(D,L-lactídeo), poli (ácido láctico) (PLA), poli (D, L-glicolídeo) (PLG), poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli (cianoacrilato) (PCA), ou uma combinação dos mesmos.

[0108]Em ainda outra modalidade, o polímero biodegradável é poli (ácido láctico-co-glicolítico) (PLGA).

[0109]Composições de nanopartículas podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, a coacervação, a evaporação do solvente, a emulsificação, a polimerização *in situ*, ou uma combinação dos mesmos, pode ser empregada (ver, por exemplo, Soppimath et al (2001). Journal of Controlled Release 70, pp. 1-20, incorporado por referência aqui em sua totalidade).

[0110]A quantidade de polímero na composição pode ser ajustada, por exemplo, para ajustar o perfil de liberação do composto de Fórmula (I) ou (II) da composição.

[0111]Em uma modalidade, uma composição de pó seco apresentada em uma das Patentes Norte-Americanas Nos. 5.874.064, 5.855.913 e/ou Publicação de Pedido de Patente Norte-Americano No. 2008/0160092 é usada para formular um dos glicopeptídeos de Fórmula (I) ou (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. As descrições das Patentes Norte-Americanas Nos. 5.874.064; 5.855.913 e Publicação de Pedido de Patente Norte-Americano No. 2008/0160092 são aqui incorporadas por referência em suas totalidades.

[0112]Em uma modalidade, a composição aplicada através dos métodos aqui providos são composições particuladas secadas por pulverização, ocas e porosas. Por exemplo, as composições particuladas ocas e porosas conforme apresentadas em WO 1999/16419, aqui incorporadas em sua totalidade por referência para todos os propósitos, podem ser empregadas. Tais composições particuladas compreendem partículas tendo uma parede porosa relativamente fina definindo um grande vazio interno, embora outras estruturas de espaços vazios ou perfuradas sejam contempladas também.

[0113]As composições fornecidas através dos métodos aqui fornecidos, em uma modalidade, produzem pós com densidades de massa menores que 0,5 g/cm³ ou 0,3 g/cm³, por exemplo, menos 0,1 g/cm³, ou menos que 0,05 g/cm³. Pelo

fornecimento de partículas com densidade aparente muito baixa, a massa de pó mínima que pode ser preenchida em um recipiente de dose unitária é reduzida, o que elimina a necessidade de partículas carreadoras. Além disso, a eliminação de partículas carreadoras, sem se ater à teoria, pode minimizar a deposição da garganta e qualquer efeito de "gag", uma vez que as grandes partículas de lactose podem impactar a garganta e as vias aéreas superiores devido ao seu tamanho.

[0114] Em algumas modalidades, as composições em partículas distribuídas através dos métodos aqui fornecidos compreendem uma matriz estrutural que exhibe, define ou compreende vazios, poros, defeitos, vazios, espaços, espaços intersticiais, aberturas, perfurações ou furos. As composições particuladas em uma modalidade são fornecidas em um estado "seco". Isto é, a composição particulada possui um teor de umidade que permite que o pó permaneça química e fisicamente estável durante o armazenamento à temperatura ambiente e facilmente dispersível. Como tal, o teor de umidade das micropartículas é tipicamente menor que 6% em peso, e, por exemplo, menos 3% em peso. Em algumas modalidades, o teor de umidade é tão baixo quanto 1% em peso. O teor de umidade é, pelo menos em parte, ditado pela formulação e é controlado pelas condições de processo empregadas, por exemplo, temperatura de entrada, concentração de alimentação, taxa de bomba e tipo de agente de sopro, concentração e pós-secagem.

[0115] A redução na água ligada pode levar a melhorias na dispersibilidade e fluidez de pós à base de fosfolipídeo, levando ao potencial de liberação altamente eficiente de tensoativos de pulmão em pó ou composição particulada compreendendo agente ativo disperso no fosfolipídeo.

[0116] A composição administrada através dos métodos aqui fornecidos, em uma modalidade, é uma composição particulada compreendendo um composto de Fórmula (I) ou (II), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, um fosfolipídio e um cátion polivalente. Em particular, as composições da presente invenção podem empregar cátions polivalentes em composições particuladas dispersíveis contendo

fosfolípídeo para administração pulmonar ao trato respiratório para terapia local ou sistêmica através de aerossolização.

[0117]Sem se ater à teoria, acredita-se que o uso de um cátion polivalente na forma de um sal higroscópico tal como cloreto de cálcio estabiliza um pó seco propenso a estabilização induzida por umidade. Sem se ater à teoria, acredita-se que tais cátions intercalam a membrana de fosfolípídeo, por meio disto interagindo diretamente com a porção negativamente carregada do grupo líder zwitteriônico. O resultado desta interação é a desidratação aumentada da área do grupo líder e da condensação do acondicionamento de cadeia acila, todos os quais levam a uma estabilidade termodinâmica aumentada dos fosfolípídeos. Outros benefícios de tais composições de pó seco são fornecidos na Patente Norte-Americana No. 7.442.388, cuja descrição é aqui incorporada em sua totalidade para todos os propósitos.

[0118]O cátion polivalente para uso na presente invenção, em uma modalidade, é um cátion divalente. Em uma outra modalidade, o cátion divalente é cálcio, magnésio, zinco ou ferro. O cátion polivalente está presente em uma modalidade, para aumentar a T_m do fosfolípídeo tal que a composição particulada exibe uma T_m que é maior do que a temperatura de armazenamento T_s por pelo menos 20° C. A razão molar de cátion polivalente para fosfolípídeo em uma modalidade é de 0,05, por exemplo, de cerca de 0,05 a cerca de 2,0, ou de cerca de 0,25 a cerca de 1,0. Em uma modalidade, a proporção molar de cátion polivalente para fosfolípídeo é cerca de 0,50. Em uma modalidade, o cátion polivalente é cálcio e é fornecido como cloreto de cálcio.

[0119]De acordo com uma modalidade, o fosfolípídeo é um fosfolípídeo saturado. Em uma outra modalidade, o fosfolípídeo saturado é uma fosfatidilcolina saturada. Os comprimentos de cadeia de acila que podem ser empregados variam de cerca de C_{16} a C_{22} . Por exemplo, em uma modalidade, é empregado um comprimento de cadeia de acila de 16:0 ou 18:0 (isto é, palmitoil e estearoil). Em uma modalidade de fosfolípídeo, é fornecido um tensoativo pulmonar natural ou sintético como o componente fosfolípídeo. Nesta modalidade, o fosfolípídeo pode constituir até

90 a 99,9% p/p do tensoativo pulmonar. Fosfolipídios adequados de acordo com este aspecto da invenção incluem tensoativos pulmonares naturais ou sintéticos, tais como aqueles comercialmente disponíveis sob as marcas comerciais ExoSurf, InfaSurf® (Ony, Inc.), Survanta, CuroSurf e ALEC.

[0120]A Tm das partículas de fosfolipídio-glicopeptídeo, em uma modalidade, é manipulada pela variação da quantidade de cátions polivalentes na composição.

[0121]Os fosfolipídios tanto de fontes naturais como sintéticas são compatíveis com as composições administradas pelos métodos aqui fornecidos, e podem ser usados em concentrações variáveis para formar a matriz estrutural. Os fosfolipídeos geralmente compatíveis compreendem aqueles que têm uma transição de fase de gel para líquido maior do que cerca de 40° C. Os fosfolipídios incorporados em uma modalidade, são lipídios saturados de cadeia relativamente longa (isto é, C₁₆-C₂₂) e em uma outra modalidade, compreendem fosfolipídios saturados. Em ainda outra modalidade, o fosfolipídeo saturado é uma fosfatidilcolina saturada. Em ainda outra modalidade, a fosfatidilcolina saturada tem um comprimento de cadeia de acila de 16:0 ou 18:0 (palmitoil ou estearoil). Os fosfolipídeos exemplares úteis nas preparações estabilizadas reveladas compreendem, fosfoglicerídeos tais como dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), disteroilfosfatidilcolina (DSPC), diaraquidoilfosfatidilcolina, dibenoilfosfatidilcolina, difosfatidil glicerol, fosfatidilcolinas de cadeia curta, fosfatidiletanolaminas saturadas de cadeia longa, fosfatidilserinas saturadas de cadeia longa, fosfatidilgliceróis saturados de cadeia longa, fosfatidilinositóis saturados de cadeia longa.

[0122]Em adição ao fosfolipídeo, um co-tensoativo ou combinações de tensoativos, incluindo o uso de um ou mais na fase líquida e um ou mais associados com as composições particuladas, podem ser usados nas composições fornecidas através dos métodos aqui fornecidos. Por "associado com ou compreende" significa que as composições particuladas podem incorporar, adsorver, absorver, ser revestidas com ou ser formadas pelo tensoativo. Os tensoativos incluem compostos fluorados e não fluorados e podem incluir lipídios saturados e insaturados,

detergentes não iônicos, copolímeros em bloco não iônicos, tensoativos iônicos e suas combinações. Em uma modalidade que compreende dispersões estabilizadas, os tensoativos não fluorados são relativamente insolúveis no meio de suspensão.

[0123]Detergentes não iônicos compatíveis adequados como co-tensoativos nas composições aqui fornecidas incluem ésteres de sorbitano incluindo trioleato de sorbitano (Span™ 85), sesquioleato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, polioxietileno (20) (Brij ® S20), monolaurato de sorbitano, e monooleato de sorbitano de polioxietileno (20), éter de oleil polioxietileno (2), éter estearílico de polioxietileno (2), éter laurílico de polioxietileno (4), ésteres de glicerol, e ésteres de sacarose. Copolímeros em bloco incluem copolímeros em dibloco e tribloco de polioxietileno e polioxipropileno, incluindo poloxâmero 188 (Pluronic ® F - 68), poloxâmero 407 (Pluronic ® F -127), e poloxâmero 338. Tensoativos iônicos tais como sulfossuccinato de sódio, e sabões de ácido graxo também podem ser utilizados.

[0124]As composições particuladas de fosfolipídeo-glicopeptídeo podem incluir lipídeos adicionais tais como um glicolipídio, gangliosídeo GM1, esfingomielina, ácido fosfatídico, cardiolipina; um lipídio contendo uma cadeia polimérica tal como polietileno glicol, quitina, ácido hialurônico, ou polivinilpirrolidona; um lipídio contendo mono -, di- e polissacarídeos sulfonados; um ácido graxo tal como ácido palmítico, ácido esteárico, e/ou ácido oleico; colÉsterol, ésteres de colÉsterol e hemi-succinato de colÉsterol.

[0125]Em adição ao fosfolipídeo e cátion polivalente, a composição particulada distribuída através dos métodos aqui providos também pode incluir um material biocompatível e, em algumas modalidades, polímero biodegradável, copolímero ou mistura ou outra combinação dos mesmos. O polímero em uma modalidade é um polilactídeo, polilactídeo-glicolídeo, ciclodextrina, poliacrilato, metilcelulose, carboximetilcelulose, álcool polivinílico, polianidrido, polilactama, polivinil pirrolidona, polissacarídeo (por exemplo, dextrano, amido, quitina,

quitosano), ácido hialurônico, proteína (por exemplo, albumina, colágeno, gelatina etc).

[0126] Além dos materiais poliméricos e tensoativos acima mencionados, outros excipientes podem ser adicionados a uma composição particulada, por exemplo, para melhorar a rigidez da partícula, rendimento de produção, dose emitida e deposição, vida em prateleira e/ou aceitação do paciente. Tais excipientes opcionais incluem, mas não estão limitados a: agentes corantes, agentes mascaradores de sabor, tampões, agentes higroscópicos, antioxidantes e estabilizantes químicos. Outros excipientes podem incluir, mas não estão limitados a, carboidratos, incluindo monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos. Por exemplo, monossacarídeos tais como dextrose (anidra e monohidrato), galactose, manitol, D-manose, sorbitol, sorbose e semelhantes; dissacarídeos tais como lactose, maltose, sacarose, trealose e semelhantes; trissacarídeos tais como rafinose e semelhantes; e outros carboidratos tais como amidos (hidroxietil amido), ciclodextrinas e maltodextrinas. Misturas de carboidratos e aminoácidos são ainda mantidas como estando dentro do escopo da presente invenção. A inclusão de ácidos orgânicos (por exemplo, cloreto de sódio), ácidos orgânicos e seus sais (por exemplo, ácidos carboxílicos e seus sais tais como citrato de sódio, ascorbato de sódio, gluconato de magnésio, gluconato de sódio, cloridrato de trometamina etc) e tampões também pode ser empreendida. Sais e/ou sólidos orgânicos tais como carbonato de amônio, acetato de amônio, cloreto de amônio ou cânfora também podem ser empregados.

[0127] De acordo com uma modalidade, as composições particuladas podem ser usadas na forma de pós secos ou na forma de dispersões estabilizadas compreendendo uma fase não aquosa. As dispersões ou pós da presente invenção podem ser usadas em conjunto com inaladores de dose medida (MDIs), inaladores de pó seco (DPIs), atomizadores, ou nebulizadores para fornecer administração pulmonar.

[0128]Embora vários procedimentos sejam geralmente compatíveis com a produção de certas composições de pó seco aqui descritas, a secagem por aspersão é um método particularmente útil. Como é bem conhecido, a secagem por pulverização é um processo de uma etapa que converte uma alimentação líquida a uma forma particulada seca. Com relação às aplicações farmacêuticas, será apreciado que a secagem por pulverização tem sido usada para fornecer material em pó para várias vias administrativas incluindo inalação. Veja, por exemplo, M. Sacchetti e M. M. Van Oort in: *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy*, A. J. Hickey, ed. Marcel Dekkar, Nova Iorque, 1996, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade para todos os propósitos. Em geral, a secagem por pulverização consiste em colocar em conjunto um líquido altamente disperso, e um volume suficiente de ar quente para produzir evaporação e secagem das gotículas líquidas. A preparação a ser secada por pulverização ou alimentação (ou carga de alimentação) pode ser qualquer solução, suspensão, pasta, dispersão coloidal ou pasta que pode ser atomizada usando-se o aparelho de secagem por aspersão selecionado. Em uma modalidade, o material de alimentação compreende um sistema coloidal tal como uma emulsão, emulsão reversa, microemulsão, emulsão múltipla, dispersão particulada, ou pasta. Tipicamente, a alimentação é pulverizada em uma corrente de ar filtrado quente que evapora o solvente e transporta o produto seco para um coletor. O ar gasto é então descarregado com o solvente.

[0129]Será ainda apreciado que secadores de pulverização, e especificamente seus atomizadores, podem ser modificados ou personalizados para aplicações especializadas, por exemplo, a pulverização simultânea de duas soluções utilizando uma técnica de bico duplo. Mais especificamente, uma emulsão água-em-óleo pode ser atomizada a partir de um bocal e uma solução contendo um antiaderente, tal como manitol, pode ser co-atomizada a partir de um segundo bocal. Em uma modalidade, pode ser desejável empurrar a solução de alimentação através de um bocal projetado personalizado utilizando uma bomba de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). Os exemplos de métodos e sistemas de secagem por

pulverização adequados para a produção de pós secos da presente invenção são apresentados nas Patentes Norte-Americanas Nos. 6.077.543, 6.051.256, 6.001.336, 5.985.248 e 5.976.574, cada uma das quais é incorporada em sua totalidade por referência.

[0130] Enquanto as partículas em pó secadas por atomização resultantes são de forma aproximadamente esférica, quase uniformes em tamanho e frequentemente são ocas, pode haver algum grau de irregularidade no formato, dependendo do glicopeptídeo incorporado de Fórmulas (I)-(II) e das condições de secagem por pulverização. Em uma modalidade, um agente de inflar (ou agente de sopro) é usado na produção de pó seco por atomização, por exemplo, conforme descrito em WO 99/16419, incorporado por referência aqui em sua totalidade para todos os propósitos. Adicionalmente, uma emulsão pode ser incluída com o agente de inflar como a fase dispersa ou contínua. O agente de inflar pode ser disperso com uma solução de tensoativo, usando, por exemplo, um microfluidizador comercialmente disponível a uma pressão de cerca de 5000 a 15.000 PSI. Este processo forma uma emulsão, e em algumas modalidades, uma emulsão estabilizada por um tensoativo incorporado, e pode compreender gotículas de submícron de agente de sopro imiscível em água dispersos em uma fase contínua aquosa. O agente de sopro em uma modalidade é um composto fluorado (por exemplo, perfluorexano, brometo de perfluorocitila, perfluorocitila etano, perfluorodecalina, perfluorbutil etano) que vaporiza durante o processo de secagem por pulverização, deixando em geral microesferas de luz aerodinamicamente porosas ocas. Outros agentes de sopro líquidos adequados incluem óleos não fluorados, clorofórmio, Freons, acetato de etila, álcoois e hidrocarbonetos. Gases de nitrogênio e dióxido de carbono são também contemplados como um agente de sopro adequado. O perfluorocitil etano é o agente de sopro em uma modalidade.

[0131] Quaisquer componentes são selecionados, sendo que a primeira etapa na produção em partículas em uma modalidade compreende a preparação da matéria-prima de alimentação. O glicopeptídeo selecionado é dissolvido em um

solvente, por exemplo, água, dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetila (DMSO), acetonitrila, etanol, metanol, ou suas combinações, para produzir uma solução concentrada. O cátion polivalente pode ser adicionado à solução de glicopeptídeo ou pode ser adicionado à emulsão de fosfolipídeo como discutido abaixo. O glicopeptídeo pode também ser disperso diretamente na emulsão, particularmente no caso de agentes insolúveis em água. Alternativamente, o Glicopeptídeo é incorporado na forma de uma dispersão sólida particulada. A concentração do glicopeptídeo usada depende da quantidade de glicopeptídeo necessária no pó final e no desempenho do dispositivo de distribuição empregado (por exemplo, a dose de partícula fina para um MDI ou DPI). Conforme necessário, os co-tensoativos tais como poloxâmero 188 ou span 80 podem ser dispersos nesta solução anexa. Adicionalmente, excipientes tais como açúcares e amidos também podem ser adicionados.

