

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709833-2 A2**



* B R P I 0 7 0 9 8 3 3 A 2 *

(22) Data de Depósito: 10/04/2007
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 38/00 2006.01

(54) Título: **NOVOS COMPOSTOS
ANTIBACTERIANOS**

(30) Prioridade Unionista: 31/05/2006 US 60/890,674,
18/04/2006 IN 607/MUM/2006, 18/04/2006 IN 607/MUM/2006,
31/05/2006 US 60/890,674

(73) Titular(es): Council Of Scientific And Industrial Research,
Piramal Life Sciences Limited

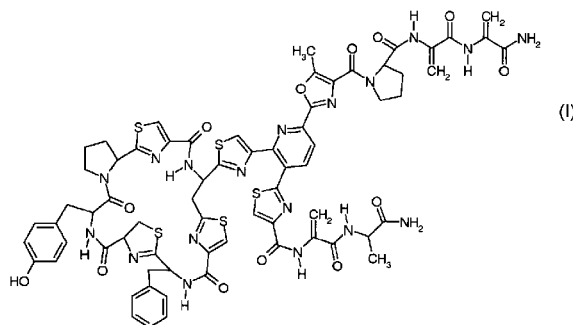
(72) Inventor(es): Becky Mary Thomas, Chandrakant Govind Naik,
Girish Badrianth Mahajan, Koteppa Pari, Lisette D'Souza, Meenakshi
Sivakumar, Prabha Devi, Prabhu Dutt Satyanarayan Mishra, Praful
Vasant Ranadive, Rajan Mukund Panhshikar, Ram Vishwakarma, Saji
David George, Satish Namdeo Sawant, Sreekumar Sankaranarayanan
Eyyammadichiyil, Sridevi Krishna, Zarine Eruch Patel

(74) Procurador(es): Security, Do Nascimento Souza &
Associados Propriedade Intelectual Ltda.

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007051268 de 10/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/119021 de 25/10/2007

(57) **Resumo:** Novos Compostos Antibacterianos "Novos Compostos Antibacterianos" onde esta invenção refere-se a um novo composto purificado PM181104, de fórmula: de peso molecular 1514 e fórmula molecular $C_{69}H_{66}N_{18}O_{13}S_5$; que é obtido por fermentação do microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC 5269). A invenção inclui todas as formas estereoisoméricas e todas as formas tautoméricas do composto PM1 81104 e sais e derivados farmacologicamente aceitáveis tais como ésteres e éteres. A presente invenção refere-se ainda a processos para a produção dos novos compostos antibacterianos, à produção do microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC 5269), e a composições farmacêuticas contendo os novos compostos como componente ativo e seu uso em medicamentos para o tratamento e a prevenção de doenças causadas por infecções bacterianas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “Novos Compostos Antibacterianos”

Campo da Invenção

Esta invenção refere-se a um novo composto PM181104, com
5 atividade antibacteriana, que é obtido por fermentação do
microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC
5269). A invenção também inclui todas as formas
estereoisoméricas e todas as formas tautoméricas do composto
PM181104 e sais e derivados farmacologicamente aceitáveis do
10 mesmo. A presente invenção refere-se ainda a processos para a
produção dos novos compostos antibacterianos, à produção do
microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC
5269), e a composições farmacêuticas contendo os novos
compostos como componente ativo e seu uso em medicamentos
15 para o tratamento e a prevenção de doenças causadas por infecções
bacterianas.

Fundamentos da Invenção

O surgimento de resistência bacteriana a inúmeros agentes
antimicrobianos tais como antibióticos de beta-lactama,
20 macrolídeos, quinolonas, e vancomicina está se tornando um
grande problema de saúde no mundo (Trends In Microbiology,
1994, 2, 422-425). O problema mais significativo na prática
clínica é o aumento na incidência de infecções por *Staphylococcus*
aureus resistente à meticilina (MRSA). Atualmente, o único
25 tratamento eficaz para diversas infecções por MRSA resistente é a
vancomicina. No entanto, existem inúmeros relatórios de
surgimento de resistência à vancomicina em alguns isolados de
MRSA (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1998, 42, 2188-
2192). Um outro grupo de bactérias clinicamente importantes
30 resistentes a várias drogas que surgiu recentemente é o
Enterococos, alguns dos quais também apresentam resistência à
vancomicina. O aparecimento de infecções por Enterococos
resistentes à vancomicina (VRE) levou os médicos a um dilema.
Combinações de Linezolid, um composto de oxazolidinona, e
35 estreptogramina são as novas drogas preferidas para tratamento de

infecções por MRSA. No entanto, a resistência a estas drogas de oxazolidinona (Clinical Infectious Diseases, 2003, 36, supplement 1, S11–S23; Annals of Pharmacotherapy, 2003, 37, 769–74) estreptogramina (Current Drug Targets Infectious Disorders, 2001, 5 1, 215–25) e vários glicopeptídios (Clinical Infectious Diseases, 2003, 36, supplement 1, S11–S23) requer maior desenvolvimento de agentes com alvos ou modos de ação alternativos. A crescente resistência do importante patógeno adquirido pela sociedade *Streptococcus pneumoniae* à penicilina e outros antibacterianos 10 também está se tornando um problema de saúde mundial. Cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes à múltiplas drogas vêm surgindo em vários países. O surgimento e a disseminação de patógenos resistentes nosocomiais e adquiridos pela sociedade estão se tornando uma grande ameaça para a saúde pública 15 mundial.

Existe uma necessidade urgente de descobrir novos compostos, que possam ser usados como drogas para tratar pacientes infectados com bactérias, particularmente as bactérias resistentes a múltiplas drogas tais como MRSA e VRE.

20 Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a novo composto purificado, (neste relatório denominado PM181104), isolado do caldo fermentado do microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC 5269), 25 com atividade antibacteriana.

A invenção também se refere a todas as formas esteroisoméricas e todas as formas tautoméricas do PM181104 e sais farmacologicamente aceitáveis e derivados do tipo éster e éter do mesmo, representado 30 pela I (como descrito neste relatório).

O composto PM181104, e isômeros, e sais farmacologicamente aceitáveis e derivados do tipo éster e éter do mesmo, são úteis para o tratamento e a prevenção de doenças causadas por bactérias, particularmente as 35 bactérias resistentes a múltiplas drogas tais como MRSA e

VRE.

A invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas compreendendo o novo composto PM181104, um isômero, um sal farmaceuticamente aceitável, um derivado do éster ou éter do mesmo, como componente ativo para o tratamento de condições médicas causadas por bactérias, particularmente as bactérias resistentes a múltiplas drogas tais como MRSA e VRE.

A presente invenção refere-se ainda a processos para a produção do composto PM181104 e/ou seus isômeros a partir do microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC 5269).

A presente invenção também se refere a processos para a produção de microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC 5269), que por meio de cultura produz o composto PM181104 e seus isômeros.

A presente invenção também se refere a processos para a produção dos derivados do tipo éster e éter do composto PM181104.

Descrição dos Desenhos

A FIG. 1 mostra o espectro de absorção no ultravioleta (UV) do PM181104.

A FIG. 2 mostra o espectro de absorção no infravermelho (IR) do PM181104.

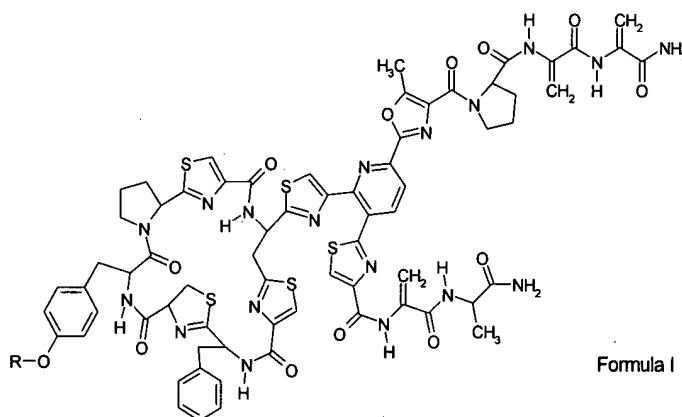
A FIG. 3 mostra o espectro de $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) do PM181104 em DMSO- d_6 .

A FIG. 4 mostra o espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) do PM181104 em DMSO- d_6 .

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção fornece um novo composto antibacteriano PM181104 e também inclui todas as formas estereoisoméricas e todas as formas tautoméricas do PM181104 e e sais farmaceuticamente aceitáveis e derivados, tais como ésteres e éteres do mesmo.

Por conseguinte, a presente invenção refere-se a novos compostos antibacterianos da fórmula I a seguir:



Formula I

onde R = H (PM181104), alquil, alquilcarbonil, $(\text{HO})_2\text{PO}-$, alquil-OPO(OH)-, $(\text{alquil-O})_2\text{PO}-$, cicloalquil, cicloalquilcarbonil, aril, arilcarbonil, heterociclil e heterociclil carbonil.

Conforme usado neste relatório, o termo "alquil" seja usado
 5 isolado ou como parte de um grupo substituinte, refere-se ao radical de grupos alifáticos saturados, incluindo grupos alquil de cadeia reta ou ramificada. Além disso, a menos que de outra forma indicado, o termo "alquil" inclui grupos alquil não-substituídos assim como grupos alquil, que são substituídos com um ou mais
 10 substituintes diferentes. Nas modalidades preferidas, um alquil de cadeia reta ou de cadeia ramificada tem 20 ou menos átomos de carbono em seu esqueleto (por exemplo, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ para cadeia reta, $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ para cadeia ramificada). Exemplos de resíduos alquil contendo de 1 a 20 átomos de carbono são: metil, etil, propil, butil,
 15 pentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, undecil, dodecil, tetradecil, heptadecil e eicosil, os n-isômeros de todos estes resíduos; isopropil, isobutil, 1-metilbutil, isopentil, neopentil, 2,2-dimetilbutil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, isohexil, 2,3,4-trimetilhexil, isodecil, sec-butil, ou ter-butil. Um alquil substituído
 20 refere-se a um resíduo alquil no qual um ou mais átomos de hidrogênio, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de hidrogênio são substituídos por substituintes, por exemplo, halogênio, hidroxil, sulfonil, alcoxil, cicloalquil, ciano, azido, amino, aciloxi, heterociclo, aralquil, aril ou grupos fluorescentes tais como o
 25 grupo NBD [N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-il)amino] ou

BODIPI [4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno. Conforme usado neste relatório, o termo “cicloalquil” refere-se a um sistema de anel monocíclico ou bicíclico saturado contendo 3 - 10 átomos de carbono, e mais preferivelmente tendo 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de carbono na estrutura de anel. Exemplos de resíduos cicloalquil contendo 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de carbono no anel são ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil. Além disso, a menos que de outra forma indicado, o termo ‘cicloalquil’ inclui cicloalquil não-substituído e cicloalquil que é substituído com um ou mais grupos iguais ou diferentes selecionados de halogênio, hidroxil, alcoxil, alquil, cicloalquil, ciano, amino, aminoalquil, acilóxi, heterociclo, aralquil, e/ou um grupo aril.