[0132] Em uma modalidade, uma emulsão de óleo em água contendo cátion polivalente é então formada em um recipiente separado. O óleo empregado em uma modalidade é um fluorcarboneto (por exemplo, brometo de perfluorooctila, perfluorooctil etano, perfluorodecalina) que é emulsificado com um fosfolipídeo. Por exemplo, o cátion polivalente e o fosfolipídeo podem ser homogeneizados em água destilada quente (por exemplo, 60° C) utilizando um misturador mecânico de alto cisalhamento adequado (por exemplo, misturador Ultra-Turrax modelo T -25) a 8.000 rpm por 2 a 5 minutos. Em uma modalidade, 5 a 25 g de fluorcarbono são adicionados gota a gota à solução de tensoativo dispersa enquanto misturando. O perfluorcarbono contendo cátion polivalente resultante em emulsão de água é então processado utilizando um homogeneizador de alta pressão para reduzir o tamanho da partícula. Em uma modalidade, a emulsão é processada a 12.000 a 18.000 PSI, 5 passagens discretas e mantidas a 50 a 80° C.

[0133] A solução de glicopeptídeo (ou suspensão) e emulsão de perfluorcarbono são então combinadas e alimentadas no secador por pulverização. Em uma modalidade, as duas preparações são miscíveis. Enquanto o glicopeptídeo

é solubilizado separadamente para os propósitos da presente discussão será apreciado que, em outras modalidades, o glicopeptídeo pode ser solubilizado (ou disperso) diretamente na emulsão. Em tais casos, a emulsão de glicopeptídeo é simplesmente secada por pulverização sem a combinação de uma preparação de glicopeptídeo separada.

[0134]Condições de operação tais como temperatura de entrada e saída, taxa de alimentação, pressão de atomização, taxa de fluxo do ar de secagem e configuração de bocal podem ser ajustadas de acordo com as diretrizes do fabricante para produzir o tamanho de partícula desejado, e rendimento de produção das partículas secas resultantes. A seleção de aparelhos e condições de processamento apropriadas está bem dentro da competência daqueles versados na técnica. Em uma modalidade, a composição particulada compreende micro- ou nanopartículas ocas, porosas, secadas por aspersão.

[0135]Junto com a secagem por aspersão, as composições particuladas úteis na presente invenção podem ser formadas por liofilização. Aqueles versados na técnica apreciarão que a liofilização é um processo de secagem por congelamento em que a água é sublimada da composição depois de ela ser congelada. Métodos para a obtenção de particulados liofilizados são conhecidos por aqueles versados na técnica. A massa liofilizada contendo uma estrutura semelhante a espuma fina pode ser micronizada usando técnicas conhecidas na técnica.

[0136]Além das técnicas acima mencionadas, as composições particuladas de glicopeptídeo ou as partículas de glicopeptídeo fornecidas aqui também podem ser formadas utilizando-se um método onde uma solução de alimentação (ou emulsão ou aquosa) contendo agentes de formação de parede é rapidamente adicionada a um reservatório de óleo aquecido (por exemplo, perflubron ou outros FCs de alto ponto de ebulição) sob pressão reduzida. A água e os solventes voláteis da solução de alimentação rapidamente ferve e são evaporados. Este processo proporciona uma estrutura perfurada a partir dos agentes formadores de parede similares a arroz expandido ou pipoca. Em uma modalidade, os agentes formadores de parede são

insolúveis no óleo aquecido. As partículas resultantes podem então ser separadas do óleo aquecido utilizando-se uma técnica de filtragem e em seguida secadas sob vácuo.

[0137]Em outra modalidade, as composições particuladas da presente invenção podem também ser formadas utilizando-se um método de emulsão dupla. No método de dupla emulsão, o medicamento é primeiramente disperso em um polímero dissolvido em um solvente orgânico (por exemplo, cloreto de metileno, acetato de etila) por sonicação ou homogeneização. Esta emulsão primária é então estabilizada por formação de uma emulsão múltipla em uma fase aquosa contínua contendo um emulsificante tal como álcool polivinílico. A evaporação ou extração utilizando técnicas e aparelhos convencionais remove então o solvente orgânico. As partículas resultantes são lavadas, filtradas e secadas antes de sua combinação com um meio de suspensão apropriado.

[0138]A fim de maximizar a dispersibilidade, a estabilidade da dispersão e otimizar a distribuição quando da administração, o tamanho médio geométrico de partícula das composições particuladas em uma modalidade, é de cerca de 0,5-50 μm , por exemplo, de cerca de 0,5 μm a cerca de 10 μm ou de cerca de 0,5 a cerca de 5 μm . Em uma modalidade, o tamanho médio geométrico de partícula (ou diâmetro) das composições particuladas é menor que 20 μm ou menor que 10 μm . Em uma outra modalidade, o diâmetro geométrico médio é \leq que cerca de 7 μm ou \leq 5 μm . Em ainda outra modalidade, o diâmetro geométrico da massa é \leq de cerca de 2,5 μm . Em uma modalidade, a composição particulada compreende um pó de invólucros esféricos secos, ocos, porosos, de cerca de 0,1 a cerca de 10 μm , por exemplo, de cerca de 0,5 a cerca de 5 μm de diâmetro, com espessuras de invólucro de cerca de 0,1 μm a cerca de 0,5 μm .

[0139]Métodos para o tratamento de doenças infecciosas, especialmente aquelas causadas por micro-organismos Gram-positivos, são fornecidos. O método compreende, em uma modalidade, a administração a um paciente em necessidade de tratamento, uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de um

derivado de LGPC, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O derivado de LGPC contém uma porção lipofílica amino conjugada primária que é clivável por hidrólise enzimática. A porção lipofílica é conjugada ao grupo amino primário por meio de um grupo funcional capaz de sofrer hidrólise enzimática. O grupo funcional que sofre hidrólise enzimática, em uma modalidade, é conjugado ao grupo amino primário através de um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada, por exemplo, um grupo metila, etila, propila ou butila. Em outra modalidade, o grupo funcional é uma amida que compreende o átomo de nitrogênio do grupo amino primário do glicopeptídeo. O método compreende, em uma modalidade, a administração da composição que compreende o derivado de LGPC ao paciente em necessidade de tratamento por inalação.

[0140]Em uma modalidade dos métodos aqui providos, uma composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável de um dos mencionados anteriormente, é administrada a um paciente em necessidade de tratamento.

[0141]Sem se ater à teoria particular, acredita-se que os grupos R¹ conjugados aos glicopeptídeos providos aqui facilitam a absorção celular do glicopeptídeo no local de infecção, por exemplo, captação de macrófagos.

[0142]Uma "quantidade eficaz" de um composto de Fórmula (I) ou (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável de Fórmula (I) ou (II), é uma quantidade que pode fornecer a resposta terapêutica desejada. A quantidade eficaz pode se referir a uma única dose como parte de doses múltiplas durante um período de administração, ou como a dosagem total do LGPC dado durante o período de administração. Um regime de tratamento pode incluir substancialmente a mesma dose para cada administração de LGPC, ou pode compreender pelo menos uma, pelo menos duas ou pelo menos três dosagens diferentes.

[0143]De acordo com uma modalidade, é provido um método para tratar uma infecção devido a uma bactéria Gram-positiva, incluindo, mas não se limitando a, gêneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Corynebacterium*,

Nocardia, *Clostridium*, e *Listeria*. Em uma modalidade, a infecção é devida a uma bactéria cocci Gram-positiva. Em uma outra modalidade, a infecção por cocci Gram-positiva é uma infecção por *Staphylococcus*, *Enterococcus* ou *Streptococcus*.

[0144]A infecção bacteriana tratada pelos métodos aqui providos pode estar presente como bactérias de flutuação livre planctônica, um biofilme, ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade, a infecção tratada com os métodos aqui fornecidos é uma infecção pulmonar.

[0145]Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana Gram-positiva. Em uma outra modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana Gram-positiva pulmonar.

[0146]Em uma modalidade, a infecção bacteriana Gram-positiva é uma infecção por cocci Gram-positiva. Em uma outra modalidade, a infecção por cocci Gram-positiva é uma infecção por *Streptococcus*, *Enterococcus* ou um *Staphylococcus*.

[0147]Nas poucas décadas passadas, houve uma diminuição na suscetibilidade de cocos Gram-positivos a antibacterianos para o tratamento de infecção. Veja, por exemplo, Alvarez-Lerma et al (2006) *Drugs* 66, pp. 751-768, incorporado por referência aqui em sua totalidade para todos os propósitos. Como tal, em um aspecto, a presente invenção trata esta necessidade pelo fornecimento de uma composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em um método para o tratamento de um paciente em necessidade do mesmo para uma infecção por cocci Gram-positiva que é resistente a um antibacteriano diferente. Por exemplo, em uma modalidade, a infecção por cocci Gram-positiva é uma infecção bacteriana resistente à penicilina ou resistente à vancomicina. Em uma outra modalidade, a infecção bacteriana resistente é uma infecção *Staphylococcus* resistente à meticilina, por exemplo, *S. aureus* resistente à meticilina ou uma infecção *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina. Em outra modalidade, a infecção bacteriana resistente é uma infecção por *Staphylococcus* resistente a oxacilina (por exemplo, *S.*

aureus), uma infecção *Enterococcus* resistente a vancomicina ou uma infecção de *Streptococcus* resistente à penicilina (por exemplo, *S. pneumoniae*). Em ainda outra modalidade, a infecção por cocci Gram-positiva é um enterococci resistente a vancomicina (VRE), *Staphylococcus* resistente à meticilina (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina (MRSE), *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina também resistente a teicoplanina (VRE Fm Van A), *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina sensível a teicoplanina (VRE Fm Van B), *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina também resistente a tecoplanina (VRE Fs Van A), *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina sensível a tecoplanina (VRE Fs Van B), ou *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (PSRP).

[0148]De acordo com uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento de uma infecção bacteriana compreendendo a administração de uma composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao paciente. Por exemplo, a composição pode ser administrada ao paciente através de administração pulmonar ou via administração parenteral (por exemplo, intravenosa).

[0149]Como aqui fornecido, são providos derivados de LGPC de Fórmulas (I) e (II). Tais compostos são úteis no tratamento de infecções bacterianas, incluindo, mas não se limitando a, infecções pulmonares e, especificamente, infecções pulmonares causadas por bactérias Gram-positivas. Os derivados de LGPC providos aqui possuem uma porção biologicamente lábil (por exemplo, amida, éster) conectada via um grupo amina do glicopeptídeo, por exemplo, uma amina primária. Subsequente à administração, a porção biologicamente lábil sofre clivagem por qualquer mecanismo disponível (por exemplo, hidrólise ou clivagem enzimática), fornecendo um ou mais metabólitos glicopeptídeos. Em algumas modalidades, o metabólito glicopeptídeo proporciona um tempo de residência diminuído nos pulmões comparado com o composto glicopeptídeo não metabolizado, ajudando assim na eliminação do agente terapêutico deste órgão.

[0150] Em uma modalidade, o composto de Fórmula (I) ou (II), e seu respectivo metabólito, proporciona um efeito sinérgico contra a infecção bacteriana que está sendo tratada.

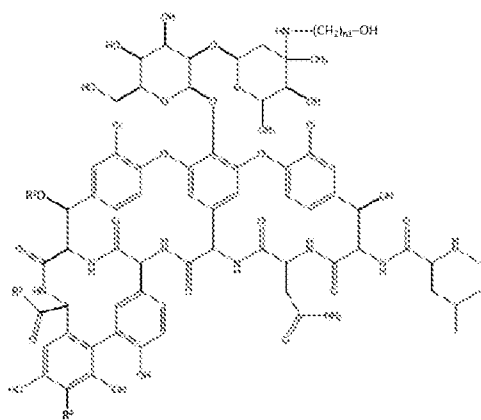
[0151] Metabólitos de derivados de LGPC de Fórmula (I) (ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo), em uma modalidade, têm as seguintes estruturas (Glicopeptídeo, R¹, n₁ e n₂ como definido acima).

[0152] • O glicopeptídeo-(CH₂)_{n₁}-OH (um metabólito de um composto de Fórmula (I), onde R¹ é -(CH₂)_{n₁}-O-C(O)-(CH₂)_{n₂}-CH₃; -(CH₂)_{n₁}-O-C(O)-O-(CH₂)_{n₂}-CH₃; ou -(CH₂)_{n₁}-O-C(O)-NH-(CH₂)_{n₂}-CH₃)

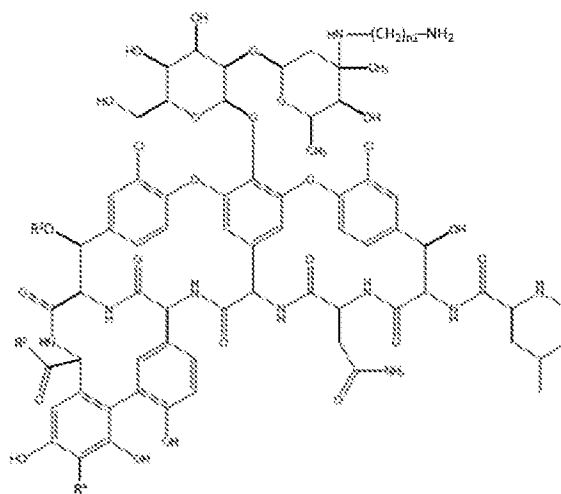
[0153] • O glicopeptídeo-(CH₂)_{n₁}-NH₂ (um metabólito de um composto de Fórmula (I), onde R¹ é -(CH₂)_{n₁}-NH-C(O)-(CH₂)_{n₂}-CH₃; ou -(CH₂)_{n₁}-NH-C(O)-O-(CH₂)_{n₂}-CH₃)

[0154] • O glicopeptídeo-(CH₂)_{n₁}-C(O)OH (um metabólito de um composto de Fórmula (I), onde R¹ é -(CH₂)_{n₁}-C(O)-NH-(CH₂)_{n₂}-CH₃ ou -(CH₂)_{n₁}-C(O)-O-(CH₂)_{n₂}-CH₃)

[0155] Metabólitos de derivados de LGPC de Fórmula (II) (ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo) têm as seguintes estruturas (R¹, R², R³, R⁴, n₁ e n₂ definidos acima):



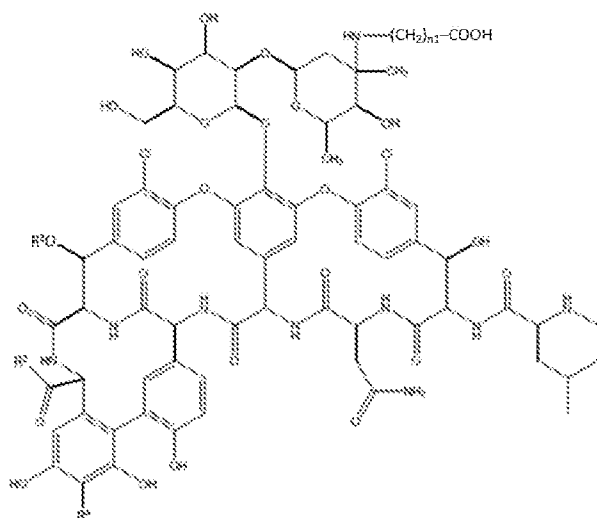
Metabólito 1



Metabólito 2

Um metabólito de um composto de Fórmula (II), onde R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$; ou $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$

Um metabólito de um composto de Fórmula (II), onde R^1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$



Metabólito 3

O metabólito de um composto de Fórmula (II), onde R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-C(O)O-(CH_2)_{n2}-CH_3$

[0156] Em uma modalidade, uma infecção por cocci Gram-positiva é tratada com um dos métodos aqui fornecidos. Em uma outra modalidade, a infecção por cocci Gram-positiva é uma infecção por *Staphylococcus*. *Staphylococcus* são bactérias não-móveis Gram-positivas que colonizam a pele e as membranas mucosas. *Staphylococci* são esféricos e ocorrem em agrupamentos microscópicos semelhantes a uvas. O habitat natural do *Staphylococcus* é o nariz; ele pode ser isolado em 50% de indivíduos normais. 20% das pessoas são portadores na pele e 10% de pessoas abrigam *Staphylococcus* nos seus intestinos. Exemplos de infecções de *Staphylococci* tratáveis com os métodos e composições aqui providos, incluem *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. auricularis*, *S. carnosus*, *S. haemolyticus*, *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus*, *S. sciuri*, *S. simulans*, e *S. warneri*. Em

uma modalidade, a infecção por *Staphylococcus* é infecção por *Staphylococcus* (*S. aureus*).

[0157]Embora tenham havido cerca de 20 espécies de *Staphylococcus* relatadas, sabe-se que apenas *Staphylococcus* e *Staphylococcus epidermis* são significativos em suas interações com seres humanos.

[0158]Em uma modalidade, a infecção por *Staphylococcus* é uma infecção por *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*). Em outra modalidade, a infecção por *Staphylococcus* é uma infecção por *Staphylococcus epidermis* (*S. epidermis*). Uma infecção por *Staphylococcus*, por exemplo, *S. aureus* é tratada em uma modalidade, em um paciente que foi diagnosticado com pneumonia associada com ventilação mecânica.

[0159]Em uma modalidade, a infecção por *S. aureus* é uma infecção *Staphylococcus* resistente à meticilina (MRSA). Em outra modalidade, a infecção de *S. aureus* é uma infecção de *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA). Em outra modalidade, a infecção de *S. aureus* é uma infecção de *S. aureus* (VISA), ou uma infecção de *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA).