Conforme usado neste relatório, o termo “aril” refere-se a um grupo hidrocarboneto monocíclico ou policíclico tendo até 10 átomos de carbono no anel, no qual está presente pelo menos um anel carboxílico que tem um sistema de elétrons π conjugado. Exemplos adequados de resíduos C₆-C₁₀-aril incluem fenil, naftil ou bifenil, especialmente fenil e naftil. Os resíduos aril, por exemplo fenil ou naftil, em geral podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes, até cinco substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquil, hidroxil, acilóxi, amino, amino substituído, ciano.

O termo “heterociclil” refere-se a um sistema de anel heterocíclico monocíclico ou policíclico saturado, parcialmente insaturado ou aromático contendo 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos no anel, dos quais 1, 2 ou 3 são heteroátomos iguais ou diferentes selecionados de: nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos adequados de tais grupos heterociclil são piridinil, piperazinil, piperidinil, imidazolil, pirrolidinil e morfolinil. No sistema de anel heterocíclico policíclico o heterociclil pode compreender anéis fundidos nos quais dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes, ou anéis ligados por pontes nos quais os anéis são unidos através de átomos não adjacentes. No sistema de anel heterocíclico policíclico o heterociclil de preferência compreende dois anéis

fundidos (bicíclicos), dos quais pelo menos um é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros. Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplificativos incluem benzoxazolil, quinolil, isoquinolil, carbazolil, indolil, isoindolil, fenoxazinil, benzotiazolil, benzimidazolil, benzoxadiazolil e benzofurazanil. Os resíduos heterocíclicos em geral podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquil, hidroxil, acilóxi, amino, amino substituído, ciano.

10 De acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, o grupo R na fórmula I pode representar

H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_2\text{CO}$ ou

De acordo com uma modalidade mais preferida, o novo composto PM181104 representado pela fórmula I acima (onde R = H) é isolado do caldo fermentado do microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC 5269) e é ainda purificado.

15 O novo composto PM181104 tem a fórmula molecular $\text{C}_{69}\text{H}_{66}\text{N}_{18}\text{O}_{13}\text{S}_5$ (peso molecular 1514) e pode ser caracterizado por qualquer uma ou mais de suas propriedades físico-químicas e espectrais, tais como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), espectro de massa (MS), dados espectroscópicos no ultravioleta (UV), infravermelho (IR) e ressonância magnética nuclear (NMR) discutidos mais adiante.

A estrutura do novo composto PM181104 foi elucidada e sua caracterização completa foi feita por dados espectroscópicos de HPLC, MS, UV, IR e NMR. A estrutura foi confirmada pelo estudo por NMR tridimensional (3D) do PM181104 marcado com ^{15}N e ^{13}C bioativo.

30 O composto PM181104 e seus derivados do tipo éster e éter são novos antibióticos ativos contra bactérias, particularmente as bactérias resistentes a múltiplas drogas tais como MRSA e VRE.

O microorganismo, que pode ser usado para a produção do composto PM181104, é uma cepa da espécie *Kocuria* (ZMA B-1/

MTCC 5269), doravante denominada cultura n° ZMA B-1, isolada de uma amostra marinha coletada em Palk Bay, na costa de Tamil Nadu, Índia.

5 A presente invenção fornece ainda um processo para a produção do composto PM181104 a partir da cultura n° ZMA B-1, seus
mutantes e variantes, compreendendo as etapas de: cultivar a cultura n° ZMA B-1 em condições aeróbicas submersas em um meio nutriente contendo uma ou mais fontes de carbono e uma ou
10 mais fontes de nitrogênio e opcionalmente sais inorgânicos nutrientes e/ou elementos de traço; isolar o composto PM181104 do caldo de cultura; e purificar o composto PM181104 usando procedimentos de purificação geralmente usados na técnica correlata.

Conforme usado neste relatório, o termo “mutante” refere-se a um
15 organismo ou célula contendo uma mutação, que é um fenótipo alternativo para o tipo selvagem.

Conforme usado neste relatório, o termo “variante” refere-se a um organismo individual que é reconhecidamente diferente de um tipo padrão arbitrário naquela espécie.

20 A identificação preliminar da cultura n° ZMA B-1, que é o produtor do PM191104, foi realizada por exame da morfologia de sua colônia, observações em suporte molhado (“wet mount observations”) e reação à coloração Gram. Estudos microscópicos da cepa da cultura n° ZMA B-1 isolada foram realizados no Caldo
25 Marinho Zobell 2216 (caldo marinho 2216), contendo 1,5% de ágar e as observações foram feitas em 1, 2 e 3 dias de incubação a 25°C.

A cultura no Caldo Marinho Zobell 2216 (caldo marinho 2216), contendo 1,5% de ágar desenvolve como colônias de 2 mm de
30 diâmetro com superfície lisa, pigmentação amarela alaranjada, margem regular, e consistência mole. Pigmentos difusíveis não são observados neste meio. Sob microscópio ótico com contraste de fase, os cocos são observados a uma ampliação de 400x. os cocos são bem separados e isolados. Eles são Gram-positivos e imóveis.

A morfologia observada classifica este organismo como um membro da família Micrococcaceae. A identificação dos isolados foi efetuada por comparação de sua reação em cadeia de polimerase (PCR) de 16S rRNA (PCR) com sequências existentes disponíveis no website do National Center for Biotechnology Information (NCBI) (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). A cultura n° ZMA B-1 foi depositada no Microbial Type Culture Collection (MTCC), Institute of Microbial Technology, Sector 39-A, Chandigarh -160 036, Índia, um Órgão Depositário Internacional (IDA) (“International Depository Authority”) reconhecido pela Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) e foi-lhe atribuído o número de acesso MTCC 5269.

Além do microorganismo específico descrito neste relatório, deve ficar entendido que mutantes, tais como aqueles produzidos pelo uso de mutágenos químicos ou físicos incluindo raios X, raios UV etc. e organismos cuja constituição genética fora modificada por técnicas da biologia molecular, também podem ser cultivados para produzir o composto PM181104.

O rastreamento de mutantes e variantes adequados que podem produzir o composto de acordo com a invenção pode ser confirmado por HPLC e/ou por determinação da atividade biológica dos compostos ativos acumulados no caldo de cultura, por exemplo testando os compostos quanto à atividade antibacteriana.

O meio e/ou o meio nutriente usados para isolamento e cultivo da cultura n° ZMA B-1, que produz o composto PM181104, de preferência contêm fontes de carbono, nitrogênio e sais inorgânicos nutrientes. As fontes de carbono são, por exemplo, um ou mais de amido, glicose, sacarose, dextrina, frutose, melaços, glicerol, lactose, ou galactose. Uma fonte de carbono preferida é glicose. As fontes de nitrogênio são, por exemplo, uma ou mais de farinha de soja, farinha de amendoim, extrato de levedura, extrato de carne, peptona, extrato de malte, licor macerado de milho, gelatina, ou ácidos de “casamion”. Fontes de nitrogênio preferidas são peptona e extrato de levedura. Os sais inorgânicos nutrientes

são, por exemplo, um ou mais de cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, cloreto de estrôncio, brometo de potássio, fluoreto de sódio, fosfato ácido de sódio, fosfato ácido de potássio, fosfato dissódico, carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, silicato de sódio, nitrato de amônio, nitrato de potássio, sulfato de sódio, sulfato de amônio, sulfato de magnésio, citrato férrico ou ácido bórico. Carbonato de cálcio, cloreto de sódio e cloreto de magnésio são preferidos.

10 A manutenção da cultura n° ZMA B-1 pode ser realizada a uma temperatura variando de 21°C a 35°C e um pH de cerca de 6,5 a 8,5. Tipicamente, a cultura n° ZMA B-1 é mantida a 27°C -29°C e um pH de cerca de 7,4 - 7,8. As culturas bem cultivadas podem ser guardadas na geladeira a 4°C -8°C.

15 O cultivo de cultura por semente da cultura n° ZMA B-1 pode ser realizado a uma temperatura variando de 25°C a 35°C e um pH de cerca de 6,5 a 8,5, por 20 - 55 horas a 200-280 rpm. Tipicamente, a semente da cultura n° ZMA B-1 é cultivada a 29°C -31°C e um pH de cerca de 7,4 - 7,8, por 24-48 horas a 230-250 rpm.

20 A produção do composto PM181104 pode ser realizada por cultivo da cultura n° ZMA B-1 por fermentação a uma temperatura variando de 26°C a 36°C e um pH de cerca de 6,5 a 8,5, por 24 - 96 horas a 60-140 rpm e aeração de 100-200 lpm. Tipicamente, a cultura n° ZMA B-1 é cultivada a 30°C-32°C e pH 7,4-7,8 por 40- 25 72 horas a 90-110 rpm e aeração de 140-160 lpm.

A produção do composto PM181104 pode ser efetuada por cultivo da cultura n° ZMA B-1 em um caldo nutriente adequado nas condições descritas neste relatório, de preferência em condições aeróbicas submersas, por exemplo em balões agitadores, assim 30 como em fermentadores de laboratório. O progresso da fermentação e produção do composto PM181104 pode ser detectado por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e medindo-se a bioatividade do caldo de cultura contra as espécies *Estafilococos* e/ou *Enterococos* pelo conhecido método de ensaio

de difusão em placa de ágar microbiano. A cultura preferida é o *Staphylococcus aureus* 3066, que é uma cepa resistente à meticilina, um antibiótico de β -lactama relatado na literatura, e o *Enterococcus faecium* R2 (VRE) que é resistente à vancomicina.