[0160]Em uma modalidade, a espécie *Staphylococcus* é resistente a uma penicilina tal como meticilina. Em uma outra modalidade, a espécie *Staphylococcus* é *Staphylococcus* resistente à meticilina (MRSA) ou *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina (MRSE). As espécies *Staphylococcus*, em outra modalidade, são *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA), *S. aureus* resistente a vancomicina (VISA), ou *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA).

[0161]O *S. aureus* coloniza principalmente as passagens nasais, mas pode ser encontrado regularmente na maioria dos locais anatômicos, incluindo a cavidade oral da pele, e o trato gastrointestinal. Em uma modalidade, a infecção por *S. aureus* é tratada com um dos métodos e/ou composições aqui fornecidos.

[0162]A infecção de *S. aureus* pode ser associada à cuidados de saúde, isto é, adquirida em hospital ou outro estabelecimento de cuidados com a saúde, ou adquirida em comunidade.

[0163]Em uma modalidade, a infecção Estafilocócica tratada com um dos métodos e/ou composições fornecidas aqui, causa endocardite ou septicemia (seps). Como tal, o paciente em necessidade de tratamento com um dos métodos e/ou composições aqui fornecidos, em uma modalidade, é um paciente endocardite. Em outra modalidade, o paciente é um paciente septicêmico (seps).

[0164]Em uma modalidade, a infecção bacteriana é resistente à eritromicina (erm^R), *S. aureus* intermediário a vancomicina (VISA); *S. aureus* intermediário a vacomicina heterogêneo (hVISA), *S. epidermidis* estafilocócico coagulase-negativo (CoNS), *S. pneumoniae* intermediário a penicilina (PISP), ou *S. pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP). Em ainda outra modalidade, a administração compreende a administração via inalação.

[0165]Em uma modalidade, a infecção por cocci Gram-positivo é uma infecção por *Streptococcus*. *Streptococci* são cocos Gram-positivos, não-móveis que dividem em um plano, produzindo cadeias de células. Os patógenos primários incluem *S. pyrogenes* e *S. pneumoniae*, mas outras espécies podem ser oportunistas. *S. pyrogenes* é a causa principal de faringite bacteriana e tonsillite. Ela também pode produzir sinusite, otite, artrite e infecções ósseas. Algumas cepas preferem a pele, produzindo infecções superficiais (impetigo) ou profundas (celulite). *Streptococcus pneumoniae* é tratada, em uma modalidade, em um paciente que foi diagnosticado com pneumonia adquirida por comunidade ou meningite purulenta.

[0166] *S. pneumoniae* é a causa principal de pneumonia bacteriana em adultos, e em uma modalidade, uma infecção devido a *S. pneumoniae* é tratada através de um dos métodos e/ou composições aqui fornecidos. Sua virulência é ditada por sua cápsula. As toxinas produzidas por estreptococos incluem: estreptolisinas (S & O), NADase, hialuronidase, estreptoquinase, DNAses, toxina eritrogênica (que causa a erupção escarlatina pela produção de danos aos vasos sanguíneos; requer que células bacterianas sejam lisogenizadas por fagos que codificam toxina). Exemplos de infecções de *Streptococcus* tratáveis com as composições e métodos aqui fornecidos incluem, *S. agalactiae*, *S. anginosus*, *S. bovis*, *S. canis*, *S.*

constellatus, *S. dysgalactiae*, *S. equi*, *S. equinus*, *S. Mae*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. parasanguinis*, *S. peroris*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. rattii*, *S. salivarius*, *S. salivarius ssp. thermophilus*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *S. suis*, *S. uteri*, *S. vestibularis*, *S. viridans*, e *S. zooepidemicus*.

[0167]Em uma modalidade, a infecção por *Streptococcus* é infecções por *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. bovis*, *S. anginosus*, *S. sanguinis*, *S. suis*, *S. mitis*, *S. pneumoniae*, ou um *S. mutans*. Em outra modalidade, a infecção por *Streptococcus* é uma infecção de *S. mutans*.

[0168]Em ainda outra modalidade, a infecção por *Streptococcus* é uma infecção de *S. pneumoniae*. Em ainda outra modalidade, a infecção por *Streptococcus* é uma infecção por *S. dysgalactiae*. Em uma outra modalidade, a infecção por *Streptococcus* é uma infecção por *S. pyogenes*.

[0169]Em uma modalidade, a infecção por cocci Gram-positiva é uma infecção por *Enterococcus*. Em outra modalidade, a infecção por *Enterococcus* é uma infecção resistente a vancomicina (VRE). Em uma outra modalidade, a infecção por *Enterococcus* é uma infecção sensível a vancomicina (VSE).

[0170]O gênero *Enterococci* consiste em organismos Gram-positivos, facultativamente anaeróbicos que são ovóides em forma e aparecem em esfregaços em cadeias curtas, em pares, ou como células únicas. *Enterococci* são patógenos humanos importantes que são crescentemente resistentes a agentes antimicrobianos. Exemplos de *Enterococci* tratáveis com os métodos e composições fornecidos aqui são *E. avium*, *E. durans*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum*, e *E. solitarius*. Uma espécie *Enterococcus* é tratada, em uma modalidade, em um paciente que foi diagnosticado com uma infecção relacionada ao cateter urinário.

[0171]Em uma modalidade dos métodos aqui providos, um paciente em necessidade do mesmo é tratado para uma infecção por *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*). Em uma outra modalidade, a infecção é uma infecção pulmonar. Em outra modalidade, um paciente em necessidade do mesmo é tratado para uma infecção de

Enterococcus faecium (*E. faecium*). Em uma outra modalidade, a infecção é uma infecção pulmonar.

[0172]Em uma modalidade, um paciente em necessidade do mesmo é tratado para uma infecção de *Enterococcus* que é resistente ou sensível a vancomicina ou resistente à penicilina. Em uma outra modalidade, a infecção de *Enterococcus* é uma infecção de *E. faecalis* ou *E. faecium*. Em uma modalidade específica, a infecção *Enterococcus* é uma infecção *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*). Em uma modalidade, a infecção de *E. faecalis* é uma infecção de *E. faecalis* sensível à vancomicina. Em outra modalidade, a infecção de *E. faecalis* é uma infecção de *E. faecalis* resistente à vancomicina. Em ainda outra modalidade, a infecção de *E. faecalis* é uma infecção de *E. faecalis* resistente à ampicilina. Em outra modalidade, a infecção de *Enterococcus* é uma infecção de *Enterococcus faecium* (*E. faecium*). Em ainda outra modalidade, a infecção de *E. faecium* é uma infecção de *E. faecium* resistente a vancomicina. Em uma outra modalidade, a infecção de *E. faecium* é uma infecção de *E. faecium* resistente à ampicilina. Ainda em uma outra modalidade, a infecção de *E. faecium* é uma infecção de *E. faecium* sensível à vancomicina.

[0173]As bactérias do gênero *Bacillus* são aeróbicas, de formação de endosporos, hastes Gram-positivas, e infecções devido a tais bactérias são tratáveis através dos métodos e composições aqui fornecidos.

[0174]Espécies de *Bacillus* podem ser encontradas em solo, ar e água onde elas estão envolvidas em uma faixa de transformações químicas. Em uma modalidade, é fornecido um método para tratar uma infecção de *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*) com uma composição glicopeptídica. *Bacillus anthracis*, a infecção que causa Anthrax, é adquirida via contato direto com herbívoros infectados ou indiretamente por meio de seus produtos. As formas clínicas incluem anthrax cutâneo, a partir do manuseio de material infectado, anthrax intestinal, a partir de ingestão de carne infectada, e anthrax pulmonar a partir de inalação pó carregado por esporos. A via de administração do glicopeptídeo irá variar dependendo de como o paciente adquire a Infecção de *B. anthracis*. Por exemplo, no caso de anthrax

pulmonar, o paciente, em uma modalidade, é tratado via inalador de pó seco, nebulizador ou inalador de dose medida.

[0175]Várias outras espécies de *Bacillus*, em particular, *B. cereus*, *B. subtilis* e *B. licheniformis*, são associadas periodicamente com bacteremia/septicemia, endocardite, meningite, e infecções de feridas, as orelhas, olhos, trato respiratório, trato urinário e trato gastrointestinal, e são, portanto, tratáveis com os métodos e composições aqui fornecidos. Exemplos de espécies de *Bacillus* patogênicas cuja infecção é tratável com os métodos e composições aqui fornecidos incluem, mas não estão limitados a, *B. anthracis*, *B. cereus* e *B. coagulans*.

[0176]As *Corynebacteria* são pequenas, geralmente não-móveis, Gram-positivas, não-esporulentas, bacilos pleomórficos e infecções devido a estas bactérias são tratáveis através dos métodos aqui fornecidos. *Corynebacterium diphtheria* é o agente etiológico da difteria, uma doença respiratória superior afetando principalmente as crianças, e é tratável através dos métodos e composições aqui fornecidos. Exemplos de outras espécies de *Corynebacteria* tratáveis com os métodos e composições aqui fornecidos incluem *Corynebacterium diphtheria*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Corynebacterium tenuis*, *Corynebacterium striatum*, e *Corynebacterium minutissimum*.

[0177]As bactérias do gênero *Nocardia* são hastes Gram-positivas, parcialmente solúveis em ácido, que crescem lentamente em cadeias de ramificação que se assemelham às hifas fúngicas. Três espécies causam quase todas as infecções humanas: *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, e *N. caviae*, e os pacientes com tais infecções podem ser tratados com as composições e métodos aqui fornecidos. Infecção é por inalação de bacilos aerotransportados a partir de uma fonte ambiental (solo ou material orgânico). Outras espécies *Nocardial* tratáveis com os métodos e composições aqui providos incluem *N. aerocolonigenes*, *N. africana*, *N. argentinensis*, *N. asteroides*, *N. blackwelli*, *N. brasiliensis*, *N. brevicalea*, *N. cornea*, *N. caviae*, *N. cerradoensis*, *N. corallina*, *N. cyriacigeorgica*, *N. dassonvillei*, *N. elegans*, *N. farcinica*, *N. nigritans*, *N. nova*, *N. opaca*, *N. otitidis-cavarium*, *N. paucivorans*, *N.*

pseudobrasiliensis, *N. rubra*, *N. transvelencesis*, *N. uniformis*, *N. vaccinii*, e *N. veterana*.

[0178]A Clostridia é formação de esporos, anaeróbios Gram-positivos e infecções devido a tais bactérias são tratáveis através dos métodos e composições aqui fornecidos. Em uma modalidade, um dos métodos aqui providos é usado para tratar uma infecção de *Clostridium tetani* (*C. tetani*), o agente etiológico do tétano. Em outra modalidade, um dos métodos aqui providos é usado para tratar uma infecção de *Clostridium botulinum* (*C. botulinum*), o agente etiológico de botulismo. Em ainda outra modalidade, um dos métodos aqui providos é usado para tratar uma infecção de *C. perfringens*, um dos agentes etiológicos de gangrena gasosa. Outras espécies de *Clostridium* tratáveis com os métodos e composições da presente invenção incluem, *C. difficile*, *C. perfringens*, e/ou *C. sordelli*. Em uma modalidade, a infecção a ser tratada é uma infecção de *C. difficile*.

[0179]Listeria são bastões Gram-positivas não formadoras de esporos, não ramificadas, que ocorrem individualmente ou formam cadeias curtas. *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) é o agente causador de listeriose, e em uma modalidade, um paciente infectado com *L. monocytogenes* é tratado com um dos métodos e composições aqui fornecidos. Exemplos de espécies de Listeria tratáveis com os métodos e composições aqui fornecidos incluem *L. grayi*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. monocytogenes*, *L. seeligeri*, *L. murrayi*, e *L. welshimeri*.

[0180]Em algumas modalidades, os métodos aqui descritos são úteis no tratamento de infecções Gram-negativas. Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção por *Burkholderia*. Em algumas modalidades, a Infecção por *Burkholderia* é a infecção por *Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*), *B. dolosa*, *B. fungorum*, *B. gladioli*, *B. multivorans*, *B. vietnamiensis*, *B. ambifaria*, *B. andropogonis*, *B. anthina*, *B. brasiliensis*, *B. calcdonica*, *B. caribensis* ou uma *B. caryophylli*.

[0181]*Burkholderia* é um gênero de Proteobactéria cujos membros patogênicos incluem entre outros o complexo *Burkholderia cepacia* que ataca

humanos; *Burkholderia pseudomallei*, agente causador de melioidose; e *Burkholderia cepacia*, um patógeno importante de infecções pulmonares em pessoas com fibrose cística. O nome do gênero *Burkholderia* (previamente parte de *Pseudomonas*) refere-se a um grupo de virtualmente bactérias Gram-negativas ubíquas, obrigatoriamente aeróbias, em forma de bastão que são móveis por meio de flagelos polares simples ou múltiplos, com exceção de *Burkholderia mallei* que é não-móvel.

[0182]Em outra modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção de *Yersinia pestis* (*Y. pestis*).

[0183] *Yersinia pestis* (anteriormente *Pasteurella pestis*) é um cocobacilo na forma de bastão, Gram-negativo, não móvel sem esporos. É um organismo anaeróbico facultativo que pode infectar humanos através da pulga de rato oriental. O mesmo faz com que a doença peste, que leva três formas principais: pneumônica, septicêmicas e bubônica.

[0184]Em ainda outra modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção por *Francisella tularensis* (*F. tularensis*). *Francisella tularensis* é uma espécie patogênica de cocobacilo Gram-negativo, em forma de bastão, uma bactéria aeróbica. Trata-se de não formação de esporos, não-móvel e agente causador de tularemia, cuja forma pneumônica é frequentemente letal sem tratamento. Trata-se de uma bactéria intracelular exigente, facultativa, que requer cisteína para crescimento.

[0185]A infecção bacteriana em uma modalidade é uma infecção do trato respiratório. Em uma outra modalidade, a infecção é uma infecção bacteriana resistente, por exemplo, uma das infecções providas acima. O paciente tratável pelos métodos e composições aqui providos, em uma modalidade, foi diagnosticado com uma infecção do trato respiratório adquirida por comunidade, por exemplo, pneumonia. Em uma modalidade, a infecção bacteriana tratada no paciente de pneumonia é uma infecção de *S. pneumoniae*. Em outra modalidade, a infecção bacteriana tratada no paciente de pneumonia é *Mycoplasma pneumonia* ou uma espécie *Legionella*. Em outra modalidade, a infecção bacteriana no paciente de

pneumonia é resistente à penicilina, por exemplo, *S. pneumoniae* resistente à penicilina.

[0186]A infecção bacteriana, em uma modalidade, é uma infecção adquirida em hospital (HAI), ou adquirida em outra instalação de cuidados com a saúde, por exemplo, uma casa de enfermagem, instalações de reabilitação, clínica de ambulatório etc. Tais Infecções também são referidas como infecções nosocomiais. Em uma outra modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção do trato respiratório ou uma infecção da pele. Em uma modalidade, a HAI é a pneumonia. Em uma outra modalidade, a pneumonia é devida a *S. aureus*, por exemplo, MRSA.

[0187]Infecções respiratórias e em particular infecções pulmonares são bastante problemáticas para pacientes afligidos com fibrose cística (FC). De fato, tais infecções são a causa principal de deterioração pulmonar nessa população de pacientes. Os pulmões de pacientes com FC são colonizados e infectados por bactérias de uma idade precoce. Estas bactérias sobreviveram no muco alterado, que se acumula nas pequenas vias aéreas dos pulmões. A formação de biofilmes faz as infecções desta origem difíceis de tratar. Consequentemente, são necessárias opções mais robusta de tratamentos. Assim, em uma modalidade, os métodos aqui descritos são úteis no tratamento de um paciente com fibrose cística tendo uma infecção bacteriana. Em algumas modalidades, a infecção bacteriana é uma infecção pulmonar. Em outras modalidades, a infecção pulmonar é compreendida de um biofilme.

[0188]Com relação a infecções pulmonares, os compostos e composições aqui fornecidos podem ser aplicados a um paciente em necessidade de tratamento por meio de um dispositivo de administração de inalação que fornece administração local ao local de infecção.

[0189]O dispositivo de aplicação de inalação empregado em modalidades dos métodos aqui providos pode ser um nebulizador, inalador de pó seco (DPI), ou inalador de dose medida (MDI), ou qualquer outro dispositivo de administração de inalação adequado conhecido por aqueles versados na técnica. O dispositivo pode

conter e ser usado para liberar uma única dose da composição ou o dispositivo pode conter e ser usado para liberar múltiplas doses da composição da presente invenção.

[0190] De acordo com uma modalidade, uma composição particulada de pó seco é liberada a um paciente em necessidade da mesma através de um inalador de dose medida (MDI), inalador de pó seco (DPI), atomizador, nebulizador ou técnica de instilação de dose líquida (LDI) para fornecer administração de glicopeptídeo. Com relação a terapias de inalação, aqueles versados na técnica apreciarão que onde uma composição de micropartículas oca e porosa é empregada, a composição é particularmente acessível para a entrega através de um DPI. Os DPIs convencionais compreendem formulações em pó e dispositivos onde uma dose pré-determinada de medicamento, sozinha ou em uma mistura com partículas carreadoras de lactose, é administrada como um aerossol de pó seco para inalação.

[0191] O medicamento é formulado de maneira tal que ele se dispersa prontamente em partículas discretas com uma MMD entre 0,5 a 20 μm , por exemplo, de 0,5-5 μm , sendo ainda caracterizado por uma distribuição de tamanho de partícula de aerossol menor do que cerca de 10 μm de diâmetro aerodinâmico mediano de massa (MMAD), e em algumas modalidades, menor do que 5,0 μm . A MMAD dos pós estará tipicamente na faixa de cerca de 0,5-10 μm , de cerca de 0,5-5,0 μm , ou de cerca de 0,5-4,0 μm .