5 No caldo de cultura resultante, o composto PM181104 está presente no filtrado de cultura assim como na massa celular e pode ser isolado usando técnicas de separação conhecidas tais como extração de solvente e cromatografia em coluna. Dessa forma, o composto PM181104 pode ser recuperado do filtrado da cultura

10 por extração a um pH de cerca de 5 a 9 com um solvente imiscível em água tal como éter de petróleo, diclorometano, clorofórmio, etil acetato, éter dietílico ou butanol, ou por cromatografia por interação hidrofóbica usando resinas poliméricas tais como "Diaion HP-20[®]" (Mitsubishi Chemical Industries Limited, Japão),

15 "Amberlite XAD[®]" (Rohm & Haas Industries U.S.A.), carvão ativo, ou por cromatografia por troca iônica a um pH 5 - 9. O material ativo pode ser recuperado da massa celular por extração com um solvente miscível em água tal como metanol, acetona, acetonitrila, n-propanol, ou iso-propanol ou com um solvente

20 imiscível em água tal como éter de petróleo, diclorometano, clorofórmio, etil acetato ou butanol. Uma outra opção é extrair o caldo total com um solvente selecionado de éter de petróleo, diclorometano, clorofórmio, etil acetato, metanol, acetona, acetonitrila, n-propanol, iso-propanol, ou butanol. Tipicamente, o

25 material ativo é extraído com etil acetato do caldo total. Concentração e liofilização dos extratos dão o material bruto ativo. O composto PM181104 da presente invenção pode ser recuperado a partir do material do bruto por fracionamento usando qualquer uma das seguintes técnicas: cromatografia de fase normal (usando

30 alumina ou sílica gel como a fase estacionária; eluentes tais como éter de petróleo, etil acetato, diclorometano, acetona, clorofórmio, metanol, ou combinações dos mesmos; e adições de aminas tais como NEt_3); cromatografia de fase reversa (usando sílica gel de fase reversa tal como dimetiloctadecilsilil sílica gel, (RP-18) ou

35 dimetiloctilsilil sílica gel (RP-8) como a fase estacionária; e

eluentes tais como água, tampões (por exemplo, fosfato, acetato, citrato (pH 2-8)), e solventes orgânicos (por exemplo, metanol, acetonitrila, acetona, tetrahidrofurano, ou combinações destes solventes)); cromatografia por permeação em gel (usando resinas
5 tais como Sephadex LH-20[®] (Pharmacia Chemical Industries, Suécia), TSKgel[®] Toyopearl HW (TosoHaas, Tosoh Corporation, Japão) em solventes tais como metanol, clorofórmio, acetona, etil acetato, ou suas combinações, ou Sephadex[®] G-10 e G-25 em água); ou por cromatografia contracorrente (usando um sistema de
10 eluente bifásico constituído de dois ou mais solventes tais como água, metanol, etanol, iso-propanol, n-propanol, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrila, cloreto de metileno, clorofórmio, etil acetato, éter de petróleo, benzeno, e tolueno). Estas técnicas podem ser usadas repetidamente, isoladas ou em combinação. Um método
15 típico é cromatografia sobre sílica gel de fase reversa (RP-18). O composto PM181104 e seus isômeros, podem ser convertidos em seus sais farmacologicamente aceitáveis, que são todos contemplados pela presente invenção. Os sais podem ser preparados por procedimentos tradicionais conhecidos pelo
20 especialista na técnica, por exemplo, sais como sais de sódio e potássio, podem ser preparados por tratamento do o composto PM181104 e seus isômeros, com uma base de sódio ou potássio adequada, por exemplo hidróxido de sódio, hidróxido de potássio. Os ésteres e éteres do composto PM181104 representado
25 pela fórmula I, podem ser preparados pelos métodos dados na literatura (Advanced Organic Chemistry, 1992, 4th Edition, J. March, John Wiley & Sons). Ésteres também podem ser preparados pelo método descrito na literatura (J. Med. Chemistry, 1992, 35, 145-151). Em
30 uma modalidade preferida da invenção, os compostos de fórmula I onde R é alquil, cicloalquil, aril ou heterociclil são preparados por reação de PM181104 com um ácido apropriado tendo a fórmula RCOOH; onde R é alquil, cicloalquil, aril ou heterociclil, na presença de um agente
35 de acoplamento tal como dicitclohexil carbodimida (DCC)

e quantidades catalíticas de uma base tal como dimetilamino piridina (DMAP).

Os ésteres de fosfato podem ser preparados por um método descrito na literatura (Bioorganic & Medicinal
5 Chemistry Letters, 1994, vol. 4, No. 21, 2567-2572). Éteres podem ser preparados pelo método descrito na Patente US N° 7.022.667, que está aqui incorporada a título de referência.

O composto PM181104 tem atividade antibacteriana
10 contra uma ampla gama de cepas bacterianas. O composto PM181104, estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis e derivados tais como ésteres e éteres do mesmo, isolados ou juntos, podem ser administrados a animais, tais como mamíferos, inclusive humanos, como
15 fármacos e na forma de composições farmacêuticas. Por conseguinte, a presente invenção também se refere ao composto PM181104, seus estereoisômeros, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e seus derivados do tipo éster e éter para uso como fármacos e ao uso do composto
20 PM181104, estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis e seus derivados do tipo éster e éter para a produção de medicamentos com atividade antibacteriana.

A presente invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas que contêm uma quantidade eficaz do
25 composto PM181104 e/ou estereoisômeros e/ou um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou derivados particularmente os ésteres e éteres do mesmo, junto com um carreador farmaceuticamente aceitável. A quantidade eficaz do composto PM181104, ou seus estereoisômeros,
30 ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus derivados como o componente ativo nas preparações farmacêuticas normalmente varia de cerca de 0,01 a 100 mg.

A presente invenção também se refere a um método para a
35 preparação de um medicamento contendo o composto

PM181104 e/ou estereoisômeros e/ou um ou mais sais farmacêuticamente aceitáveis e/ou derivados do tipo éster e éter do mesmo, para o tratamento e a prevenção de doenças causadas por infecções bacterianas.

5 Os compostos da presente invenção são particularmente úteis como agentes antibacterianos. A presente invenção refere-se por conseguinte ao uso do o composto PM181104 e/ou estereoisômeros e/ou um ou mais sais farmacêuticamente aceitáveis e/ou derivados do mesmo,
10 para a produção de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de doenças causadas por infecções bacterianas. As infecções bacterianas para cujo tratamento os compostos da presente invenção são usados podem ser causadas por bactérias pertencentes às espécies
15 Estafilococos, Estreptococos, Enterococos e Bacilos.

O termo “espécie Estafilococos” refere-se a uma bactéria Gram-positiva, que aparece como cachos de uva quando vista em um microscópio e como colônias amarelo dourado redondas e grandes, geralmente com β -hemólise, quando cultivadas em placas de ágar
20 de sangue. *Staphylococcus aureus* que pertence à espécie Estafilococos causa uma variedade de infecções supurativas (que formam pus) tais como lesões de pele superficiais tais como furúnculos, terçóis e furunculose; infecções mais graves tais como pneumonia, mastite, flebite, e infecções do trato urinário; e
25 infecções arraigadas, tais como osteomielite e endocardite. O *Staphylococcus aureus* é uma causa importante de infecção hospitalar (nosocomial) de feridas cirúrgicas e infecções associadas a dispositivos médicos de retenção. O *Staphylococcus aureus* causa envenenamento alimentar liberando enterotoxinas
30 nos alimentos, e síndrome do choque tóxico liberando superantígenos na corrente sanguíneo.

O termo “espécie Estreptococos” refere-se a um gênero de bactérias Gram-positivas esféricas, e a um membro do filo Firmicutas. Estreptococos são bactérias do ácido láctico.
35 As espécies Estreptococos são responsáveis por doenças

infecciosas tais como meningite, pneumonia bacteriana, endocardite, erisipelas e ascíte necrosante (infecções bacterianas ‘carnívoras’).

O termo “espécie Enterococos” refere-se a um gênero de
5 bactérias do ácido láctico do filo Firmicutas. Elas são
coccos Gram-positivos que geralmente ocorrem aos pares
(diplococos), enterococos são organismos anaeróbicos
facultativos. Os Enterococos estão entre as causas mais
frequentemente de infecções hospitalares. Os Enterococos
10 desenvolvem resistência a antibióticos tais como
gentamicina e vancomicina.

O termo “espécie Bacilos” refere-se a um grande número
de bactérias Gram-positivas diversas no formato de
bastão, que são móveis por flagelos peritríquios e são
15 aeróbicas. Ela também é um membro da divisão
Firmicutas. Membros deste gênero são capazes de
produzir endosporos que são altamente resistentes a
condições ambientais desfavoráveis. O *Bacillus cereus*
que pertence à espécie Bacilos causa dois tipos de
20 intoxicações alimentares. Um tipo caracteriza-se por
sintomas de náusea, vômito e câimbras abdominais. O
segundo tipo manifesta-se por câimbras abdominais e
diarréia. Infecções atribuídas ao *Bacillus subtilis* que
pertence à espécie Bacilos, incluem bacteremia,
25 endocardite, pneumonia, e septicemia em pacientes com
estados imunológicos comprometidos.

Os compostos da presente invenção podem ser
administrados por via oral, nasal, tópica, subcutânea,
intramuscular, intravenosa, ou por outros modos de
30 administração.

Composições farmacêuticas que contêm PM181104 ou um
estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável ou
um derivado do tipo éster ou éter do mesmo, com outras
substâncias farmacêuticamente ativas podem ser
35 preparadas por misturação dos compostos ativos com um

ou mais auxiliares e/ou excipientes farmacologicamente tolerados tais como agentes umectantes, solubilizantes tais como tensoativos, veículos, agentes de tonicidade, cargas, corantes, sabores de mascaramento, lubrificantes, 5 desintegrantes, diluentes, aglutinantes, plastificantes, emulsificantes, bases de pomada, emolientes, agentes espessantes, polímeros, lipídios, óleos, co-solventes, agentes complexantes, ou substâncias tamponantes, e conversão da mistura em uma forma farmacêutica adequada tal como, por exemplo, comprimidos, 10 comprimidos revestidos, cápsulas, grânulos, pós, cremes, pomadas, géis, xarope, emulsões, suspensões, ou soluções adequadas para administração parenteral.