[0192] O pó é acionado por inspiração ou por alguma força de entrega externa, tal como ar pressurizado. Exemplos de DPIs adequados para a administração das composições particuladas da presente invenção são apresentados nas Patentes Norte-Americanas Nos. 5.740.794, 5.785.049, 5.673.686 e 4.995.385 e pedidos PCT Nos. 00/72904, 00/21594 e 01/00263, cuja descrição é incorporada por referência em suas totalidades para todos os propósitos. As formulações de DPI são tipicamente embaladas em unidades de dose única tais como aquelas apresentadas nas patentes acima mencionadas ou elas empregam sistemas de reservatório capazes de dosar múltiplas doses com a transferência manual da dose para o dispositivo.

[0193]As composições aqui descritas podem também ser administradas às passagens nasais ou pulmonares de ar de um paciente através de aerossolização, tal como com um inalador de dose medida (MDI). MDIs ativados por respiração são também compatíveis com os métodos aqui fornecidos.

[0194]Junto com as modalidades acima mencionadas, as composições aqui descritas podem ser aplicadas a um paciente em necessidade da mesma através de um nebulizador, por exemplo, um nebulizador descrito no PCT WO 99/16420, cuja descrição é aqui incorporada em sua totalidade por referência, a fim de fornecer um medicamento aerossolizado que pode ser administrado às passagens de ar pulmonares do paciente. Um dispositivo de distribuição de inalação do tipo nebulizador pode conter as composições da presente invenção como uma solução, usualmente aquosa, ou uma suspensão. Por exemplo, o composto ou composição prostaciclina pode ser suspenso em solução salina e carregado no dispositivo de aplicação de inalação. Na geração da pulverização nebulizada das composições para inalação, o dispositivo de distribuição de nebulizador pode ser acionado ultrasonicamente, por ar comprimido, por outros gases, eletrônica ou mecanicamente (por exemplo, malha vibratória ou placa de abertura). Nebulizadores de malha vibratória geram partículas finas, aerossol de baixa velocidade, e nebulizar soluções e suspensões terapêuticas em uma taxa mais rápida do que os nebulizadores de jato ou ultra-sônicos convencionais. Consequentemente, a duração do tratamento pode ser encurtada com um nebulizador de malha vibratória, em comparação com um nebulizador de jato ou ultrassônico. Nebulizadores de malha vibratória acessíveis para uso com os métodos aqui descritos incluem o Philips Respironics I-Neb®, o Omron MicroAir, o Nektar Aeronex®, e o Pari eFlow®.

[0195]O nebulizador pode ser portátil e segurado à mão, e pode ser equipado com uma unidade elétrica auto-contida. O dispositivo nebulizador pode compreender um bocal que tem dois canais de saída coincidentes de tamanho de abertura definido através dos quais a formulação líquida pode ser acelerada. Isto resulta em impacto das duas correntes e atomização da formulação. O nebulizador pode usar um atuador

mecânico para forçar a formulação líquida através de um bocal de múltiplos orifícios de tamanho de abertura definido (s) para produzir um aerossol da formulação para inalação. No projeto de nebulizadores de dose única, embalagens do tipo bolha contendo doses únicas da formulação podem ser empregadas.

[0196]Na presente invenção, o nebulizador pode ser empregado para garantir que o tamanho das partículas seja ótimo para o posicionamento da partícula dentro de, por exemplo, a membrana pulmonar.

[0197]Mediante nebulização, a composição nebulizada (também referida como "composição aerossolizada") está na forma de partículas aerossolizadas. A composição aerossolizada pode ser caracterizada pelo tamanho de partícula do aerossol, por exemplo, pela medição do "diâmetro aerodinâmico mediano de massa" ou "fração de partículas finas" associada com a composição aerossolizada. "Diâmetro aerodinâmico mediano de massa" ou "MMAD" é normalizado com relação à separação aerodinâmica das gotículas de aerossol e é determinado por medições do impactor, por exemplo, o Andersen Cascade Impactor (ACI) ou o Next Generation Impactor (NGI). A taxa de fluxo de gás, em uma modalidade, é de 28 litros por minuto para o ACI e 15 litros por minuto Para o NGI.

[0198]"Desvio padrão geométrico" ou "GSD" é uma medida da dispersão de uma distribuição de tamanhos de partículas aerodinâmicas. Os GSDs baixos caracterizam uma estreita distribuição de tamanhos de gotículas (gotículas homogeneamente dimensionadas), que é vantajosa para direcionar o aerossol para o sistema respiratório. O tamanho médio das gotículas da composição nebulizada fornecida aqui, em uma modalidade, é menor que 5 μm ou cerca de 1 μm a cerca de 5 μm , e tem um GSD em uma faixa de 1,0 a 2,2, ou cerca de 1,0 a cerca de 2,2, ou 1,5 a 2,2, ou cerca de 1,5 a cerca de 2,2.

[0199]"Fração de partículas finas" ou "FPF", conforme aqui usado, refere-se à fração do aerossol que tem um tamanho de partícula menor do que 5 μm de diâmetro, conforme medido por impacto em cascata. A FPF é geralmente expressa como uma porcentagem.

[0200]Em uma modalidade, o diâmetro aerodinâmico mediano de massa (MMAD) da composição nebulizada é de cerca de 1 μm a cerca de 5 μm , ou cerca de 1 μm a cerca de 4 μm , ou cerca de 1 μm a cerca de 3 μm ou cerca de 1 μm a cerca de 2 μm , conforme medido pelo Anderson Cascade Impactor (ACI) ou Next Generation Impactor (NGI). Em outra modalidade, o MMAD da composição nebulizada é cerca de 5 μm ou menos, cerca de 4 μm ou menos, cerca de 3 μm ou menos, cerca de 2 μm ou menos, ou cerca de 1 μm ou menos, conforme medido por impacto em cascata, por exemplo, pela ACI ou NGI.

[0201]Em uma modalidade, a MMAD do aerossol da composição farmacêutica é menor do que cerca de 4,9 μm , menor do que cerca de 4,5 μm , menor do que cerca de 4,3 μm , menor do que cerca de 4,2 μm , menor do que cerca de 4,1 μm , menor do que cerca de 4,0 μm ou menor do que cerca de 3,5 μm , conforme medido por impacto em cascata.

[0202]Em uma modalidade, a MMAD do aerossol da composição farmacêutica é de cerca de 1,0 μm a cerca de 5,0 μm , cerca de 2,0 μm a cerca de 4,5 μm , cerca de 2,5 μm a cerca de 4,0 μm , cerca de 3,0 μm a cerca de 4,0 μm ou cerca de 3,5 μm a cerca de 4,5 μm , conforme medido por impacto em cascata (por exemplo, pela ACI ou NGI).

[0203]Em uma modalidade, a FPF da composição aerossolizada é maior que ou igual a cerca de 50%, conforme medido pelo ACI ou NGI, maior que ou igual a cerca de 60%, conforme medido pelo ACI ou NGI ou maior que ou igual a cerca de 70%, conforme medido pelo ACI ou NGI. Em outra modalidade, a FPF da composição aerossolizada é de cerca de 50% a cerca de 80%, ou de cerca de 50% a cerca de 70% ou de cerca de 50% a cerca de 60%, conforme medido pelo NGI ou ACI.

[0204]Em uma modalidade, um inalador de dose medida (MDI) é empregado como o dispositivo de aplicação de inalação para as composições da presente invenção. Em uma outra modalidade, o composto prostaciclina é suspenso em um propelente (por exemplo, hidrofluorcarbono) antes da carga no MDI. A estrutura básica do MDI compreende uma válvula dosadora, um atuador e um recipiente. Um

propelente é usado para descarregar a formulação do dispositivo. A composição pode consistir em partículas de um tamanho definido suspenso no (s) líquido (s) propelente (s) pressurizado (s), ou a composição pode estar em uma solução ou suspensão de propelente (s) líquido (s) pressurizado (s). Os propelentes usados são principalmente hidrofluorcarbonos ambientalmente amigáveis (HFCs) tais como 134a e 227. O dispositivo do sistema de inalação pode distribuir uma dose única via, por exemplo, uma embalagem do tipo bolha, ou pode ser multidose de projeto. O inalador de dose medida pressurizado do sistema de inalação pode ser acionado por respiração para liberar uma dose precisa da formulação contendo lipídeo. Para garantir a precisão de dosagem, o fornecimento da formulação pode ser programado através de um microprocessador para ocorrer em um certo ponto no ciclo de inalação. O MDI pode ser portátil e segurado à mão.

[0205]Em uma modalidade, um inalador de pó seco (DPI) é empregado como o dispositivo de aplicação de inalação para as composições da presente invenção.

[0206]Em uma modalidade, o DPI gera partículas tendo um MMAD de cerca de 1 μm a cerca de 10 μm , ou cerca de 1 μm a cerca de 9 μm , ou cerca de 1 μm a cerca de 8 μm , ou cerca de 1 μm a cerca de 7 μm , ou cerca de 1 μm a cerca de 6 μm , ou cerca de 1 μm a cerca de 5 μm , ou cerca de 1 μm a cerca de 4 μm , ou cerca de 1 μm a cerca de 3 μm , ou cerca de 1 μm a cerca de 2 μm em diâmetro, conforme medido pelo NGI ou ACI. Em outra modalidade, o DPI gera partículas tendo um MMAD de cerca de 1 μm a cerca de 10 μm , ou cerca de 2 μm a cerca de 10 μm , ou cerca de 3 μm a cerca de 10 μm , ou cerca de 4 μm a cerca de 10 μm , ou cerca de 5 μm a cerca de 10 μm , ou cerca de 6 μm a cerca de 10 μm , ou cerca de 7 μm a cerca de 10 μm , ou cerca de 8 μm a cerca de 10 μm , ou cerca de 9 μm a cerca de 10 μm , conforme medido pelo NGI ou ACI.

[0207]Em uma modalidade, o MMAD das partículas geradas pelo DPI é cerca de 1 μm ou menos, cerca de 9 μm ou menos, cerca de 8 μm ou menos, cerca de 7 μm ou menos, 6 μm ou menos, 5 μm ou menos, cerca de 4 μm ou menos, cerca de 3

µm ou menos, cerca de 2 µm ou menos, ou cerca de 1 µm ou menos, conforme medido pelo NGI Ou ACI.

[0208]Em uma modalidade, cada administração compreende 1 a 5 doses (borrifada) de um DPI, por exemplo, 1 dose (1 borrifada), 2 dose (2 borrifadas), 3 doses (3 borrifadas), 4 doses (4 borrifadas) ou 5 doses (5 borrifadas). O DPI, em uma modalidade, é pequeno e transportável pelo paciente.

[0209]Em uma modalidade, o MMAD das partículas geradas pelo DPI é menor do que cerca de 9,9 µm, menor do que cerca de 9,5 µm, menor do que cerca de 9,3 µm, menor do que cerca de 9,2 µm, menor do que cerca de 9,1 µm, menor do que cerca de 9,0 µm, menor do que cerca de 8,5 µm, menor do que cerca de 8,3 µm, menor do que cerca de 8,2 µm, menor do que cerca de 8,1 µm, menor do que cerca de 8,0 µm, menor do que cerca de 7,5 µm, menor do que cerca de 7,3 µm, menor do que cerca de 7,2 µm, menor do que cerca de 7,1 µm, menor do que cerca de 7,0 µm, menor do que cerca de 6,5 µm, menor do que cerca de 6,3 µm, menor do que cerca de 6,2 µm, menor do que cerca de 6,1 µm, menor do que cerca de 6,0 µm, menor do que cerca de 5,5 µm, menor do que cerca de 5,3 µm, menor do que cerca de 5,2 µm, menor do que cerca de 5,1 µm, menor do que cerca de 5,0 µm, menor do que cerca de 4,5 µm, menor do que cerca de 4,3 µm, menor do que cerca de 4,2 µm, menor do que cerca de 4,1 µm, menor do que cerca de 4,0 µm ou menor do que cerca de 3,5 µm, conforme medido pelo NGI ou ACI.

[0210]Em uma modalidade, o MMAD das partículas geradas pelo DPI é de cerca de 1,0 µm a cerca de 10,0 µm, cerca de 2,0 µm a cerca de 9,5 µm, cerca de 2,5 µm a cerca de 9,0 µm, cerca de 3,0 µm a cerca de 9,0 µm, cerca de 3,5 µm a cerca de 8,5 µm ou cerca de 4,0 µm a cerca de 8,0 µm.

[0211]Em uma modalidade, a FPF da composição particulada de prostaciclina gerada pela DPI é maior que ou igual a cerca de 40%, conforme medido pelo ACI ou NGI, maior que ou igual a cerca de 50%, conforme medido pelo ACI ou NGI, maior que ou igual a cerca de 60%, conforme medido pelo ACI ou NGI, ou maior que ou igual a cerca de 70%, conforme medido pelo ACI ou NGI. Em outra modalidade, a

FPF da composição aerossolizada é de cerca de 40% a cerca de 70%, ou de cerca de 50% a cerca de 70% ou de cerca de 40% a cerca de 60%, conforme medido pelo NGI ou ACI.

Exemplos

[0212]A presente invenção é ainda ilustrada com referência aos seguintes Exemplos. Entretanto, observa-se que estes Exemplos, como as modalidades descritas acima, são ilustrativos e não devem ser interpretados como restritivos do escopo da invenção de forma alguma.

Exemplo 1 - Síntese de derivados de LGPC

[0213] Derivados de Lipoglicopeptídeo cliváveis (LGPC) foram preparados como segue.

Aminação redutiva

[0214] A um recipiente de reator equipado com controle de temperatura e agitação foi adicionado DMF anidro e DIPEA. A solução resultante foi aquecida a 65° C com agitação e vancomicina HCl foi adicionada lentamente em porções. O aquecimento foi continuado até que toda a vancomicina HCl tivesse dissolvido (5-10 minutos).

[0215]A solução de cor bege foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, após o que uma solução do aldeído desejado dissolvido em DMF foi adicionada durante 5-10 min. A solução resultante foi deixada agitar durante a noite, produzindo tipicamente uma solução vermelha-amarela clara. MeOH e TFA foram introduzidos e a agitação foi adicionalmente continuada por pelo menos 2 horas. No final do período de agitação, a mistura de reação de formação de imina foi analisada por HPLC que foi caracteristicamente típica. Complexo de borano terc-butilamina foi adicionado em porções e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por mais 2 horas após o que uma análise HPLC no processo da mistura de reação indicou uma redução quase quantitativa do grupo imina intermediário. Após a reação, a mistura de reação foi purificada usando cromatografia de coluna C18 de fase reversa (Coluna Phenomenex Luna 10 uM PREP C18 (2) 250 x 21,2 mm) usando gradientes de água

e acetonitrila, cada contendo 0,1 % (v/v) de TFA. As frações foram avaliadas usando-se HPLC e então as frações pertinentes contendo o produto alvo foram reunidas para o isolamento do produto por meio de liofilização. Produtos típicos foram isolados como sólidos brancos felpudos. O procedimento é mostrado na Figura 1.

Preparação de aldeído

[0216] Aldeídos usados na reação de aminação redutiva para formar o LGPC podem ser preparados como apresentado abaixo e no Esquema 2.

[0217] A uma reação equipada com uma barra de agitação foi adicionado um reagente de álcool contendo uma ligação de éster ou amida e um solvente orgânico adequado (tipicamente DCM ou THF). A mistura de reação foi agitada por aproximadamente 5 minutos para dissolver completamente o material de partida, em cujo ponto bicarbonato de sódio e periodinano dess-martin foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi deixada agitar durante 2 horas em cujo ponto a análise TLC foi usada para avaliar o progresso. No caso em que uma grande quantidade de material de partida não reagido estava presente, uma alíquota adicional de periodinano dess-martin foi adicionada à mistura de reação e o progresso foi reavaliado após mais 2 horas de agitação. Uma vez que a reação estava completa, a mistura de reação foi tratada com DCM e uma solução de 10% de tiosulfato de sódio saturada com NaHCO_3 durante 90 minutos. A mistura de reação foi então extraída com as soluções de tiosulfato de sódio (3 x 100 mL) e solução salina (2 x 100 mL) enquanto retendo a camada orgânica. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o aldeído visado. O material final foi tipicamente usado sem purificação adicional.

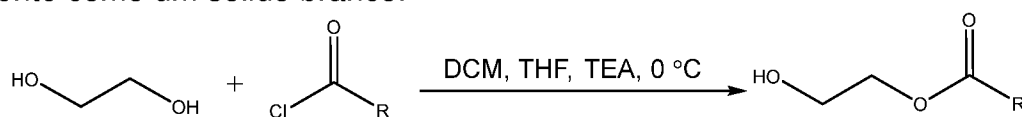
[0218] No entanto, em alguns casos, o aldeído pode ser purificado por cromatografia de coluna instantânea de sílica-gel ou HPLC preparatória.

Formação de ligação clivável (reações de acoplamento de éster e amida)

[0219] Dependendo do tipo de LGPC desejado, uma das seguintes reações de acoplamento é escolhida para fazer o reagente álcool para a reação de síntese de aldeído.

[0220] Glicol + cloreto ácido (Esquema 1). A um vaso de reação foi adicionado o glicol apropriado tal como etileno glicol e um solvente orgânico adequado tal como THF ou DCM. A temperatura foi ajustada para ser 0° C e a agitação foi iniciada. Uma vez a temperatura estabilizada, trietilamina foi adicionada em uma única aliquota. Separadamente, uma solução do cloreto ácido apropriado tal como cloreto de decanoíla e solvente orgânico adequado tal como THF ou DCM foi preparada e carregada em um aparelho de dosagem. A solução de cloreto de ácido foi adicionada gota a gota durante o curso de poucas horas enquanto agitando a 0° C. A mistura de reação foi aquecida a 25° C durante um período de 2 horas e a mistura de reação foi deixada agitar durante aproximadamente 18 horas em cujo ponto a agitação foi interrompida. A mistura de reação foi filtrada para remover um precipitado branco que foi formado. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir um óleo incolor, espesso.

[0221] O material bruto foi dissolvido em EtOAc e lavado com NaHCO₃ saturado, e solução salina. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada até a secura para produzir o produto bruto, tipicamente como um sólido branco. O material bruto foi purificado usando HPLC prep. com uma coluna CN e um método isocrático com 10% de álcool isopropílico como a fase móvel. As frações puras foram combinadas e o solvente foi removido para produzir o composto alvo, tipicamente como um sólido branco.



Esquema 1: Reação de acoplamento de glicol + cloreto de ácido.

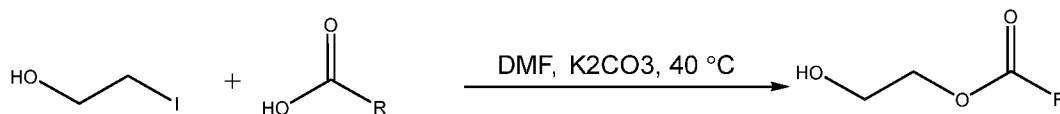
[0222] Reagente de acoplamento glycol + ácido carboxílico (Esquema 2). A um recipiente limpo foi adicionado um solvente orgânico adequado (tipicamente N,N-Dimetilformamida), DIPEA, o ácido carboxílico apropriado tal como ácido decanoico,

um reagente de acoplamento tal como HATU ou PyBOP, e o glicol apropriado tal como etileno glicol. O frasco foi turbilhonado por 30 segundos para ajudar a dissolver os compostos. A reação foi deixada agitar durante a noite a 40° C e ~125 rpm. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura de reação bruta foi purificada utilizando cromatografia de coluna instantânea de sílica-gel com um método gradiente utilizando hexanos, EtOAc e IPA como as fases móveis. As frações puras foram combinadas e o solvente foi removido para produzir o composto alvo, tipicamente como um sólido branco.



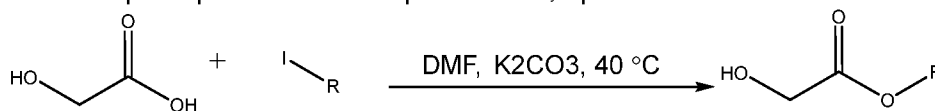
Esquema 2. Reação de acoplamento Glicol + Ácido Carboxílico + Reagente de Acoplamento

[0223] Haleto de hidróxi alquila + ácido carboxílico (Esquema 3). A um frasco foi adicionado um solvente orgânico adequado tal como N,N-Dimetilformamida, o cloreto de ácido apropriado tal como cloreto de decanoíla, e um halogeneto de hidroxil alquila tal como 2-iodoetanol. A mistura de reação foi então colocada em um agitador incubado ajustado a 40° C e aproximadamente ~125 rpm, onde foi deixado agitar durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido à extração líquido-líquido usando H₂O (40 mL) e hexanos (3 x 75 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea de sílica-gel utilizando um método gradiente com hexanos e acetato de etila como as fases móveis. As frações de interesse foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o composto alvo, tipicamente como um óleo espesso.



Esquema 3. Reação de acoplamento de Haleto de Hidróxi Alquila + Ácido Carboxílico.

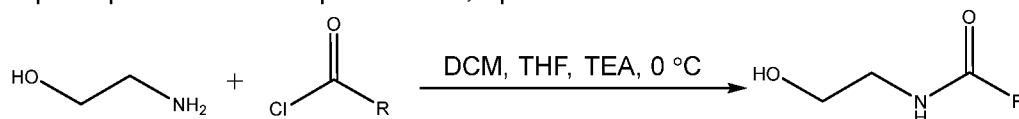
[0224] Reação de acoplamento de haleto de alquila + Hidróxi ácido (Esquema 4). A um frasco foi adicionado um solvente orgânico adequado tal como N,N-Dimetilformamida, um ácido hidroxílico apropriado tal como ácido glicólico, e um haleto de alquila tal como 1-iododecano. A mistura de reação foi então colocada em um agitador incubado ajustado a 40° C e ~125 rpm, onde foi deixado agitar durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido à extração líquido-líquido usando H₂O (40 mL) e hexanos (3 x 75 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea de sílica-gel utilizando um método gradiente com hexanos e acetato de etila como as fases móveis. As frações de interesse foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o composto alvo, tipicamente como um óleo espesso.



Esquema 4. Reação de acoplamento de Haleto de Alquila + Hidróxi-Ácido.

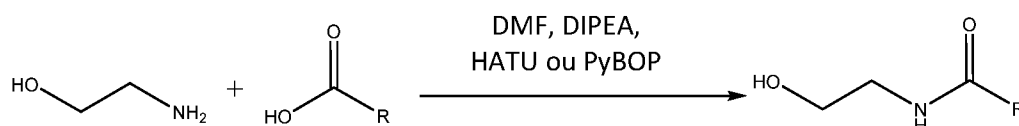
[0225] Amino álcool + cloreto ácido (Esquema 5). A um recipiente de reator foi adicionado amino álcool apropriado tal como etanolamina e um solvente orgânico adequado tal como THF ou DCM. A temperatura foi ajustada para ser 0° C e a agitação foi iniciada. Uma vez a trietilamina estabilizada em temperatura foi adicionada em uma única alíquota. Separadamente, uma solução do cloreto ácido apropriado tal como cloreto de decanoíla e solvente orgânico adequado tal como THF ou DCM foi preparada e carregada em um aparelho de dosagem. A solução de cloreto de ácido foi adicionada gota a gota durante o curso de poucas horas enquanto agitando a 0° C. A mistura de reação foi aquecida a 25° C durante um período de 2 horas e a mistura de reação foi deixada agitar durante aproximadamente 18 horas em cujo ponto a agitação foi interrompida. A mistura de reação foi filtrada para remover um precipitado branco que foi formado. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir um óleo transparente, espesso. O material bruto foi dissolvido em

EtOAc e lavado com 0,1 M HCl, NaHCO₃ saturado e solução salina. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada até a secura para produzir o produto bruto, tipicamente como um sólido branco. O material bruto foi purificado usando HPLC prep. com uma coluna CN e um método isocrático com 10% de álcool isopropílico como a fase móvel. As frações puras foram combinadas e o solvente foi removido para produzir o composto alvo, tipicamente como um sólido branco.



Esquema 5. Reação de acoplamento de Amino álcool + Cloreto de Ácido

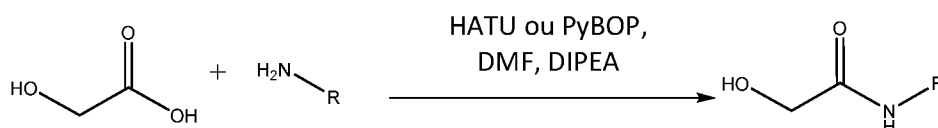
[0226] Reação de acoplamento de Amino Álcool + Ácido Carboxílico + Reagente de Acoplamento (Esquema 6). A um recipiente limpo foi adicionado um solvente orgânico adequado tal como N,N-Dimetilformamida), DIPEA, o ácido carboxílico apropriado tal como ácido decanoico, um reagente de acoplamento tal como HATU ou PyBOP, e o amino álcool apropriado tal como etanolamina. O frasco foi turbilhonado por 30 segundos para ajudar a dissolver os compostos. A reação foi deixada agitar durante a noite a 40° C e ~125 rpm. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura de reação bruta foi purificada usando cromatografia de coluna instantânea de sílica-gel com um método gradiente utilizando hexanos, EtOAc e IPA como as fases móveis. As frações puras foram combinadas e o solvente foi removido para produzir o composto alvo, tipicamente como um sólido branco.



Esquema 6. Reação de acoplamento Amino Álcool + Ácido Carboxílico + Acoplamento do Reagente.

[0227] Reação de acoplamento de alquil amina + hidróxi ácido + reagente de acoplamento (Esquema 7). A um recipiente limpo foi adicionado um solvente orgânico adequado tal como N,N-Dimetilformamida), DIPEA, o hidróxi ácido apropriado tal como ácido glicólico, um reagente de acoplamento tal como HATU ou PyBOP, e a

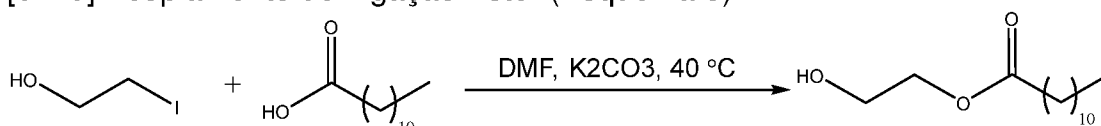
alquil amina apropriada tal como 1-aminodecano. O frasco foi turbilhonado por 30 segundos para ajudar a dissolver os compostos. A reação foi deixada agitar durante a noite a 40° C e ~125 rpm. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura de reação bruta foi purificada usando cromatografia de coluna instantânea de sílica-gel com um método gradiente utilizando hexanos, EtOAc e IPA como as fases móveis. As frações puras foram combinadas e o solvente foi removido para produzir o composto alvo, tipicamente como um sólido branco.



[0228]Esquema 7. Reação de acoplamento de Alquil amina + Hidróxi Ácido + Reagente de Acoplamento.

Exemplo 2 - Síntese de Derivado de LGPC RV65

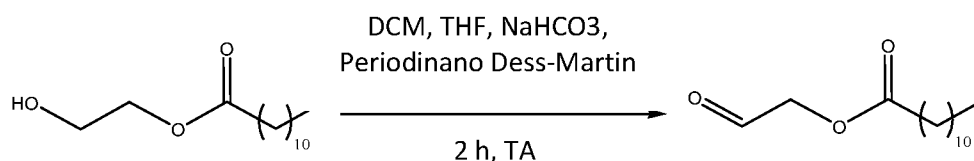
[0229] Acoplamento de Ligação Éster (Esquema 8).



Esquema 8. Reação de Acoplamento para RV65.

[0230]A um frasco de cintilação de 20 mL limpo foi adicionado N,N-Dimetilformamida (5 mL, Carbonato de Potássio (0,862 g, 6,24 mmol), ácido láurico (0,5 g, 2,5 mmol), e 2-iodo-etanol (0,43 g, 0,20 mL, 2,5 mmol). A mistura de reação foi então colocada em um agitador incubado ajustado a 40° C e ~125 rpm, onde foi deixado agitar durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido à extração líquido-líquido usando H₂O (40 mL) e hexanos (3 x 75 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea de sílica-gel utilizando um método gradiente com hexanos e acetato de etila como as fases móveis. Frações de interesse foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o composto alvo (91,9 mg, 0,38 mmol) como um óleo levemente amarelo espesso.

[0231]Oxidação em aldeído



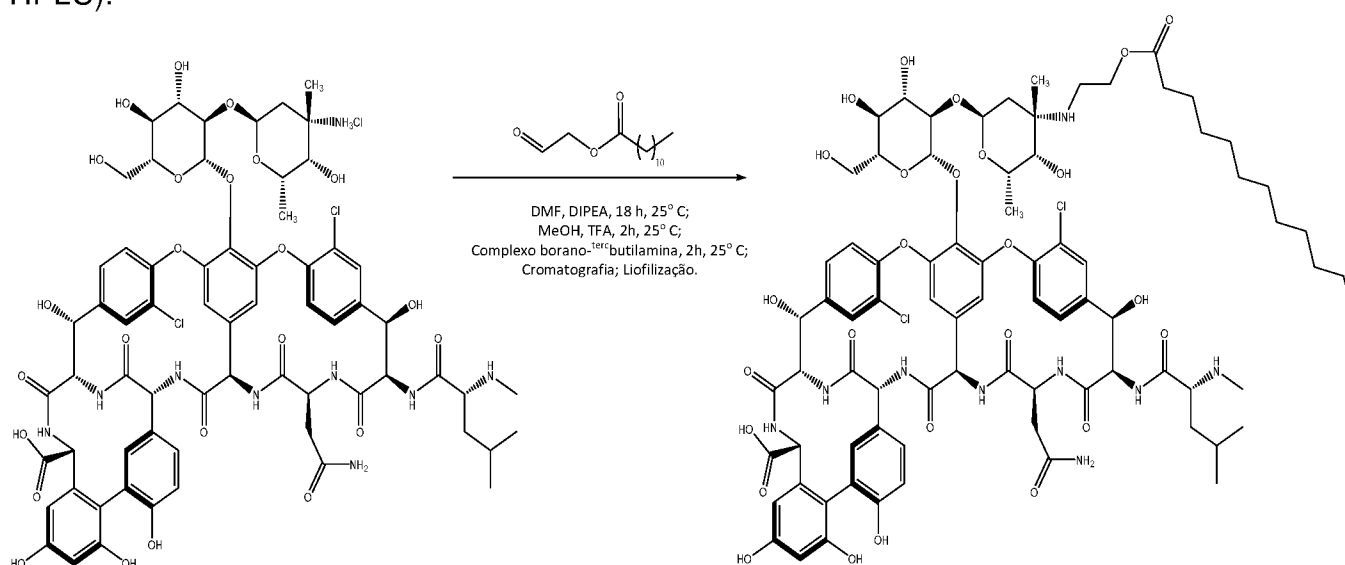
Esquema 9. Síntese de Aldeído.

[0232] A um frasco de cintilação de 20 mL foi adicionado dodecanoato de 2-hidroxieta (0,184 g, 0,753 mmol), periodinano dess-martin (0,639 g, 1,506 mmol), e Diclorometano (S1) (3,68 mL). A mistura foi deixada agitar durante a noite e o progresso da reação foi monitorado via TLC. À mistura de reação foram adicionados 2 mL de tiosulfato de sódio (10% em água) e 2 mL de bicarbonato de sódio saturado ao mesmo tempo; em cujo ponto um precipitado branco formou-se, a solução tornou-se rosa, e uma pequena quantidade de bolhas foi formada. A camada aquosa foi lavada com DCM (3x25 mL), em cujo ponto as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com solução salina, secadas em Na₂SO₄ e filtradas. A amostra bruta foi evaporada até a secura sob pressão reduzida para produzir dodecanoato de 2-oxoetila (0,26 g, 1,08 mmol) como um sólido levemente tingido de rosa. O material final foi analisado por TLC utilizando um corante 2,4-DNP para revelar a presença de um aldeído.

Aminação redutora

[0233] A um frasco de 40 mL, equipado com uma barra de agitação, foi adicionado DMF anidro (20 mL) e DIPEA (0,24 mL). A solução resultante foi aquecida a 65° C em um agitador incubado e HCl de vancomicina (1,0 g, 0,7 mmol) foi adicionado lentamente em porções. O aquecimento foi continuado até que todo o HCl de vancomicina fosse dissolvido (5-10 minutos). A solução de cor bege foi deixada resfriar em temperatura ambiente, após o que uma solução de dodecanoato de 2-oxoetila (250 mg, 1,03 mmol) e DMF (5 mL) foi adicionada durante 5-10 minutos. A solução resultante foi deixada agitar durante a noite para dar uma solução clara vermelho-amarela. MeOH (10 mL) e TFA (0,21 mL, 2,8 mmol) foram introduzidos na mistura de reação produzindo uma pequena quantidade de fumaça branca; a mistura

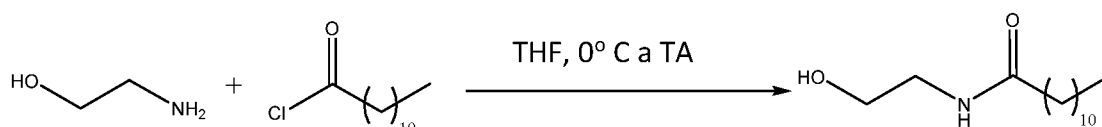
de reação também tornou-se amarela. A agitação foi adicionalmente continuada por pelo menos 2 horas. No final do período de agitação, a mistura de reação de formação de imina foi analisada por HPLC que foi caracteristicamente típica. Complexo de terc-butilamina de borano (60 mg, 0,7 mmol) foi adicionado em porções e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por mais 2 horas após o que uma análise HPLC no processo da mistura de reação indicou uma redução de quantitativo próximo do grupo imina intermediário. Depois que a reação estava sobre a mistura de reação é purificada usando cromatografia de coluna C18 de fase reversa (Coluna Phenomenex Luna 10 uM PREP C18 (2) 250 x 21,2 mm) usando gradientes de água e acetonitrila, cada contendo 0,1% (v/v) de TFA. As frações foram avaliadas usando-se HPLC e então as frações pertinentes contendo RV65 foram reunidas para o isolamento do produto via liofilização. O composto alvo, RV65 (150 mg, 0,09 mmol, 13% de rendimento total), foi obtido como um sólido branco em pureza de > 97% (por HPLC).



Esquema 10. Síntese de RV65.

Exemplo 3 - Síntese do Derivado de LGPC RV62

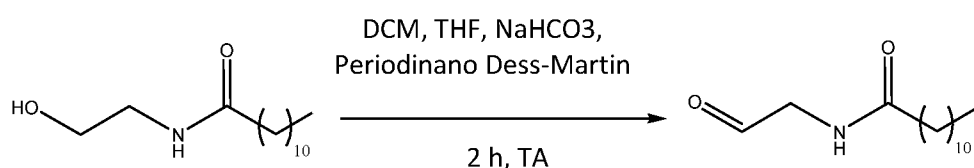
[0234]Acoplamento (Esquema 11).



Esquema 11. Acoplamento da reação para RV62.