Exemplos de auxiliares e/ou excipientes que podem ser 15 mencionados são cremóforo, poloxâmero, cloreto de benzalcônio, lauril sulfato de sódio, dextrose, glicerina, estearato de magnésio, polietileno glicol, amido, dextrina, lactose, celulose, carboximetil celulose sódica, talco, ágar-ágar, óleo mineral, óleo animal, óleo vegetal, ceras 20 orgânicas e minerais, parafina, géis, propileno glicol, álcool benzílico, dimetilacetamida, etanol, poliglicóis, tween 80, solutol HS 15, e água.

Também é possível administrar as substâncias ativas como tais, sem veículos ou diluentes, em uma forma adequada, 25 por exemplo, em cápsulas.

Como é comum, a formulação galênica e o método de administração assim como a faixa de dosagem que são adequados em um caso específico dependem da espécie a ser tratada e do estado da respectiva condição ou doença, 30 e podem ser otimizados usando métodos conhecidos na técnica. Em média, a dose diária de composto ativo em um paciente varia de 0,0005 mg a 15 mg por kg, tipicamente 0,001 mg a 7,5 mg por kg.

A seguir oferecemos exemplos ilustrativos da presente 35 invenção e estes não limitam seu escopo.

Exemplo 1

Isolamento da cultura n° ZMA B-1 de uma fonte marinha

a) Composição do meio de isolamento:

Caldo marinho Zobell 2216 (agarificado com 1,5% de ágar ágar)

- 5 Materiais digeridos pépticos de tecido animal 5,0 g, extrato de levedura 1,0 g, citrato férrico 0,1 g, cloreto de sódio 19,45 g, cloreto de magnésio 8,8 g, fosfato de sódio 3,24 g, cloreto de cálcio 1,8 g, cloreto de potássio 0,55 g, bicarbonato de sódio 0,16 g, brometo de potássio 80,0 mg, cloreto de estrôncio
- 10 34,0 mg, ácido bórico 22,0 mg, silicato de sódio 4,0 mg, fluorato de sódio 2,4 mg, nitrato de amônio 1,6 mg, fosfato dissódico 8,0 mg, pó de ágar 15,0 g, água duplamente destilada 1,0 L, pH final (a 25°C) 7,4-7,8.

b) Procedimento

- 15 A amostra de esponja, *Spirastrella inconstans* var. *digitata* (Dendy) foi coletada no Palk Bay, costa de Tamil Nadu, Índia, por mergulho SCUBA, de uma profundidade de três metros. A amostra de esponja foi enxaguada em água do mar estéril e imediatamente transferida para recipientes de polieteno estéreis.
- 20 Os recipientes foram armazenados a -20°C e transportados com a temperatura sendo mantida abaixo de 0°C, para o laboratório para estudos posteriores. Ao chegar ao laboratório, as amostras de esponja foram armazenadas a menos de 0°C e mais tarde descongeladas para a temperatura ambiente (25°C ± 2°C)
- 25 imediatamente antes do isolamento da cultura. A amostra de esponja foi cortada asspticamente em pedaços de 2 x 2 cm e suspendidas em 5 ml de água do mar estéril em um tubo de ensaio esterilizado de 25 ml. O tubo de ensaio foi centrifugado por 30 segundos; a água do mar foi removida por drenagem e água do
- 30 mar fresca foi adicionada. O mesmo processo foi repetido três vezes. Finalmente, a água do mar foi removida por drenagem e o pedaço de esponja foi colocado em placas de petri contendo o meio de isolamento acima mencionado [caldo marinho Zobell 2216 (agarificado com 1,5% de ágar ágar); HiMedia]. A placa de

petri foi incubada à temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) até ser observado crescimento nas placas. As colônias que cresceram nas placas foram isoladas com base nas características da colônia e dispostas em raias em placas de petri contendo o meio de isolamento acima mencionado [Caldo marinho Zobell 2216 (agarificado com 1,5% de ágar ágar); HiMedia]. Os isolados foram repetidamente subcultivados até ser obtida a cultura n° ZMA B-1 pura. A cultura n° ZMA B-1 foi assim isolada de entre os microorganismos em desenvolvimento como um isolado simples.

10 Exemplo 2

Purificação da cultura n° ZMA B-1

a) Composição do meio de isolamento:

Caldo marinho Zobell 2216 (agarificado com 1,5% de ágar ágar)
Peptona 5,0 g, extrato de levedura 1,0 g, citrato férrico 0,1 g,
15 cloreto de sódio 19,45 g, cloreto de magnésio 8,8 g, sulfato de sódio 3,24 g, cloreto de cálcio 1,8 g, cloreto de potássio 0,55 g, bicarbonato de sódio 0,16 g, brometo de potássio 0,08 g, cloreto de estrôncio 34,0 mg, ácido bórico 22,0 mg, silicato de sódio 4,0 mg, fluorato de sódio 2,4 mg, nitrato de amônio 1,6 mg, fosfato dissódico 8,0 mg, ágar 15,0 g, água desmineralizada 1,0 L, pH 7,4-7,8.

b) Procedimento

A cultura estava disponível em caldo marinho Zobell 2216 (agarificado com 1,5% de ágar ágar) em placas de petri de 15 mm de diâmetro. O crescimento na placa de petri foi disposto em raias em uma superfície inclinada com caldo marinho Zobell 2216 (agarificado com 1,5% de ágar ágar). A superfície inclinada foi incubada por 2 dias a 25°C . Uma das colônias simples da porte superior do leito inclinado foi transferida para superfícies inclinadas frescas. As superfícies inclinadas foram incubadas por 2 dias a 25°C . Estas foram então usadas para fermentação em balão agitador com o propósito de rastreamento antiinfecioso primário.

Exemplo 3

35 Manutenção da cepa produtora - cultura n° ZMA B-1

a) Composição do meio (caldo marinho Zobell 2216):

Peptona 5,0 g, extrato de levedura 1,0 g, citrato férrico 0,1 g, cloreto de sódio 19,45 g, cloreto de magnésio 8,8 g, sulfato de sódio 3,24 g, cloreto de cálcio 1,8 g, cloreto de potássio 0,55 g,
5 bicarbonato de sódio 0,16 g, brometo de potássio 0,08 g, cloreto de estrôncio 34,0 mg, ácido bórico 22,0 mg, silicato de sódio 4,0 mg, fluorato de sódio 2,4 mg, nitrato de amônio 1,6 mg, fosfato dissódico 8,0 mg, ágar 15,0 g, água desmineralizada 1,0 L, pH 7,4-7,8.

10 b) Depois de dissolver completamente os componentes por aquecimento, a solução resultante foi distribuída em tubos de ensaio e esterilizada a 121°C por 30 minutos. Os tubos de ensaio foram resfriados e deixados solidificar em uma posição inclinada. As superfícies inclinadas de ágar foram raiadas com o crescimento
15 da cultura n° ZMA B-1 por um laço de arame e incubadas a 27 - 29°C até ser observado um bom crescimento. As culturas bem desenvolvidas foram armazenadas na geladeira a 4-8°C.

Exemplo 4

Fermentação da cultura n° ZMA B-1 em balões agitadores

20 a) Composição do meio de semeadura (caldo marinho Zobell 2216):

Peptona 5,0 g, extrato de levedura 1,0 g, citrato férrico 0,1 g, cloreto de sódio 19,45 g, cloreto de magnésio 8,8 g, sulfato de sódio 3,24 g, cloreto de cálcio 1,8 g, cloreto de
25 potássio 0,55 g, bicarbonato de sódio 0,16 g, brometo de potássio 0,08 g, cloreto de estrôncio 34,0 mg, ácido bórico 2,0 mg, silicato de sódio 4,0 mg, fluorato de sódio 2,4 mg, nitrato de amônio 1,6 mg, fosfato dissódico 8,0 mg, água desmineralizada 1,0 L, pH 7,4-7,8.

30 b) O meio acima foi distribuído em quantidades de 40 ml em balões de Erlenmeyer de 500 ml e tratados em uma autoclave a 121°C por 30 minutos. Os balões foram resfriados para a temperatura ambiente e cada balão foi inoculado com um laço ("loopful") da cepa produtora bem desenvolvida (cultura n° ZMA
35 B-1) sobre a superfície inclinada e agitado em um agitador

giratório por 24-48 horas a 230-250 rpm a 30°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) para dar uma cultura de sementeira.

c) Composição do meio de produção:

5 Peptona 5,0 g, extrato de levedura 1,0 g, citrato férrico 0,1 g, cloreto de sódio 19,45 g, cloreto de magnésio 8,8 g, sulfato de sódio 3,24 g, cloreto de cálcio 1,8 g, cloreto de potássio 0,55 g, bicarbonato de sódio 0,16 g, brometo de potássio 0,08 g, cloreto de estrôncio 34,0 mg, ácido bórico 22,0 mg, silicato de sódio 4,0 mg, fluorato de sódio 2,4 mg, nitrato de amônio 1,6 mg, fosfato
10 dissódico 8,0 mg, água desmineralizada 1,0 L, pH 7,4-7,8

d) 40 ml do meio de produção em balões de Erlenmeyer de 500 ml de capacidade foram tratados em uma autoclave a 121°C por 30 minutos, resfriados para 29 - 30°C e sementeados com 2 ml da cultura de sementeira mencionada no exemplo 4b.

15 e) Parâmetros de fermentação

Temperatura 29-30°C; agitação 230-250 rpm; tempo de colheita 48-72 horas.

A produção do composto PM181104 no caldo de fermentação foi determinada testando a bioatividade contra *Enterococcus faecium*
20 R2 (VRE) e/ou *S.aureus* 3066 cepa MRSA usando o método de difusão em poço de ágar. O pH de colheita do caldo de cultura foi 7,0 - 8,0. O caldo de cultura foi colhido e o caldo total foi usado para testar a bioatividade, que é indicativa da presença do composto PM181104 no caldo fermentado.