[0235]A um recipiente de reator de 400 mL equipado com monitoramento de pH, agitação, controle de temperatura, gás inerte, e aparelho de dosagem foi estabelecido. Ao reator foi adicionada etanolamina (3,461 g, 3,42 mL, 56,66 mmol, 2,1 equiv.) e THF (150 mL, 0,18 M, 25,412 Vols). A temperatura foi ajustada como sendo de 0° C, a agitação foi iniciada a 500 rpm, e o monitoramento do pH foi iniciado. Uma vez a temperatura estabilizada Trietilamina (4,095 g, 5,641 mL, 40,472 mmols, 1,5 equiv.) foi adicionada em uma única aliquota. Separadamente, uma solução de cloreto de dodecanoíla (5,903 g, 6,423 mL, 26,981 mmol, 1 equiv.) e THF (50 mL, 0,54 M, 8,471 Vols) foi preparado e usado para preencher o aparelho de dosagem. A solução de cloreto de dodecanoíla foi adicionada gota a gota durante o curso de 5 horas, enquanto se controla a temperatura a 0° Ce o pH para as condições básicas. A temperatura da mistura de reação foi aquecida a 25° C durante um período de 2 horas e a mistura de reação foi deixada agitar por aproximadamente 18 horas em cujo ponto a agitação foi interrompida. A mistura de reação foi filtrada para remover um precipitado branco que foi formado. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir um óleo transparente, espesso. O material bruto foi dissolvido em EtOAc (300 mL) e foi lavado com HCl 0,1 M (3 x 100 mL), NaHCO₃ saturado (3 x 100 mL) e solução salina (3x100 mL). Secou-se a camada orgânica sobre Na₂SO₄, filtrou-se, e evaporou-se até a secura para produzir 4,45 g do produto bruto como um sólido branco. O material bruto foi purificado usando HPLC prep. com uma coluna CN e um método isocrático com 10% de álcool isopropílico como a fase móvel. As frações puras foram combinadas e o solvente foi removido para produzir o composto alvo como um sólido branco (3,15 g, 12,94 mmol, 48% de rendimento).

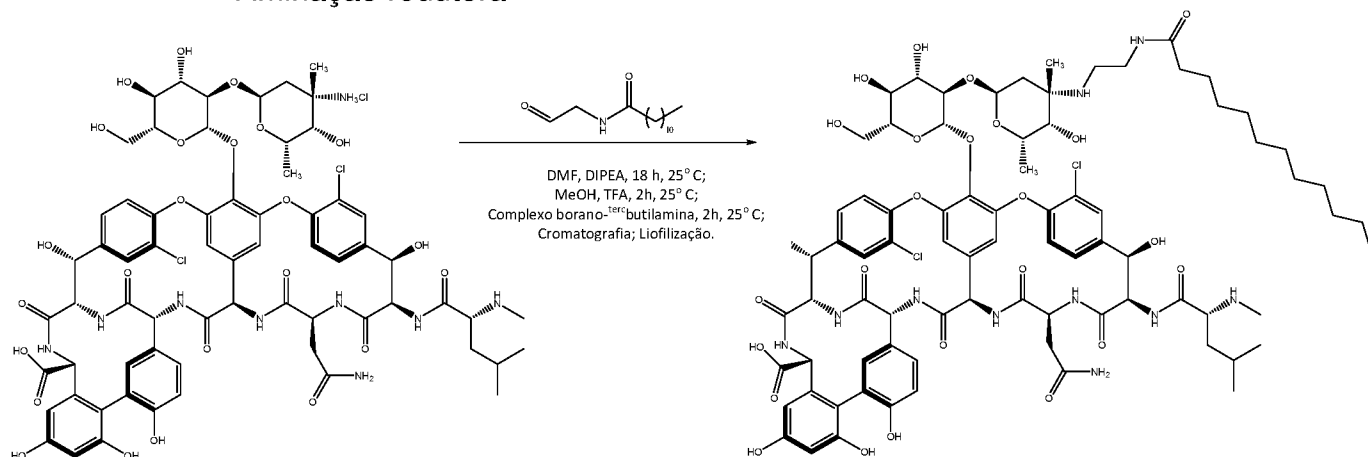
[0236]Oxidação a aldeído



Esquema 12. Reação de Oxidação para reagente RV62.

[0237]A um frasco de 40 mL equipado com uma barra de agitação foi adicionado N-(2-hidroxietil)decanamida (1 g, 4,109 mmol, 1 equiv.), diclorometano (20 mL, 0,205 M, 20 Vols) e THF (10 mL, 0,411 M, 10 Vols). A mistura de reação foi agitada por aproximadamente 5 minutos para dissolver completamente o material de partida em cujo ponto NaHCO_3 (0,69 g, 8,217 mmol, 2 equiv.) e periodinano de dess-martin (2,178 g, 5,136 mmol, 1,25 equiv.) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi deixada agitar durante 2 horas em cujo ponto a análise TLC indicou que a reação atingiu o término. A mistura de reação foi então tratada com e uma solução de 10% de tiosulfato de sódio saturada com NaHCO_3 durante 90 minutos. A mistura de reação foi então extraída com as soluções de tiosulfato de sódio (3x100 mL) e solução salina (2x 100 mL) enquanto retendo a camada orgânica. A camada orgânica (DCM) foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir 673,1 mg (2,79 mmol, 68,9% de rendimento) do composto alvo como um sólido branco que foi usado sem purificação adicional.

Aminação redutora



Esquema 13. Síntese de RV62.

[0238]A um recipiente de reator de 400 mL equipado com monitoramento de pH, agitação de topo, controle de temperatura, gás inerte, e um aparelho de dosagem foi preparado. Ao reator foi adicionado DMF anidro (50 mL) e DIPEA (0,694 mL). A solução resultante foi aquecida a 65° C com agitação e HCl de vancomicina (2,9 g, 2,0 mmol) foi adicionado lentamente em porções. O aquecimento foi continuado até

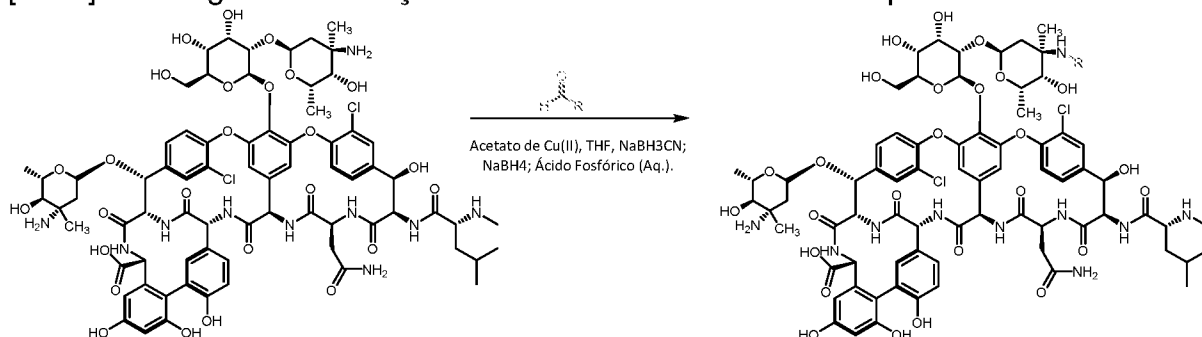
que todo o HCl de vancomicina fosse dissolvido (5-10 minutos). A solução de cor bege foi deixada resfriar a 30° C após o que uma solução de N-(2-oxoetil) dodecamida (673 mg, 2,8 mmol) e DMF foi adicionada durante 5-10 min. A solução resultante foi deixada agitar durante a noite para dar uma solução vermelha-amarela clara. MeOH (25 mL) e TFA (0,61 mL, 8 mmol) foram introduzidos e a agitação foi adicionalmente continuada por pelo menos 2 horas. No final do período de agitação, a mistura de reação de formação de imina foi analisada por HPLC que foi caracteristicamente típica. Complexo de borano terc-butilamina (173 mg, 2,0 mmoles) foi adicionado em porções e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por mais 2 horas após o que uma análise HPLC no processo da mistura de reação indicou uma redução quase quantitativa do grupo imina intermediário. Depois que a reação estava sobre a mistura de reação é purificada usando cromatografia de coluna C18 de fase reversa (coluna Phenomenex Luna 10 uM PREP C18 (2) 250 x 21,2 mm) usando gradientes de água e acetonitrila, cada um contendo 0,1% (v/v) de TFA. As frações foram avaliadas usando-se HPLC e então as frações pertinentes contendo RV62 foram reunidas para o isolamento do produto via liofilização. O composto alvo, RV62 (600 mg, 0,35 mmol, rendimento global de 18%), foi obtido como um sólido branco em pureza > 97% (por HPLC).

Exemplo 4 - Síntese de derivado de cloroeremomicina LGPC

[0239]A um frasco de cintilação de 20 mL equipado com uma barra de agitação foi adicionado cloroeremomicina e uma solução de acetato de cobre (II) em MeOH. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até que a cloroeremomicina tivesse dissolvido. À mistura de reação foi então adicionado o aldeído apropriado e cianoboroidreto de sódio como uma solução 1M em THF. A mistura de reação foi transferida para um agitador incubado ajustado a 45° C e o progresso da reação foi monitorado por HPLC. Em alguns casos, foi necessário adicionar uma alíquota adicional de reagente aldeído. A mistura de reação foi deixada agitar durante a noite a 45° C. a mistura de reação foi esfriada para TA e boroidreto de sódio foi adicionado para converter o reagente aldeído residual ao álcool

correspondente. O pH foi ajustado para cerca de 7-8, usando ácido acético ou NaOH 0,1 M e solventes voláteis foram removidos por sopro de N₂ (g) com calor suave. À mistura de reação foi adicionada acetonitrila para precipitar o produto bruto como um sólido esbranquiçado. A mistura de reação foi centrifugada e o líquido foi decantado. O sólido foi dissolvido em 10 % de MeCN/H₂O contendo 0,1% de ácido fosfórico para descomplexar o cobre em cujo ponto a solução tornou-se púrpura e então tomou um toque amarelo. HPLC preparatória foi usada para purificar o produto final e LCMS foi usado para confirmar a identidade e a pureza do composto.

[0240] Um diagrama da reação é fornecido abaixo como o esquema 14.



[0241] Esquema 14. Síntese do derivado de cloroeremomicina LGPC.

Exemplo 5 - Modificação C-terminal do derivado de LGPC

[0242] A um frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação foi adicionado um derivado de LPGC, uma solução 1:1 de DMF:DMSO e DIPEA. À mistura de reação foi então adicionada HBTU e a amina apropriada (por exemplo, 3-(dimetilamino)-1-propilamina). O progresso da reação foi monitorado por HPLC. Uma vez completa, a reação foi extinta com adição de 1:1 H₂O: MeOH. O material bruto foi então purificado utilizando HPLC preparatória de fase reversa C18. Frações purificadas foram liofilizadas para produzir os produtos alvo, tipicamente como um pó branco felpudo em rendimento modesto e alta pureza.

Exemplo 6 - Modificação semelhante a Resorcinol de derivado de LGPC.

[0243] A um frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação foi adicionado ácido (Aminometil) fosfórico, água e DIPEA. A mistura de reação foi deixada agitar por 15 minutos à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então

adicionada acetonitrila e formaldeído, 37% de solução em H₂O. A mistura de reação foi deixada agitar por mais 15 minutos, em cujo ponto um derivado de LGPC e DIPEA adicional foram adicionados. O progresso da reação foi monitorado rigorosamente utilizando-se HPLC. Uma vez completa, a mistura de reação foi purificada utilizando-se HPLC preparativa de fase reversa C18. As frações purificadas foram liofilizadas para produzir o produto alvo como um pó branco felpudo.

Exemplo 7 - Concentração Inibitória Mínima (MIC) de Compostos de Fórmula (II)

[0244] Os compostos da invenção foram avaliados quanto à sua capacidade de inibir o crescimento bacteriano em duas cepas MRSA - MRSA 1556 e MRSA 29213. As concentrações inibitórias mínimas MICs estão resumidas na Tabela 1. A Tabela 2 fornece concentrações MIC para metabólitos dos compostos de éster e amida, RV80 (metabólito de RV65 éster) e RV82 (metabólito de RV62 amida). Os valores MIC para vancomicina e telavancina são também providos.

[0245] Teste MIC: Compostos glicopeptídeos foram dissolvidos em 100% de DMSO. As atividades *in vitro* foram determinadas usando-se o teste de suscetibilidade de caldo guiado por CLSI para medir as concentrações inibidoras mínimas de fármaco (MICs) dos compostos contra a cepa de controle de qualidade ATCC 29213 (MSSA) e o isolado MRSA ATCC BAA -1556.

| Tabela 1. | | | | | | | |
|----------------------------|--------------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <u>Comp</u> <u>osto</u> | <u>Class</u> <u>e</u> | <u>Valores de MIC,</u> <u>ug/mL</u> | | <u>R</u> ¹ | <u>R</u> ² | <u>R</u> ³ | <u>R</u> ⁴ |
| | | <u>MRSA</u> <u>1556</u> | <u>MSSA</u> <u>29213</u> | | | | |
| RV90 | Éster | 0,250 | 0,250 | -(CH ₂) ₂ -O-C(O)-(CH ₂) ₆ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV67 | Éster | 0,157 | 0,094 | -(CH ₂) ₂ -O-C(O)-(CH ₂) ₇ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV54 | Éster | 0,167 | 0,146 | -(CH ₂) ₂ -O-C(O)-(CH ₂) ₈ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV66 | Éster | 0,125 | 0,125 | -(CH ₂) ₂ -O-C(O)-(CH ₂) ₉ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV65 | Éster | 0,094 | 0,063 | -(CH ₂) ₂ -O-C(O)-(CH ₂) ₁₀ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV88 | Éster | 0,125 | 0,125 | -(CH ₂) ₂ -O-C(O)-(CH ₂) ₁₂ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV89 | Éster | 1,000 | 0,500 | -(CH ₂) ₂ -O-C(O)-(CH ₂) ₁₄ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV55 | Éster | 0,250 | 0,250 | -(CH ₂) ₃ -O-C(O)-(CH ₂) ₉ -CH ₃ | OH | H | H |

| <u>Tabela 1.</u> | | | | | | | |
|----------------------------|--------------------------|--|-----------------------------|---|--|-----------------------|---|
| <u>Comp</u> <u>osto</u> | <u>Class</u> <u>e</u> | <u>Valores de MIC,</u> <u>µg/mL</u> | | <u>R</u> ¹ | <u>R</u> ² | <u>R</u> ³ | <u>R</u> ⁴ |
| | | <u>MRSA</u> <u>1556</u> | <u>MSSA</u> <u>29213</u> | | | | |
| RV93 | Amida | 0,125 | 0,125 | -(CH ₂) ₂ -NH-C(O)-(CH ₂) ₆ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV60 | Amida | 0,063 | 0,063 | -(CH ₂) ₂ -NH-C(O)-(CH ₂) ₇ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV56 | Amida | 0,063 | 0,063 | -(CH ₂) ₂ -NH-C(O)-(CH ₂) ₈ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV61 | Amida | 0,031 | 0,031 | -(CH ₂) ₂ -NH-C(O)-(CH ₂) ₉ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV62 | Amida | 0,023 | 0,023 | -(CH ₂) ₂ -NH-C(O)-(CH ₂) ₁₀ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV92 | Amida | 0,031 | 0,023 | -(CH ₂) ₂ -NH-C(O)-(CH ₂) ₁₂ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV91 | Amida | 0,250 | 0,188 | -(CH ₂) ₂ -NH-C(O)-(CH ₂) ₁₄ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV94 | Amida | 0,031 | 0,031 | -CH ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV95 | Amida | 0,031 | 0,031 | -CH ₂ -C(O)-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃ | OH | H | H |
| RV72 | Amida | 0,5 | 0,5 | -(CH ₂) ₂ -NH-C(O)-(CH ₂) ₉ -CH ₃ | NH-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ | H | H |
| RV73 | Amida | 0,5 | 0,5 | -(CH ₂) ₂ -NH-C(O)-(CH ₂) ₉ -CH ₃ | OH | H | CH ₂ -NH-CH ₂ -PO ₃ H ₂ |

| <u>Tabela 2.</u> | | |
|------------------|------------------------------|-------------------|
| <u>Composto</u> | <u>Valores de MIC, µg/mL</u> | |
| | <u>MRSA 1556</u> | <u>MSSA 29213</u> |
| Vancomicina | 1 | 1 |
| Telavancina | 0,063 | 0,063 |
| RV80 | 1 | 1 |
| RV82 | 3 | 3 |

[0246] Valores MIC para derivados de amida foram menores do que os derivados de éster (Tabela 1). Foi verificado que RV62 é cerca de 3 x mais eficaz do que RV65, o éster com o MIC medido mais baixo.

Exemplo 8 - Degradação de RV62 e RV65

[0247]A degradação de RV62 e RV65 foi determinada de acordo com os seguintes procedimentos.

[0248]Os compostos foram dissolvidos e diluídos com tampão Tris 1 mM (pH 6.99) para obter uma concentração de 54 µg/mL (solução de estoque). 0,5 mL de solução de estoque foi adicionalmente diluído com acetonitrila para um volume total de 10 mL. A solução de estoque foi incubada a 40° C, com amostras retiradas em 3, 6, 24 e 72 horas e testadas por HPLC.

[0249]Método HPLC: Amostras foram injetadas em um 100 x 2,1 mm Waters Cortecs HILIC com um tamanho de partícula de 1,6 µm. A fase móvel consistia de água (0,1% de ácido fórmico) e acetonitrila (0,1% de ácido fórmico). O método analítico utilizou um gradiente de 10% de água (0,1% de ácido fórmico) / 90% de acetonitrila (0,1% de ácido fórmico) a 70% de água (0,1% de ácido fórmico) / 30% de acetonitrila (0,1% de ácido fórmico). O instrumento de HPLC foi equipado com um detector UV (280 nm). Os compostos foram identificados por massa.