25 Exemplo 5

Preparação da cultura de sementeira em balões agitadores para fermentação

a) Composição do meio:

30 Peptona 5,0 g, extrato de levedura 1,0 g, citrato férrico 0,1 g, cloreto de sódio 19,45 g, cloreto de magnésio 8,8 g, sulfato de sódio 3,24 g, cloreto de cálcio 1,8 g, cloreto de potássio 0,55 g, bicarbonato de sódio 0,16 g, brometo de potássio 0,08 g, cloreto de estrôncio 34,0 mg, ácido bórico 22,0 mg, silicato de sódio 4,0 mg, fluorato de sódio 2,4 mg, nitrato de amônio 1,6 mg, fosfato
35 dissódico 8,0 mg, água desmineralizada 1,0 L, pH 7,4-7,8.

b) O meio acima foi distribuído em quantidades de 200 ml em balões de Erlenmeyer de 1 l e tratado em uma autoclave a 121°C por 30 minutos. Os balões foram resfriados para a temperatura ambiente e cada balão foi inoculado com um laço da cepa produtora bem desenvolvida (cultura n° ZMA B-1) sobre a superfície inclinada e agitado em um agitador giratório por 24-48 horas a 230-250 rpm a 29-31°C para dar uma cultura de sementeira.

Exemplo 6

10 Cultivo da cultura n° ZMA B-1 em fermento

a) Composição do meio de produção:

Glicose 50,0 g, extrato de levedura 11,0 g, peptona 4,0 g, extrato de carne 4,0 g, carbonato de cálcio 5 g, cloreto de sódio 2,5 g, água desmineralizada 1 L, pH 7,6 (antes da esterilização).

15 b) 250 L do meio de produção em 300 L de fermento junto com 80 ml de desmophen como agente antiespumante foram esterilizados in situ por 30 minutos a 121°C, resfriados para 29 - 31°C e sementeados com 6 L da cultura de sementeira mencionada no exemplo 5b.

20 c) Parâmetros de fermentação:

Temperatura 30-32°C; agitação 100 rpm; aeração 150 lpm; tempo de colheita 44-66 horas.

A produção do composto PM181104 no caldo de fermentação foi determinada testando a bioatividade contra *S. aureus* 3066 (cepa MRSA) e/ou *Enterococcus faecium* R2 (VRE) usando o método de difusão em poço de ágar. O pH de colheita do caldo de cultura foi 7,0 - 8,0. O caldo de cultura foi colhido e o caldo total foi usado para isolamento e purificação do composto PM181104.

Exemplo 7

30 Isolamento e purificação do composto PM181104

O caldo total (240 L) do Exemplo 6 foi colhido e extraído usando etil acetato (240 L) com agitação em um vaso de vidro. A camada orgânica foi separada usando um separador do tipo conjunto de discos ("disc stack separator") (Alfa-laval, modelo N° LAPX404) e concentrada para obter o extrato bruto (296 g). O material bruto

obtido foi agitado e sonificado por 30 minutos usando éter de petróleo (3 X 1 L) e filtrado para um resíduo insolúvel (38 g), que foi cromatografado por cromatografia líquida a vácuo usando o seguinte método.

- 5 O resíduo insolúvel (35,5 g) foi dissolvido em uma mistura de metanol e acetonitrila (3:1, 400 ml) e pré-adsorvido em LiChroprep RP-18 [25-40 μ , 40 g] e aplicado a um filtro-funil fritado (grau G-4; 10 cm x 10,5 cm) revestido com o adsorvente LiChroprep RP-18 (25-40 μ , 110 g). Eluição usando vácuo caseiro
10 (100-120 mm) foi feita inicialmente com água (4 L), seguida por água:metanol (1:1, 5 L), metanol (3 L), metanol:acetonitrila (2,5 L) e acetonitrila. O monitoramento da purificação foi feito por bioensaio contra *Ent. faecium* R2 e/ou *S. aureus* 3066 e/ou HPLC analítica. O composto PM181104 foi detectado em metanol e
15 metanol:acetonitrila & frações de acetonitrila fractions. As frações semelhantes foram reunidas e concentradas para obter o material semi-puro (1,826 g).

A purificação final foi feita por HPLC preparatória repetida usando as seguintes condições:

- 20 Coluna: Eurospher RP-18 (10 μ , 32x250 mm)

Eluente: acetonitrila:água (56:44)

Taxa de fluxo: 50 ml/min

Deteção (UV): 220 nm

Tempo de retenção: 12-14 min

- 25 A pureza das frações foi verificada por bioensaio contra *Ent. faecium* R2 e/ou *S. aureus* 3066 e/ou HPLC analítica. Os materiais eluídos contendo o composto PM181104 foram reunidos e concentrados à pressão reduzida para remover o solvente para obter 600 mg de
30 composto puro.

As propriedades físico-químicas e espectrais do composto PM181104

Aspecto: sólido amorfo branco

Ponto de fusão: >300°C (decomposição)

- 35 Solubilidade: Metanol, DMSO

HPLC: Rt 5,61 minutos

Coluna: Kromasil C18 (5 μ ;150x4,6 mm I.D.)

(temperatura da coluna 40°C)

Fase móvel: acetonitrila:água (1:1)

5 Vol. de injeção: 10 μ l (0,1 mg/ml concentração em fase móvel)

Taxa de fluxo: 1 ml/min

Deteção: 220 nm

HR-ESI(+)MS m/z: 1515,3733 (M+H)

10 Fórmula molecular: C₆₉H₆₆N₁₈O₁₃S₅

Peso molecular: 1514

UV (MeOH): 205,2, 220,6 e 306,2 nm

(referir-se à Figura 1)

15 IR (KBr): 3368, 2981,1654, 1516, 1429, 1314, 1199, 1269, 1074, 1034, 805, 580 cm⁻¹

(referir-se à Figura 2)

¹H NMR: referir-se à tabela 1 e Figura 3

¹³C NMR: referir-se à tabela 2 e Figura 4

Tabela 1: ¹H NMR do composto PM181104 em DMSO-d₆

Pico	δ	Pico	δ	Pico	δ
1	1,33-1,34 (d, 3H)	21	5,33 (m, 1H)	41	8,57-8,58 (d, 1H)
2	1,94 (m, 4H)	22	5,52 (s, 1H)	42	8,65 (s, 1H)
3	2,05-2,06 (br m, 1H)	23	5,63 (s, 1H)	43	8,81 (t, 2H)
4	2,12 (br m, 1H)	24	5,83 (s, 1H)	44	9,07 (s, 1H)
5	2,25-2,28 (br d, 1H)	25	5,92 (s, 1H)	45	9,16 (s, 1H)
6	2,40-2,42 (br m, 1H)	26	6,07 (s, 1H)	46	9,48 (s, 1H)
7	2,68 (s, 3H)	27	6,50 (s, 1H)	47	10,03 (s, 1H)
8	2,76-2,82 (m, 2H)	28	6,59-6,61 (d, 2H)		
9	2,97-2,99 (d, 1H)	29	6,86 (s, 1H)		
10	3,17- 3,21 (m, 1H)	30	7,04-7,06 (d, 2H)		
11	3,24-3,26 (m, 1H)	31	7,17-7,18 (m, 1H)		
12	3,62 (t, 2H)	32	7,26 (d, 4H)		
13	3,69 (m, 1H)	33	7,30 (s, 1H)		
14	3,77 (s, 2H)	34	7,33-7,35 (d, 1H)		

15	4,49-4,50 (d, 1H)	35	7,53 (s, 1H)		
16	4,69-4,71 (t, 1H)	36	7,69 (s, 1H)		
17	4,80 (m, 1H)	37	7,90 (s, 1H)		
18	4,89 (m, 1H)	38	7,95 (s, 1H)		
5	19	4,93-4,97 (t, 1H)	39	8,27-8,29 (d, 2H)	
	20	5,23 (t, 1H)	40	8,49-8,50 (d, 1H)	

Tabela 2: ^{13}C NMR do composto PM181104 em DMSO- d_6

	sinal	δ	sinal	δ	sinal	δ
	1	12,04	22	115,46*	43	151,04
10	2	16,88	23	116,92	44	152,08
	3	25,16*	24	118,77	45	153,43
	4	29,42	25	122,84	46	154,20
	5	33,09	26	123,39	47	156,27
	6	36,67	27	124,33	48	156,45
15	7	37,00	28	127,08	49	159,06
	8	38,62	29	127,36	50	161,27
	9	38,73	30	128,71*	51	161,54*
	10	47,22	31	129,18	52	162,79
	11	47,76	32	129,76*	53	163,35
20	12	47,88	33	130,11	54	165,58
	13	48,88	34	130,99*	55	167,95
	14	52,69	35	133,99	56	169,68
	15	54,43	36	135,17	57	170,39
	16	59,92	37	136,87	58	171,03
25	17	60,56	38	137,67	59	171,77
	18	77,80	39	140,92	60	171,96
	19	103,89	40	147,97	61	173,51
	20	104,94	41	149,73	62	174,14
	21	107,52	42	150,83	63	174,90

30 * dois carbonos

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DO COMPOSTO PM181104

Ensaio *in vitro*

Exemplo 8

35 A potência *in vitro* foi estabelecida por determinações da concentração inibitória mínima (MIC) do composto PM181104 contra cepas bacterianas, usando o método de diluição em Macrocaldado segundo as diretrizes do National Committee for Clinical Laboratory Standards (2000) [Journal of Anti-microbial Chemotherapy, 2002, 50, 125-128 (Cross Reference 8: Methods

for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically-Fifth Edition: Approved Standard M7-A5. NCCLS, Wayne, PA, EUA)]. A menos que de outra forma indicado, o caldo de Mueller-Hinton foi usado como meio nutriente para o ensaio. Linezolid (fabricado por Glenmark Pharma Ltd; Lote n°o: K2005028) foi usado como o padrão conhecido em todas as experiências in vitro. Para preparação da solução de estoque o composto PM181104 foi dissolvido em clorofórmio (5% do volume total requerido) e diluído usando metanol (95% do volume total requerido).

Resultado:

Os resultados obtidos estão mostrados na Tabela 3 abaixo, e demonstram que o composto PM181104 é útil no tratamento de infecções bacterianas.