[0250] A Figura 3 mostra a extensão da hidrólise de RV62 e RV65 em 3, 6, 24 e 72 h. A quantidade de glicopeptídeo clivado foi verificada aumentar constantemente até o ponto de tempo de 24 horas para RV65. Para RV65, entre 24 e 72 horas, a taxa de clivagem parece platô, tal que em 72 h, a área de pico para o glicopeptídeo clivado foi determinada como sendo de cerca de 42% do total.

Exemplo 9 - Hidrólise Mediada por Enzima de derivados de ésteres de Glicopeptídeo LGPC

[0251]O respectivo LGPC foi dissolvido em propanol:TBA: H₂O (1: 1: 1) a ~3 mg/mL, com DSPE-PEG2000 (~1,5 mg/mL), e lactose: leucina (7: 3 a ~ 20 mg/mL). A solução foi congelada e liofilizada. A massa liofilizada foi suspensa em PBS (pH = 8.0) a 2 mg/mL de LGPC. O LGPC foi suspenso em 0,5-1 mg/mL em PBS (pH ajustado a 8,0 com NaOH) e colocado a 37° C na presença e ausência de Ésterase (0,2 U/mL). Alíquotas foram removidas em intervalos de tempo pré-selecionados de 0, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos. Alíquotas (125 µL) foram diluídas em 500 µL 1:1 de acetonitrila (ACN): H₂O com ácido fórmico a 0,1% para interromper a degradação

enzimática. Amostras diluídas foram analisadas por HPLC para determinar a área de pico relativa para o parental e o metabólito para cada LGPC testado.

[0252] A Figura 4 é um gráfico da degradação percentual de LGPC em função do tempo. A hidrólise mediada por Ésterase de derivados do éster LGPC é dependente do comprimento da cadeia.

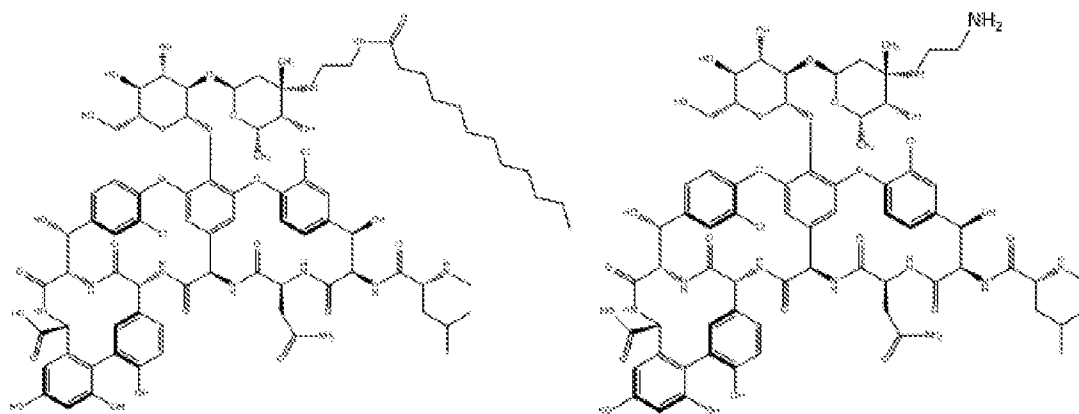
Exemplo 10 - Metabolismo de RV62 e RV65 em Plasma de Rato

[0253] RV62 e RV65 foram dissolvidos em DMSO a 100%. As soluções de estoque foram diluídas usando plasma de rato para conter menos do que 1% de solvente orgânico com uma concentração final de fármaco de 50 µg/mL. As amostras foram brevemente submetidas a vórtice e em seguida incubadas em um agitador ajustado a 37° C e 300 rpm. As alíquotas foram removidas em pontos de tempo especificados e armazenadas a -80° C até a extração e análise. As amostras foram extraídas usando uma solução de 10% de TCA e analisadas usando LCMS.

[0254] A hidrólise de amida RV62 e éster RV65 incubada em plasma de rato foi determinada (Figura 5). Estes dados mostram que RV65 (éster) foi metabolizado mais rápido em plasma comparado com RV62 (amida). Para RV65, ~90% de degradantes (RV80) foram detectados no plasma após apenas incubação de 6 horas. Em contraste, somente 6% de degradante de RV62 (RV82) foram detectados no plasma mesmo após 24 horas de incubação. Como tal, sob as condições de teste, descobriu-se que a porção éster é mais lábil do que a porção amida correspondente.

Exemplo 11 - Farmacocinética (PK) de RV62 e seu Produto de Hidrólise RV82, Dado por Inalação Apenas Nasal em Ratos.

[0255] As estruturas RV62 e RV82 são providas a seguir.



RV62RV82

[0256] Ratos machos Sprague-Dawley de Charles River Laboratories pesando entre 250 g e 300 g no início da dosagem foram usados no estudo.

[0257] Solução de RV62 5 mg/mL em tampão bicina 0,8 mg/mL a pH 9.5 foi preparada antes da dosagem animal. O RV62 foi administrado utilizando Nebulizador Aeroneid (Aerogen) que fornece um diâmetro de aerossol médio de massa entre 2,5 a 4 µm e uma faixa de 0,2-0,4 mL/minuto de taxa de nebulização. O volume de material a ser nebulizado foi de 6 mL, e o tempo de administração total foi de ~ 20 minutos.

[0258] No dia de dosagem, os onze ratos foram colocados nas câmaras de restrição nariz-cone que são conectadas a uma câmara de inalação somente de nariz de 12 orifícios (CH Technologies). O artigo de teste foi liberado do nebulizador para a câmara com um fluxo de ar de 6 L/min no final da exposição do composto, os ratos ou foram retornados à sua gaiola ou sacrificados a 0,5 h após a extremidade de nebulização que foi definida como a coleção imediatamente pós-dose (IPD).

[0259] Para os pontos de tempo terminais, os ratos foram anestesiados com isoflurano a 2% inalados com oxigênio puro e amostras de sangue de 2,0 mL foram obtidas por punção cardíaca e transferidas para um tubo de 2,0 mL de K2-EDTA. Os tubos foram centrifugados a 4° C para separar o plasma e aliquotados em três tubos cônicos e armazenados a -50° C. Os pulmões foram extraídos, pesados e armazenados a -50° C para análise subsequente de concentrações de fármaco no pulmão. RV62 e RV82 foram medidos tanto no plasma sanguíneo como no pulmão.

por Método LC-MS/MS. Os resultados do estudo são fornecidos na Figura 6 (pulmão) e Figura 7 (plasma sanguíneo).

[0260]Todos, documentos, patentes, pedidos de patente, publicações, descrições do produto e protocolos que são citados por todo este pedido são aqui incorporados por referência em suas totalidades para todos os propósitos.

[0261]As modalidades ilustradas e discutidas neste relatório descritivo são propostas apenas para ensinar aqueles versados na técnica a melhor maneira conhecida pelos inventores para fazer e usar a invenção. Modificações e variações das modalidades acima descritas da invenção são possíveis sem se afastar da invenção, como apreciado por aqueles versados na técnica à luz dos ensinamentos acima. Entende-se, portanto, que, dentro do escopo das reivindicações e seus equivalentes, a invenção pode ser praticada de outra forma do que como especificamente descrito.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Glicopeptídeo- R^1 (I)

CARACTERIZADO pelo fato de que,

R^1 é conjugado ao Glicopeptídeo em um grupo amina primário do Glicopeptídeo;

R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$;
 $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-$
 $(CH_2)_{n2}-CH_3$;

$-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-(CO)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou

$-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$;

n_1 é 1,2,3, 4 ou 5; e

n_2 é 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o Glicopeptídeo é vancomicina, telavancina, cloroeremomicina ou decaplanina.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o Glicopeptídeo é telavancina, cloroeremomicina ou decaplanina.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o Glicopeptídeo é vancomicina.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o Glicopeptídeo é telavancina.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o Glicopeptídeo é cloroeremomicina.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o Glicopeptídeo é decaplanina

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é ou $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$ ou $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-(CO)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $n1$ é 1, 2, 3 ou 4.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $n1$ é 1, 2, 3.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $n1$ é 1 ou 2.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $n1$ é 1.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $n1$ é 2.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $n1$ é 3.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $n2$ é 9, 10, 11, 12, 13, 14.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 9, 10, 11, 12 ou 13.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 10, 11, 12, 13, 14.

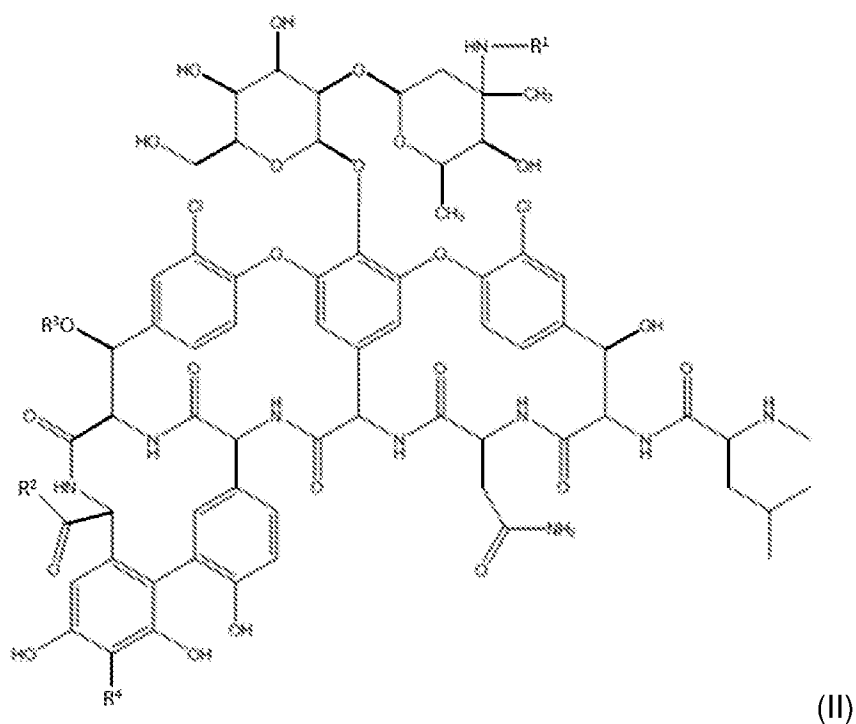
27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 10, 11, 12 ou 13.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 10, 11 ou 12.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 10 ou 11.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 10.

31. Composto de Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



CARACTERIZADO pelo fato de que,

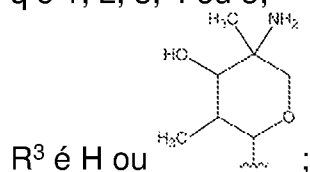
R^1 is $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$;
 $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$;
 $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$; $-(CH_2)_{n1}-O-(CO)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$ or
 $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$;

n_1 é 1, 2, 3, 4 ou 5;

n_2 é 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15.

R^2 é OH ou $NH-(CH_2)_q-R^5$;

q é 1, 2, 3, 4 ou 5;

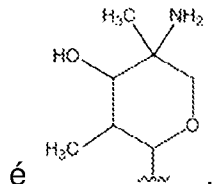


R^4 é H ou $CH_2-NH-CH_2-PO_3H_2$; e

R^5 é $-N(CH_3)_2$, $-N^+(CH_3)_3$, $-N^+(CH_3)_2(n-C_{14}H_{29})$, ou

32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é H.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 31, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3



34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-33, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é H.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-33, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é OH.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_q\text{-R}^5$.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q é 1.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 37, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q é 2.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 37, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q é 3.

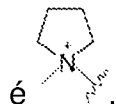
41. Composto, de acordo com a reivindicação 37, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q é 4.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 37, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que q é 5.

43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-42, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁵ é—N(CH₃)₂.

44. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-42, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁵ é—N⁺(CH₃)₃.

45. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-42, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁵



46. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-42, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R⁵ é—N⁺(CH₃)₂(n-C₁₄H₂₉)..

47. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é —(CH₂)_{n1}-NH-C(O)-(CH₂)_{n2}-CH₃ ou —(CH₂)_{n1}-O-C(O)-(CH₂)_{n2}-CH₃.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é ou —(CH₂)_{n1}-O-C(O)-(CH₂)_{n2}-CH₃..

49. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é—(CH₂)_{n1}-NH-C(O)-(CH₂)_{n2}-CH₃..

50. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é —(CH₂)_{n1}-C(O)-O-(CH₂)_{n2}-CH₃ ou —(CH₂)_{n1}-C(O)-NH-(CH₂)_{n2}-CH₃.

51. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

52. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

53. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-C(O)-NH-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

54. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-O-(CO)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

55. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_{n1}-NH-C(O)-O-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

56. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é $-C(O)-(CH_2)_{n2}-CH_3$.

57. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-55, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $n1$ é 1, 2, 3 ou 4.

58. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-55, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $n1$ é 1, 2, 3.

59. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-55, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $n1$ é 1 ou 2.

60. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-55, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n1 é 1.

61. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-55, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n1 é 2.

62. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-55, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n1 é 3.

63. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-62, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 9, 10, 11, 12, 13, 14.

64. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-62, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 9, 10, 11, 12 ou 13.

65. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-62, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 10, 11, 12, 13, 14.

66. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-62, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 10, 11, 12 ou 13.

67. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-62, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 10, 11 ou 12.

68. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-62, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 10 ou 11.

69. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28-54, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n2 é 10.

70. Método de tratamento de infecção bacteriana em um paciente em necessidade de tratamento **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender administrar ao paciente uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de um derivado clivável lipo-glicopeptídeo (LGPC), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o LGPC é um glicopeptídeo compreendendo uma porção lipofílica amino-conjugada primária, e em que a porção lipofílica é conjugada ao grupo amino primário por meio de um grupo funcional que pode sofrer hidrólise enzimática.

71. Método, de acordo com a reivindicação 70, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo funcional é conjugado ao grupo amino primário do glicopeptídeo através de um grupo alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada.

72. Método, de acordo com a reivindicação 70 ou 71, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o derivado de LGPC tem uma taxa de depuração mais rápida no local de administração comparado a um glicopeptídeo tendo a mesma estrutura de núcleo glicopeptídeo que a LGPC, e uma porção lipofílica não-clivável conjugada ao grupo amino primário.

73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-72, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o derivado de LGPC tem uma meia-vida mais curta ($T_{1/2}$) no local de administração comparado com um glicopeptídeo tendo a mesma estrutura de núcleo glicopeptídeo que a LGPC, e uma porção lipofílica não-clivável conjugada ao grupo amino primário.

74. Método de tratamento de infecção bacteriana em um paciente em necessidade de tratamento **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao paciente de uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de composto, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1-69, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

75. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-74, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição está na forma de nanopartículas.

76. Método, de acordo com a reivindicação 75, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as nanopartículas compreendem um polímero biodegradável.

77. Método, de acordo com a reivindicação 76, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero biodegradável é poli (D, L-lactídeo), poli (ácido láctico) (PLA), poli (D, L-glicolídeo) (PLG), poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli (cianoacrilato) (PCA), ou uma combinação dos mesmos.

78. Método, de acordo com a reivindicação 76, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero biodegradável é poli (ácido láctico-co-glicolítico) (PLGA).

79. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 78, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o diâmetro médio das nanopartículas é de cerca de 50 nm a cerca de 900 nm.

80. Método, de acordo com a reivindicação 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o diâmetro médio das nanopartículas é de cerca de 100 nm a cerca de 500 nm.

81. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-80, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição compreende um fosfolípido e um cátion polivalente.

82. Método, de acordo com a reivindicação 81, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o fosfolípido é uma fosfatidilcolina saturada.

83. Método, de acordo com a reivindicação 81 ou 82 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o cátion polivalente está na forma de um sal higroscópico.

84. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana planctônica, uma infecção bacteriana de biofilme, ou uma combinação das mesmas.

85. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-84, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana de biofilme.

86. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-85, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração é através da via intravenosa.

87. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-85, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção pulmonar bacteriana.

88. Método, de acordo com a reivindicação 87, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração compreende administrar aos pulmões do paciente.

89. Método, de acordo com a reivindicação 87 ou 88, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração é realizada via um nebulizador.

90. Método, de acordo com a reivindicação 87 ou 88, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração é realizada por meio de um inalador de dose medida.

91. Método, de acordo com a reivindicação 87 ou 88, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração é realizada via inalador de pó seco.

92. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-91, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana Gram-positiva.

93. Método, de acordo com a reivindicação 92 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana Gram-positiva é uma infecção por cocci Gram-positivo.

94. Método, de acordo com a reivindicação 93, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por cocci Gram-positiva é uma infecção por *Streptococcus*, *Enterococcus* ou um *Staphylococcus*.

95. Método, de acordo com a reivindicação 94, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por cocci Gram-positiva é uma infecção por *Staphylococcus aureus*.

96. Método, de acordo com a reivindicação 94, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por cocci Gram-positiva é uma infecção por *Enterococcus*.

97. Método, de acordo com a reivindicação 94, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por cocci Gram-positiva é uma infecção por *Streptococcus*.

98. Método de acordo com a reivindicação 95, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Staphylococcus aureus* é infecção por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).

99. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção de *S. aureus* é uma infecção de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA).

100. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção de *S. aureus* é uma infecção de *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA).

101. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção de *S. aureus* é uma infecção por *S. aureus* intermediário para vancomicina (VISA).

102. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção de *S. aureus* é uma infecção por *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA).

103. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Staphylococcus* é uma infecção por *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*).

104. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Staphylococcus* é infecção por *Staphylococcus epidermis* (*S. epidermis*).

105. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção de *Staphylococcus* é resistente à penicilina.

106. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção de *Staphylococcus* é resistente à meticilina.

107. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Staphylococcus* é resistente à vancomicina.

108. Método, de acordo com a reivindicação 96, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Enterococcus* é uma infecção resistente a vancomicina (VRE).

109. Método de acordo com a reivindicação 96, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Enterococcus* é uma infecção sensível a vancomicina (VSE).