Tabela 3: MICs do composto PM181104 contra cepas bacterianas

Organismo de teste	MIC (µg/ml)	Organismo de teste	MIC (µg/ml)
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA1	0,03125	<i>S. epidermidis</i> 32965	0,03125
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA2	0,03125	<i>S. haemolytica</i> 809	0,0625
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA7	0,01563	<i>Enterococci</i> KEM-VRE26	0,00781
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA8	0,01563	<i>Enterococci</i> KEM-VRE27	0,00391
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA11	0,0625	<i>Enterococci</i> KEM-VRE28	0,00781
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA12	0,01563	<i>Enterococci</i> KEM-VRE29	0,00391
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA18	0,01563	<i>E. faecium</i> (R-2)	0,00781
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA19	0,00781	<i>E. faecium</i> (VR-1)	0,00781
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA20	0,01563	<i>E. faecium</i> D-59	0,00781
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA21	0,01563	<i>E. faecium</i> D 18F	0,00781
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA22	0,00781	<i>E. faecium</i> (O2-D3IP1)	0,00391
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA23	0,01563	<i>E. faecium</i> 4045H	0,00781
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA24	0,00781	<i>E. faecalis</i> (FH-1)	0,00391
<i>S. aureus</i> KEM-MRSA25	0,01563	<i>E. faecalis</i> (uD,8b)	0,00391
<i>S. aureus</i> Lilavati-MRSA3	0,01563	<i>E. faecalis</i> 4073H	0,00781
<i>S. aureus</i> Rehaja-MRSA1	0,03125	<i>E. faecium</i> ATCC 51559	0,00781
<i>S. aureus</i> Bom-MRSA2	0,0625	<i>E. faecalis</i> , ATCC 51299	0,01563
<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> ATCC 33591	0,03125	<i>E. faecalis</i> ATCC 51575	0,03125

	<i>S. aureus</i> (789)	0,00781	<i>E. faecalis</i> ATCC BAA 472	0,01563
	<i>S. aureus</i> (20666)	0,01563	<i>B. cereus</i>	0,00391
	<i>S. aureus</i> (3066)	0,03125	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0,00781
	<i>S. aureus</i> SG511	0,0625	<i>B. subtilis</i>	0,01563
5	<i>S. aureus</i> wien8	0,01563	<i>B. megaterium</i> FH 1127	0,00781
	<i>S. aureus</i> wien13	0,0625	<i>B. firmus</i>	0,01563
	<i>S. aureus</i> C1 3184	0,0625	<i>Streptococcus hirae</i> 55	0,00391
	<i>S. aureus</i> (E710)	0,03125	<i>Streptococcus equinus</i> 02 D5 Gr1	0,01563
	<i>S. aureus</i> ATCC29213	0,03125	<i>Streptococcus durans</i> 4939 (1) H	0,00781
10	<i>S. epidermidis</i> 5744IW	0,01563	<i>Streptococcus durans</i>	0,00781
	<i>S. epidermidis</i> Pat 01 IV	0,0625	<i>Salmonella typhi</i> Para A	>1
	<i>S. epidermidis</i> 823	0,03125	<i>Pse.aeruginosa</i> (M-35)	>1
	<i>S. epidermidis</i> 6098	0,0625	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>1
	<i>S. epidermidis</i> 6493II(2)W	0,0625	<i>Citrobacter diversus</i> 2046E	>1
15	<i>S. epidermidis</i> 1022III W	0,00781	<i>E.coli</i> SS	>1

As abreviações usadas na tabela 3 são -

S: Staphylococcus

E: Enterococci

B: Bacillus

20 Ensaio *in vivo*

A potência *in vivo* foi estabelecida por determinações da dose de proteção (PD) do composto PM181104 para sua atividade antibiótica em três modelos animais usando camundongos Balb/C machos ou fêmeas.

25 Os modelos usados foram os modelos de teste de eficácia de fins genéricos e modelos de teste de eficácia específicos para órgãos/tecidos. Os modelos de teste de eficácia de fins genéricos usados foram o modelo de infecção sistêmica (septicemia), e o modelo de infecção localizada (modelo da coxa neutropênica). Os

30 modelos de infecção específicos para órgãos/tecidos usados para testar a eficácia foram modelos de infecção renal, infecção pulmonar, e abscesso de pele.

Exemplo 9

Modelo de infecção sistêmica

Os animais foram infectados por via intraperitoneal com $\sim 10^8$ a 10^9 cfu de uma cultura de *Staphylococcus aureus* E710 (MRSA) resistente à metilina cultivada por uma noite, suspensa em solução salina normal (cloreto de sódio a 0,85%). A solução de PM181104 foi preparada em formulação de cremóforo-etanol da maneira descrita no exemplo 14. A solução foi administrada por via intravenosa a doses de 5 mg, 2,5 mg e 1,25 mg/kg, imediatamente depois da infecção. Cada grupo experimental consistia em dez animais. O PD₁₀₀ de PM181104 para o modelo de septicemia foi determinado como sendo 5 mg/kg comparado com o antibiótico de referência Linezolid (fabricado por Glenmark Pharma Ltd; Lote n°: K2005028) que apresentou PD₁₀₀ a 25mg/kg.

Exemplo 10

Modelo da coxa neutropênica

Os camundongos ficaram neutropênicos com ciclofosfamida (150 mg e 100 mg/kg) 96 horas e 24 horas, respectivamente, antes da infecção com *S.aureus* E-710. Os animais foram infectados nas coxas por via intramuscular com $\sim 10^7$ cfu de uma cultura de *S.aureus* E-710 cultivada por uma noite, suspensa em solução salina normal (cloreto de sódio a 0,85%). Cada grupo experimental consistia em seis animais. O PM181104 foi preparado em formulação de cremóforo-etanol como descrito no exemplo 14. A solução foi administrada por via intravenosa a uma dose de 5 mg/kg, duas horas após a infecção. Os animais foram sacrificados em vários momentos e o tecido da coxa foi colhido para determinar as contagens viáveis. Uma redução de aproximadamente 1 log foi observada com PM181104 a uma dose de 5 mg/kg, em 6 horas, que foi equiparável com o antibiótico de referência usado, a saber, Linezolid (fabricado por Glenmark Pharma Ltd; Lote n°: K2005028) a uma dose de 25 mg/kg.

Exemplo 11

Modelo de infecção renal

0,2 ml de carragenina 2% λ foi administrado por via intravenosa a camundongos Balb/C 7 dias antes da infecção. Uma cultura de *Enterococcus faecium* ATCC 47077 na fase log desenvolvida

durante a noite ajustada em aproximadamente 10^9 cfu/ml, foi injetada por via intravenosa nos camundongos a um volume de 0,2 ml. Uma solução de PM181104, preparada em formulação de cremóforo-etanol da maneira descrita no exemplo 14, foi administrada por via intravenosa aos camundongos 4 horas, 24 horas e 48 horas após a infecção. 72 horas após a infecção, os animais foram sacrificados e os rins foram recolhidos para determinar a carga bacteriana. Uma redução na contagem bacteriana de aproximadamente 1 log foi observada com PM181104 a uma dose de 5 mg/kg, que foi equiparável aos antibióticos de referência usados, a saber, Linezolid (fabricado por Glenmark Pharma Ltd; Lote n°: K2005028) a 25 mg/kg e cloridrato de vancomicina (fabricado por HiMedia; Catálogo n°: RM217-500mg; Lote n°: 06-0350) a uma dose de 150 mg/kg.

15 Exemplo 12

Modelo de infecção pulmonar

Camundongos Balb/C ficaram neutropênicos por administração intraperitoneal de 200 mg/kg de ciclofosfamida quatro dias e dois antes da infecção. No dia da infecção, os camundongos foram anestesiados e infectados com uma suspensão de cultura na fase log de *S.aureus* E-710 tendo uma densidade bacteriana de aproximadamente 10^6 a 10^7 cfu/ml. 24 e 36 horas após a infecção as respectivas primeira e segunda doses da droga foram administradas por via intravenosa. 48 horas após a infecção, os animais sofreram eutanásia humana e seus pulmões foram assepticamente recolhidos para determinar a contagem viável de bactérias. Neste modelo, o PM181104 foi testado a uma dose de 5 mg/kg preparada em formulação de cremóforo-etanol da maneira descrita no exemplo 14. Dois antibióticos de referência, a saber, Linezolid (dose única de 80 mg/kg 24 horas após a infecção) e vancomicina (110 mg/kg, duas doses 24 e 48 horas após a infecção) foram usados como controles positivos. O PM181104 apresentou atividade bacteriostática, que foi equiparável com a referência Linezolid (fabricado por Glenmark Pharma Ltd; Lote n°: K2005028). A referência cloridrato de vancomicina (fabricado

por HiMedia; Catálogo n°: RM217-500mg; Lote n°: 06-0350) apresentou um perfil bactericida. Há uma diferença de aproximadamente 2 log na contagem bacteriana nos pulmões dos animais tratados com PM181104 em comparação com aquela nos animais de controle não tratados.

Exemplo 13

Modelo de abscesso de pele

Camundongos Balb/C foram infectados por via subcutânea com aproximadamente 10^8 de uma cultura de *S.aureus* E710 (MRSA) resistente à meticilina cultivada por uma noite. As bactérias foram suspensas em uma mistura 1:1 de glóbulos de citodex a 2% em solução salina normal (cloreto de sódio a 0,85%). O PM181104 foi preparado em formulação de cremóforo-etanol da maneira descrita no exemplo 14. A solução foi administrada por via intravenosa em doses de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg/kg, duas horas após a infecção. Cada grupo experimental consistia em seis animais. Subsequente à formação de abscesso os animais foram sacrificados e o abscesso recolhido para determinar as contagens viáveis. Uma redução na contagem bacteriana de aproximadamente 1 log foi observada com o PM181104 a uma dose de 5 mg/kg, que foi equiparável com o antibiótico de referência usado, a saber, Linezolid (fabricado por Glenmark Pharma Ltd; Lote n°: K2005028) a uma dose de 50 mg/kg.

FORMULAÇÃO DO COMPOSTO PM181104

Exemplo 14

Formulações injetáveis foram preparadas pelo método geral a seguir:

Etanol e cremóforo EL foram misturados em uma proporção de 1:1 (em peso). Para tanto, PM181104 foi adicionado e centrifugado. Esta mistura foi sonicada a 25°C. Esta mistura (considerando-a como constituinte a 10%) foi diluída por adição de água (90%), e centrifugada para obter a formulação injetável.