110. Método, de acordo com a reivindicação 96, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Enterococcus* é uma infecção *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*).

111. Método, de acordo com a reivindicação 96, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Enterococcus* é uma infecção *Enterococcus faecium* (*E. faecium*).

112. Método, de acordo com a reivindicação 110, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *E. faecalis* é uma infecção por *E. faecalis* sensível à vancomicina.

113. Método, de acordo com a reivindicação 110, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *E. faecalis* é uma infecção de *E. faecalis* resistente à vancomicina.

114. Método, de acordo com a reivindicação 110, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *E. faecalis* é uma infecção de *E. faecalis* resistente à ampicilina.

115. Método, de acordo com a reivindicação 111, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *E. faecium* é uma infecção de *E. faecium* resistente a vancomicina.

116. Método, de acordo com a reivindicação 111, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *E. faecium* é uma infecção de *E. faecium* sensível à vancomicina.

117. Método, de acordo com a reivindicação 111, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção de *E. faecium* é uma infecção de *E. faecium* resistente à ampicilina.

118. Método, de acordo com a reivindicação 97, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Streptococcus* é uma infecção por *S. pyogenes*, *S. agalactiae*,

S. dysgalactiae, *S. bovis*, *S. anginosus*, *S. sanguinis*, *S. suis*, *S. mitis*, *S. pneumoniae*, ou *S. mutans*.

119. Método, de acordo com a reivindicação 118, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Streptococcus* é uma infecção de *S. mutans*.

120. Método, de acordo com a reivindicação 118, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Streptococcus* é uma infecção de *S. pneumoniae*.

121. Método, de acordo com a reivindicação 118, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Streptococcus* é uma infecção de *S. dysgalactiae*.

122. Método, de acordo com a reivindicação 118, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Streptococcus* é uma infecção de *S. pyogenes*.

123. Método de qualquer uma das reivindicações 70-91, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção de *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*).

124. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-91, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção por *Francisella tularensis* (*F. tularensis*).

125. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-91, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção por *Burkholderia*.

126. Método, de acordo com a reivindicação 125, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção por *Burkholderia* é uma infecção por *Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*), *B. dolosa*, *B. fungorum*, *B. gladioli*, *B. multivorans*, *B. vietnamiensis*, *B. ambifaria*, *B. andropogonis*, *B. anthina*, *B. brasilensis*, *B. calcdonica*, *B. caribensis* ou uma *B. caryophylli*.

127. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-91, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção de *Yersinia pestis* (*Y. pestis*).

128. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-91, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção de *Clostridium difficile* (*C. difficile*).

129. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-128, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o paciente é um paciente com fibrose cística.

130. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-129, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é adquirida em um estabelecimento de cuidados com a saúde.

131. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 70-129, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção bacteriana é associada a comunidade.

Figura 1

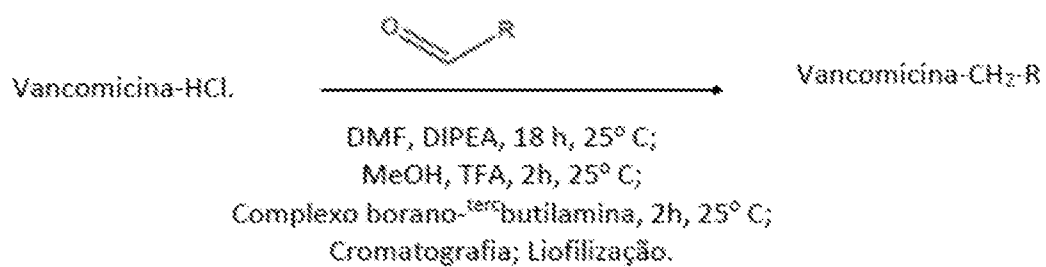


Figura 2

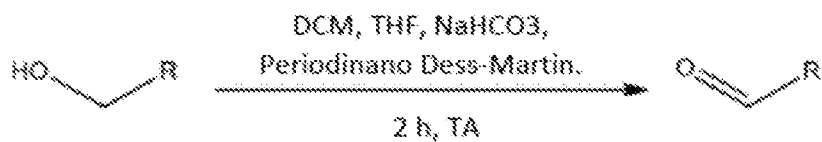


Figura 3

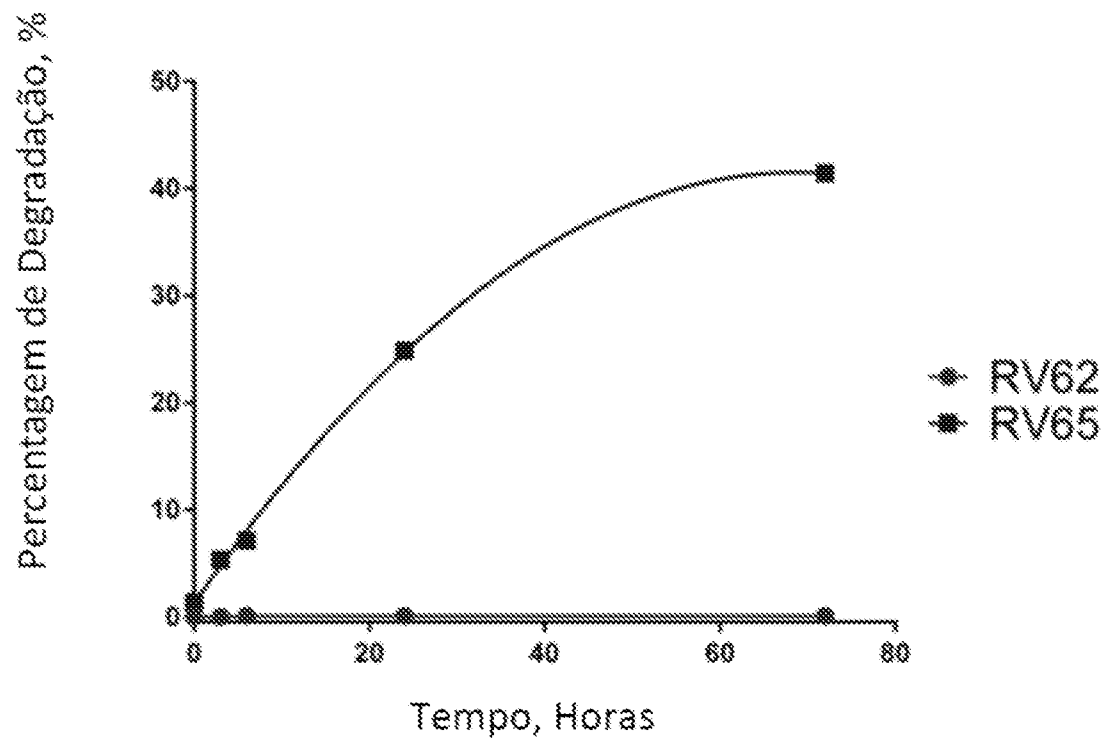


Figura 4

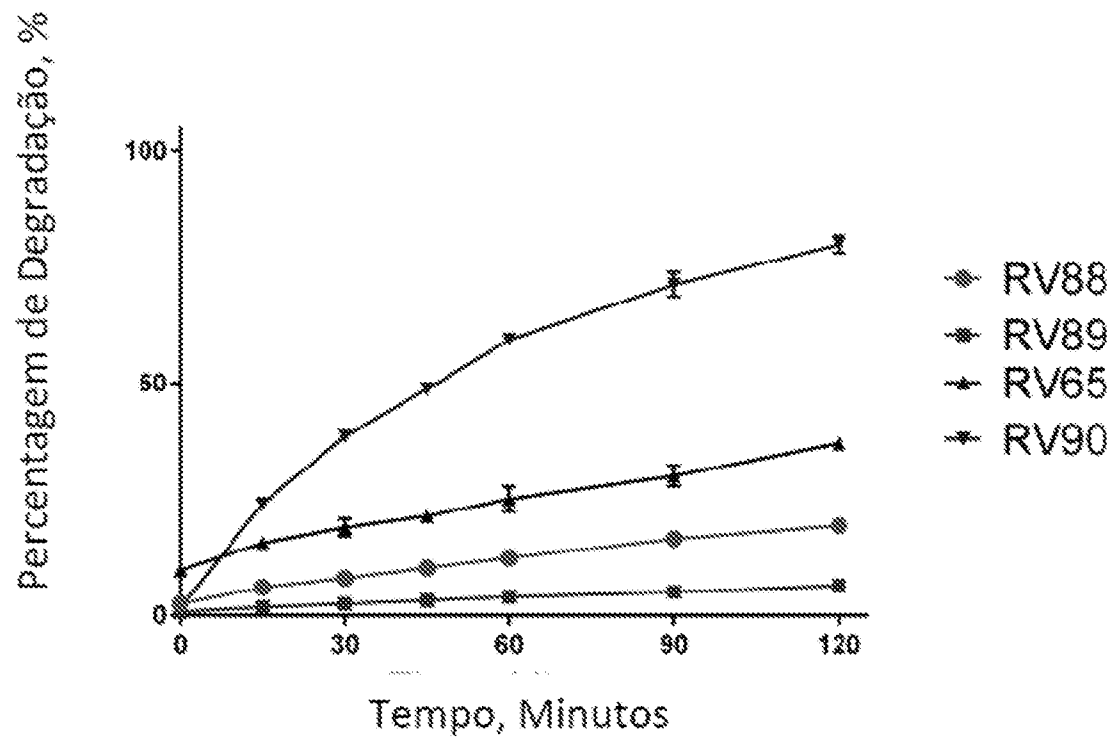


Figura 5

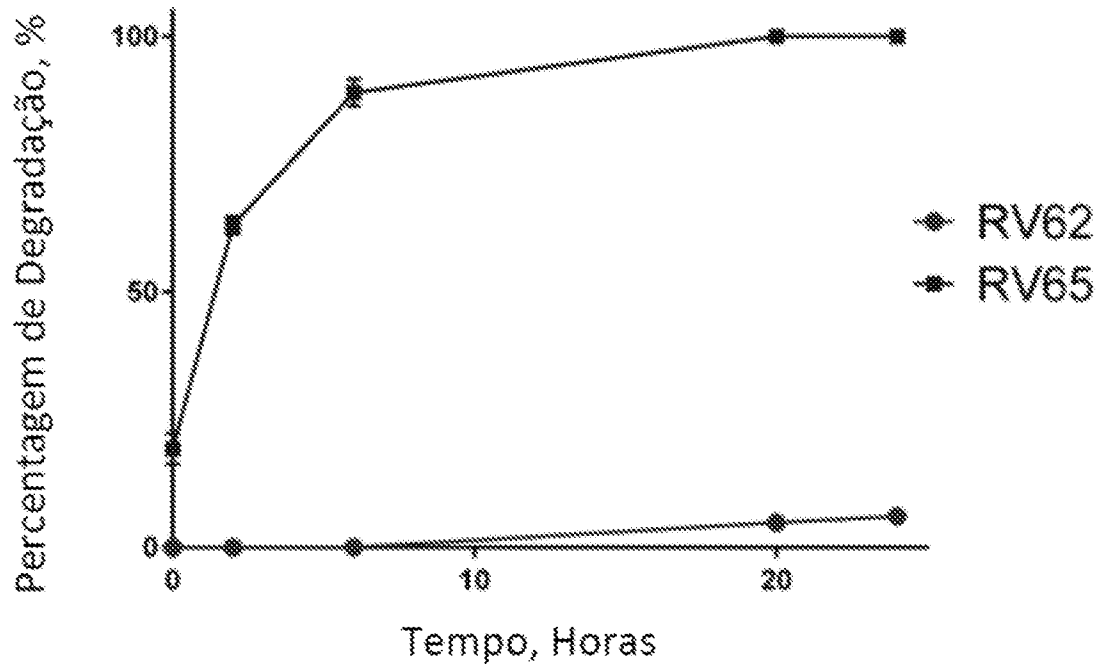


Figura 6

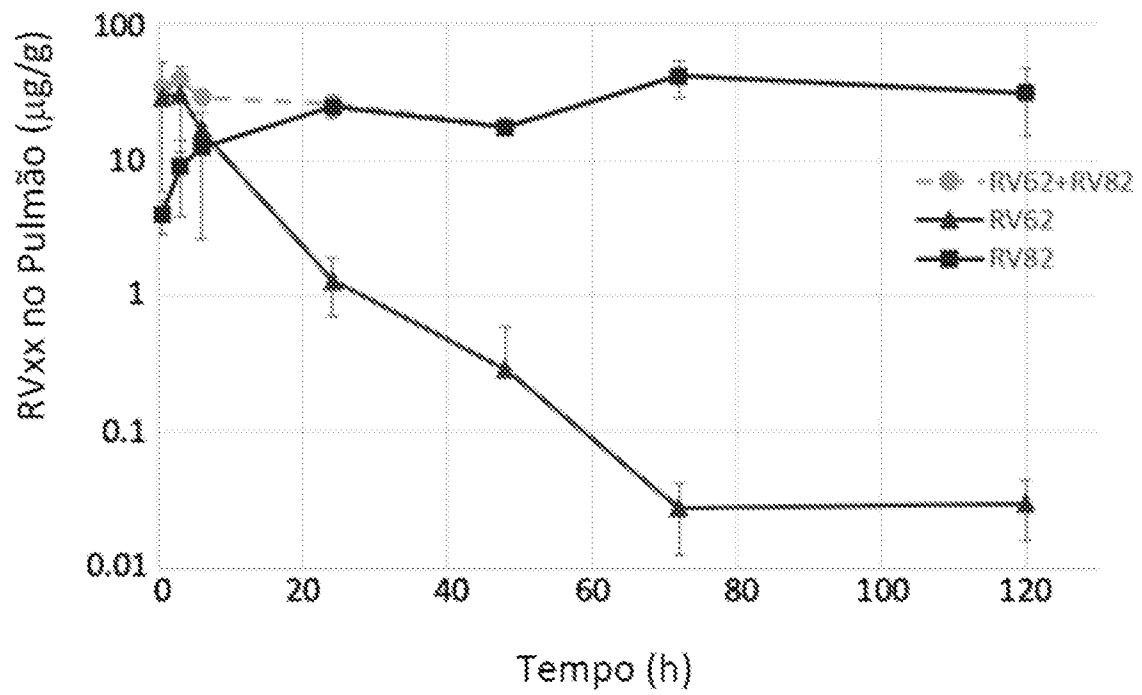
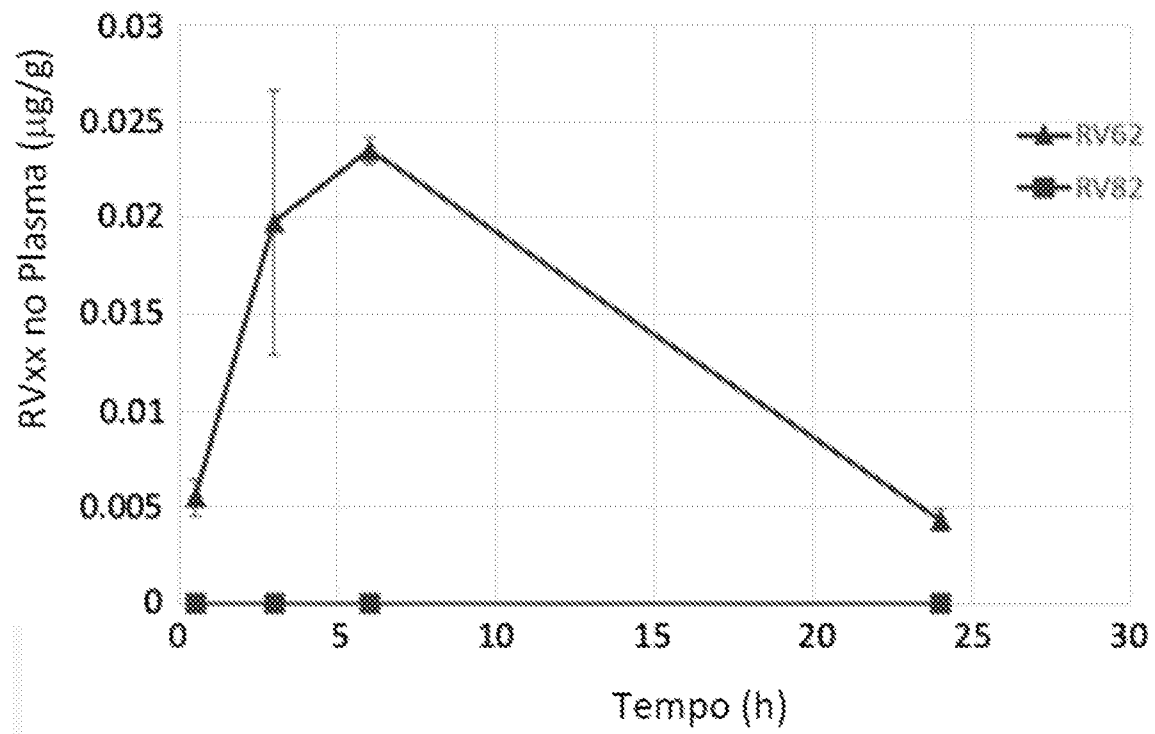


Figura 7



RESUMO“DERIVADOS CLIVÁVEIS DE LIPO-GLICOPEPTÍDEO E SUAS UTILIZAÇÕES “

A presente invenção fornece certos derivados cliváveis por lipo-glicopeptídeo e métodos para a utilização dos mesmos para o tratamento de infecções bacterianas, por exemplo, infecções bacterianas pulmonares. Os derivados de LGPC incluem uma porção clivável que, em certas modalidades, é projetada para permitir a captação celular e/ou uma depuração mais rápida do metabólito glicopeptídeo (isto é, o glicopeptídeo clivado) a partir do sítio de administração (por exemplo, o pulmão) em comparação com a LGPC não clivado.