DERIVADOS DO COMPOSTO PM181104

Exemplo 15

Derivado tipo éster do ácido butírico de PM181104

A uma solução de PM181104 (0,13 g, 0,085 mmol) em diclorometano (2 ml), ácido butírico (0,008 µl, 0,085 mmol), DCC (0,018 g, 0,085 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP (0,002 g, 0,016 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada por 18 horas em uma atmosfera de nitrogênio. À mistura reacional, água fria foi adicionada e a camada orgânica foi separada; a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml), os extratos orgânicos foram reunidos e lavados com água (2 x30 ml). A camada orgânica foi secada em fosfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto foi purificado usando cromatografia em coluna [sílica gel (malha 60-120), 4% de metanol em clorofórmio] para obter o composto título como um sólido branco. Rendimento: 0,11 g (81%); MS m/z (ESI): 1585 (M+H)

O derivado do tipo éster do ácido butírico de PM181104 apresentou um valor de MIC de 2,5 µg/ml contra a cepa bacteriana *E. faecium* R-2, (VRE).

Exemplo 16

Derivado do tipo éster do ácido esteárico de PM181104

A uma solução de PM181104 (0,12 g, 0,079 mmol) em diclorometano (2 ml), ácido esteárico (0,022 µl, 0,079 mmol), DCC (0,016 g, 0,079 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP (0,002 g, 0,016 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada por 6 horas em uma atmosfera de nitrogênio. À mistura reacional, água fria foi adicionada e a camada orgânica foi separada; a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml), os extratos orgânicos foram reunidos e lavados com água (2 x 30 ml). A camada orgânica foi secada em fosfato de sódio anidro e concentrada. O produto bruto foi purificado usando cromatografia em coluna [sílica gel (malha 60-120), 4% de metanol em clorofórmio] para obter o composto título como um sólido branco. Rendimento: 0,1 g (71%); MS m/z (ESI): 1781 (M+H).

O derivado do tipo éster do ácido esteárico de PM181104 apresentou um valor de MIC de 1,25 µg/ml contra a cepa bacteriana *E. faecium* R-2, (VRE).

Exemplo 17

Derivado do tipo éster do ácido nicotínico de PM181104

A uma solução de PM181104 (0,02 g, 0,013 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 ml), ácido nicotínico (0,008 g, 0,065 mmol),
 5 DCC (0,014 g, 0,065 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP (0,0008 g, 0,0065 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada por 18 horas em uma atmosfera de nitrogênio. O solvente foi removido e ao resíduo foram adicionados 10 ml de diclorometano. A uréia não dissolvida foi filtrada e o filtrado foi
 10 lavado com água (2 x 10 ml). A camada orgânica foi secada em fosfato de sódio anidro e concentrada até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna [coluna de fase reversa C-18 (Eurosphere, 20 nm), 55% de acetonitrila em água] para obter o composto título como um sólido branco. Rendimento:
 15 0,011 g (56 %); MS m/z (ESI): 1621 (M+H).

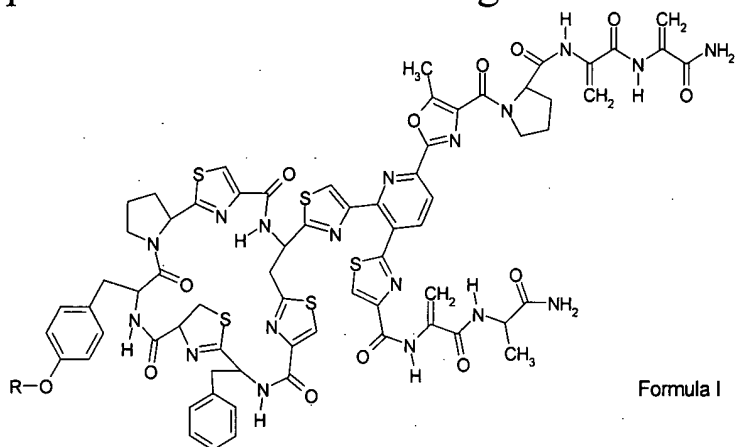
O derivado do tipo éster do ácido nicotínico de PM181104 foi testado contra cepas bacterianas. Os resultados obtidos estão mostrados na tabela 4 abaixo, e demonstram que o derivado do tipo éster do ácido nicotínico de PM181104 é útil no tratamento de
 20 infecções bacterianas.

Tabela 4: MICs do derivado do tipo éster do ácido nicotínico de PM181104 contra cepas bacterianas

Organismo de teste	MIC (µg/ml)	Organismo de teste	MIC (µg/ml)
<i>E.faecalis</i> ATCC 51299	0,312	<i>E.faecium</i> R-2 (VRE)	0,312
<i>E.faecalis</i> ATCC 51575	0,312	<i>S. aureus</i> MRSA ATCC 33591	>10
<i>E.faecalis</i> ATCC BAA472	0,312	<i>S. aureus</i> MRSA E710	>10
<i>E.faecium</i> ATCC 51559	0,156		

REIVINDICAÇÕES

1. “Novos Compostos Antibacterianos” caracterizado por ser novos compostos da fórmula I a seguir:



onde R = H, alquil, alquilcarbonil, (HO)₂PO-, alquil-OPO(OH)-,
5 (alquil-O)₂PO-, cicloalquil, cicloalquilcarbonil, aril, arilcarbonil, heterociclil e heterociclil carbonil; ou estereoisômeros ou tautômeros ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

2. “Novos Compostos Antibacterianos” caracterizado por ser um Novo composto, PM181104, de acordo com a
10 reivindicação 1, onde nos compostos de fórmula I, R é H; ou um estereoisômero ou um tautômero ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

3. “Novos Compostos Antibacterianos” caracterizado por ser um Novo composto, PM181104, de acordo com a
15 reivindicação 2, ou um estereoisômero ou um tautômero do mesmo, com atividade antibacteriana, composto este que é isolado do caldo fermentado do microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC 5269) e é caracterizado por:

- 20 (a) peso molecular de 1514,
 (b) fórmula molecular C₆₉H₆₆N₁₈O₁₃S₅,
 (c) espectro UV como aquele representado na figura 1,
 (d) espectro IR como aquele representado na figura 2,
 (e) espectro ¹H NMR como aquele representado na figura
 25 3,
 (f) espectro ¹³C NMR como aquele representado na figura

- 4.
4. “Novos Compostos Antibacterianos” caracterizado por ser um processo para a produção do composto PM181104, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, compreendendo as etapas de:
- 5
- (a) cultivar o microorganismo da espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC 5269) ou uma de suas variantes ou mutantes em condições aeróbicas submersas em um meio nutriente contendo fontes de carbono e nitrogênio para produzir o
- 10 composto PM181104,
- (b) isolar o composto PM181104 do caldo fermentado, e
- (c) purificar o composto PM181104.
5. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por compreender ainda a
- 15 etapa de converter o composto PM181104 em seu sal farmacêuticamente aceitável.
6. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por compreender ainda a etapa de reagir o composto PM181104 com um ácido
- 20 tendo a fórmula RCOOH ; onde R é alquil, cicloalquil, aril ou heterociclil, para obter novos compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, onde R = alquil, cicloalquil, aril e heterociclil.
7. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a
- 25 reivindicação 1, caracterizado onde
- $\text{R} = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_2\text{CO}$ ou
8. “Novos Compostos Antibacterianos” caracterizado por compreender Composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade eficaz dos compostos de acordo com a
- 30 reivindicação 1, com pelo menos um excipiente ou um aditivo ou um auxiliar farmacêuticamente aceitável.
9. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado onde a composição farmacêutica está na forma de um comprimido,
- 35 comprimido revestido, cápsula, grânulo, pó, creme,

pomada, gel, emulsão, suspensão, ou solução para injeção.

10. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado onde a referida composição é adaptada para o tratamento de infecções bacterianas.

11. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado onde a referida infecção bacteriana é causada por bactérias pertencentes à espécie Estafilococos, Estreptococos, Enterococos ou Bacilos.

12. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado, onde as referidas bactérias pertencem à espécie Estafilococos ou Enterococos.

13. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado, onde a referida bactéria pertencente à espécie Estafilococos é resistente à metilina.

14. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado, onde a referida bactéria pertencente à espécie Estafilococos é resistente à vancomicina.

15. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado, onde a referida bactéria pertencente à espécie Enterococos é resistente à vancomicina.

16. “Novos Compostos Antibacterianos” caracterizado por ser um método para tratar uma infecção bacteriana compreendendo administrar a um mamífero com necessidade da mesma, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1.

17. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado onde a infecção bacteriana é causada por bactérias pertencentes à espécie Estafilococos, Estreptococos, Enterococos e Bacilos.

18. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado onde a infecção bacteriana

é causada por bactérias pertencentes à espécie Estafilococos *ou* Enterococos.

19. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado onde a referida bactéria
5 pertencente à espécie Estafilococos é resistente à meticilina resistente à meticilina.

20. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado onde a referida bactéria
10 pertencente à espécie Estafilococos é resistente à meticilina resistente à vancomicina.

21. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado onde a bactéria pertencente à espécie Enterococos é resistente à vancomicina.

22. “Novos Compostos Antibacterianos”, de acordo com a
15 reivindicação 1, caracterizado para a produção de um medicamento para tratar uma infecção bacteriana.

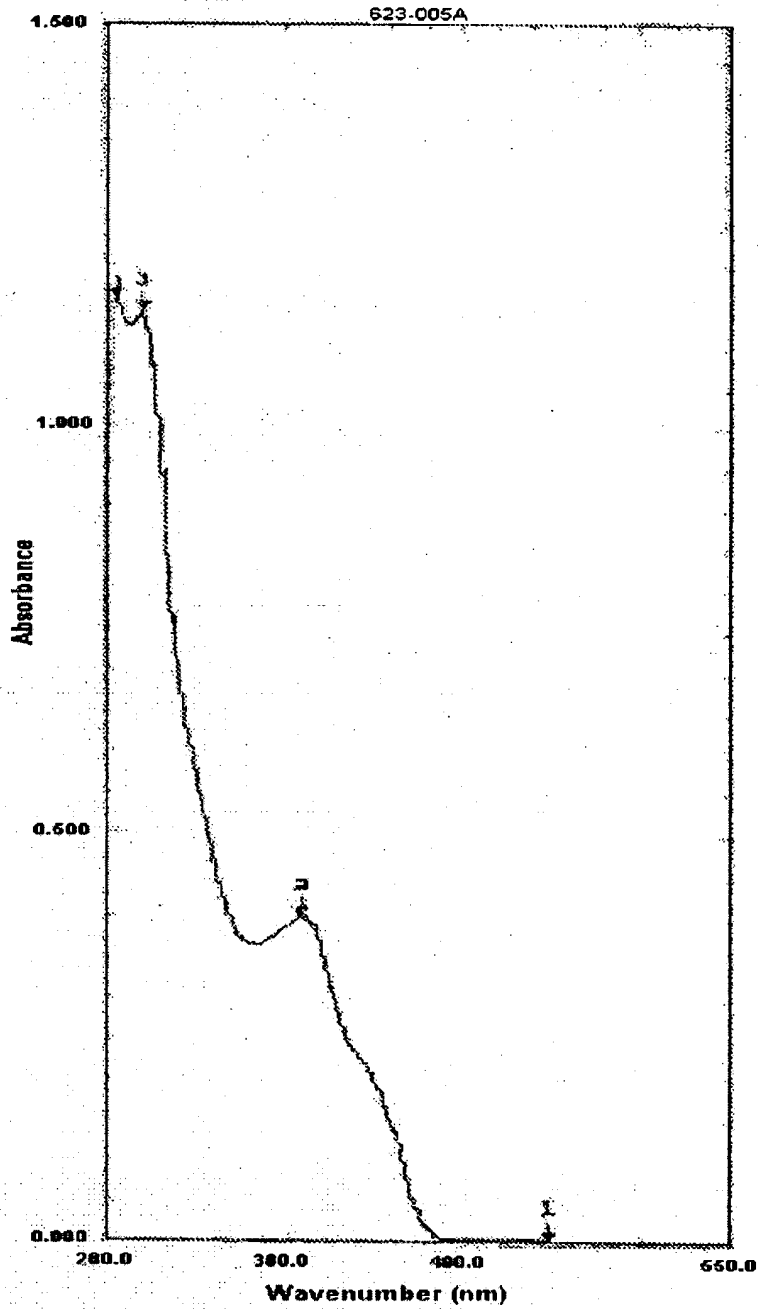


Fig. 1

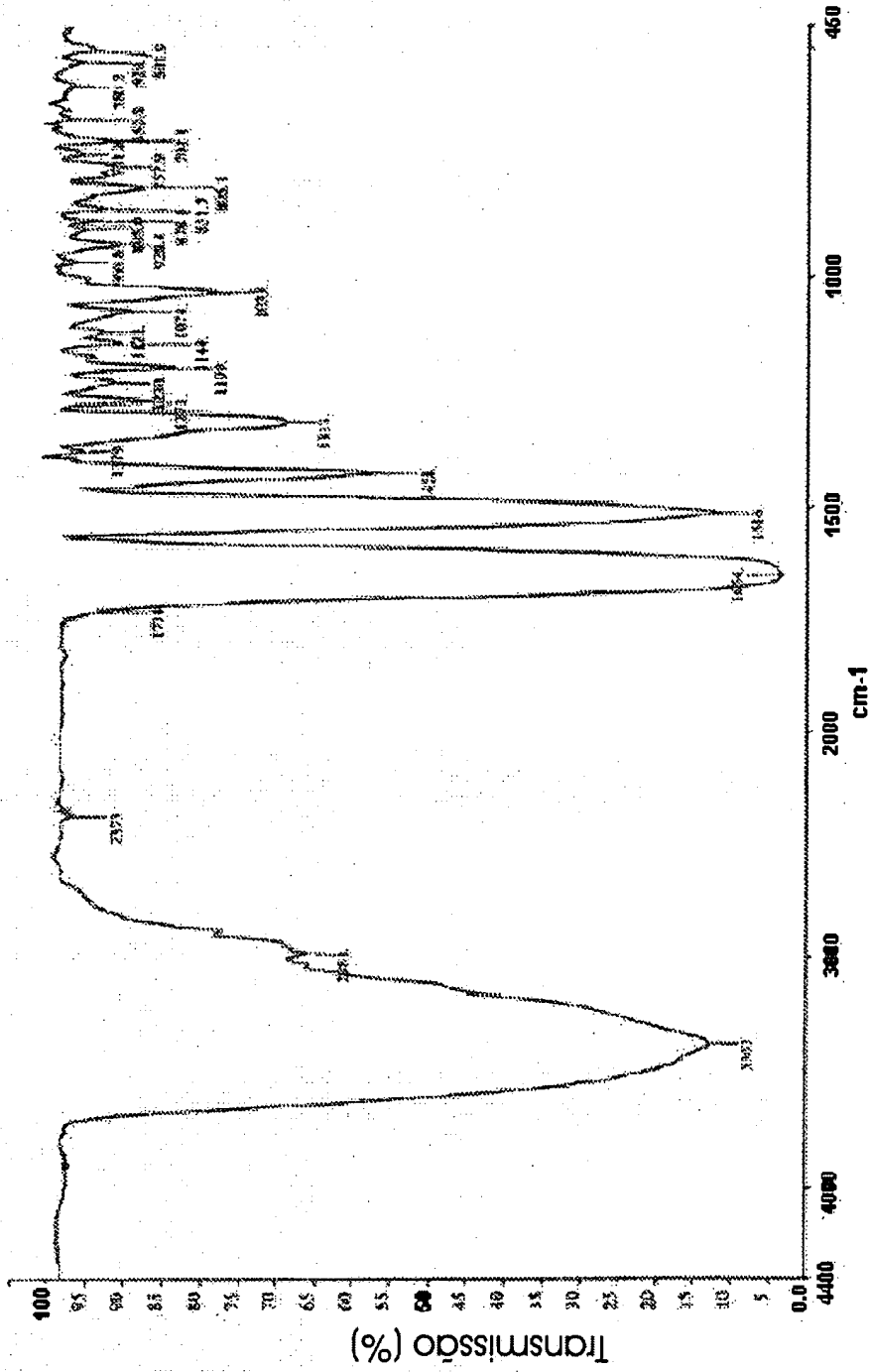


Fig.2

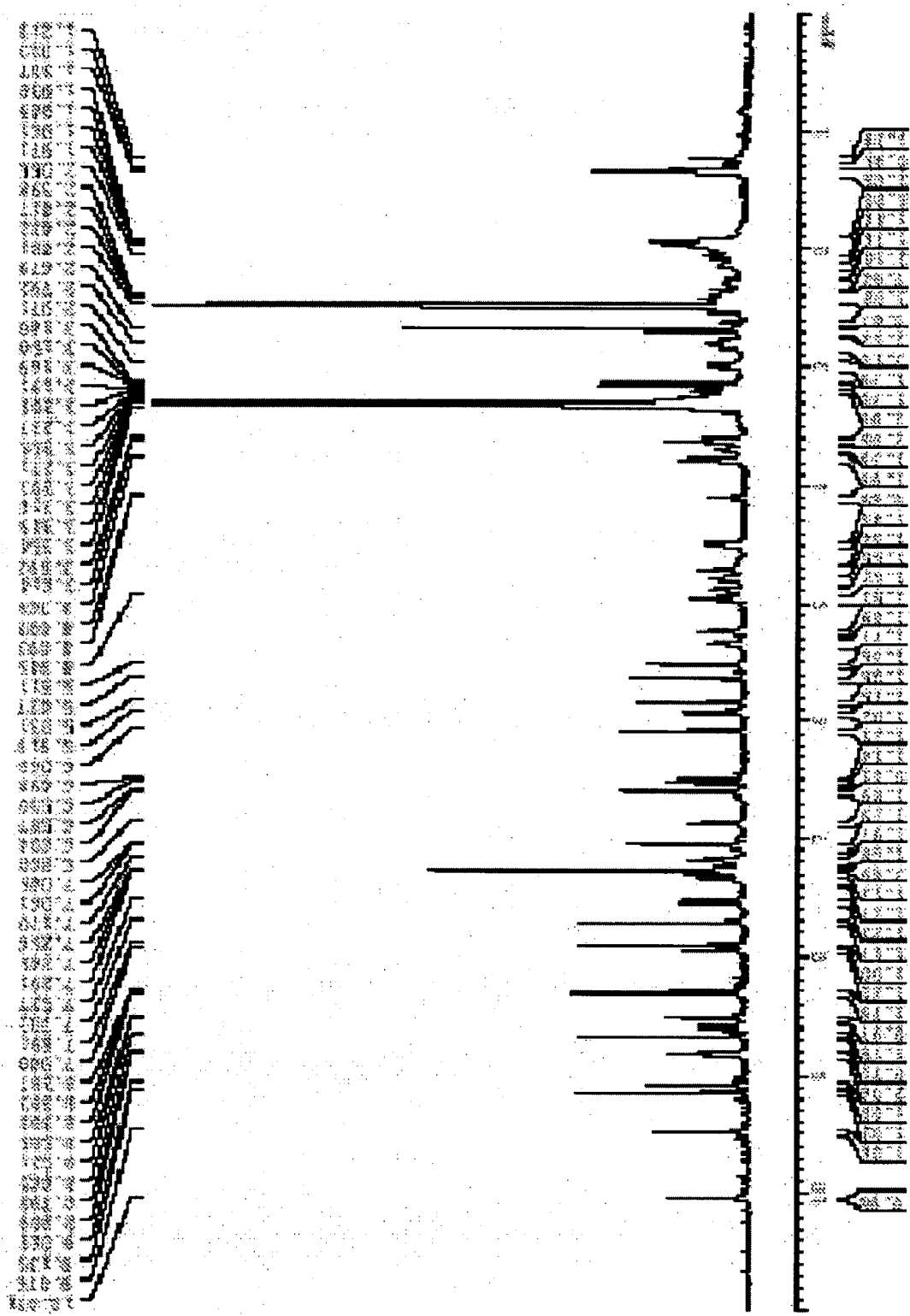


Fig. 3

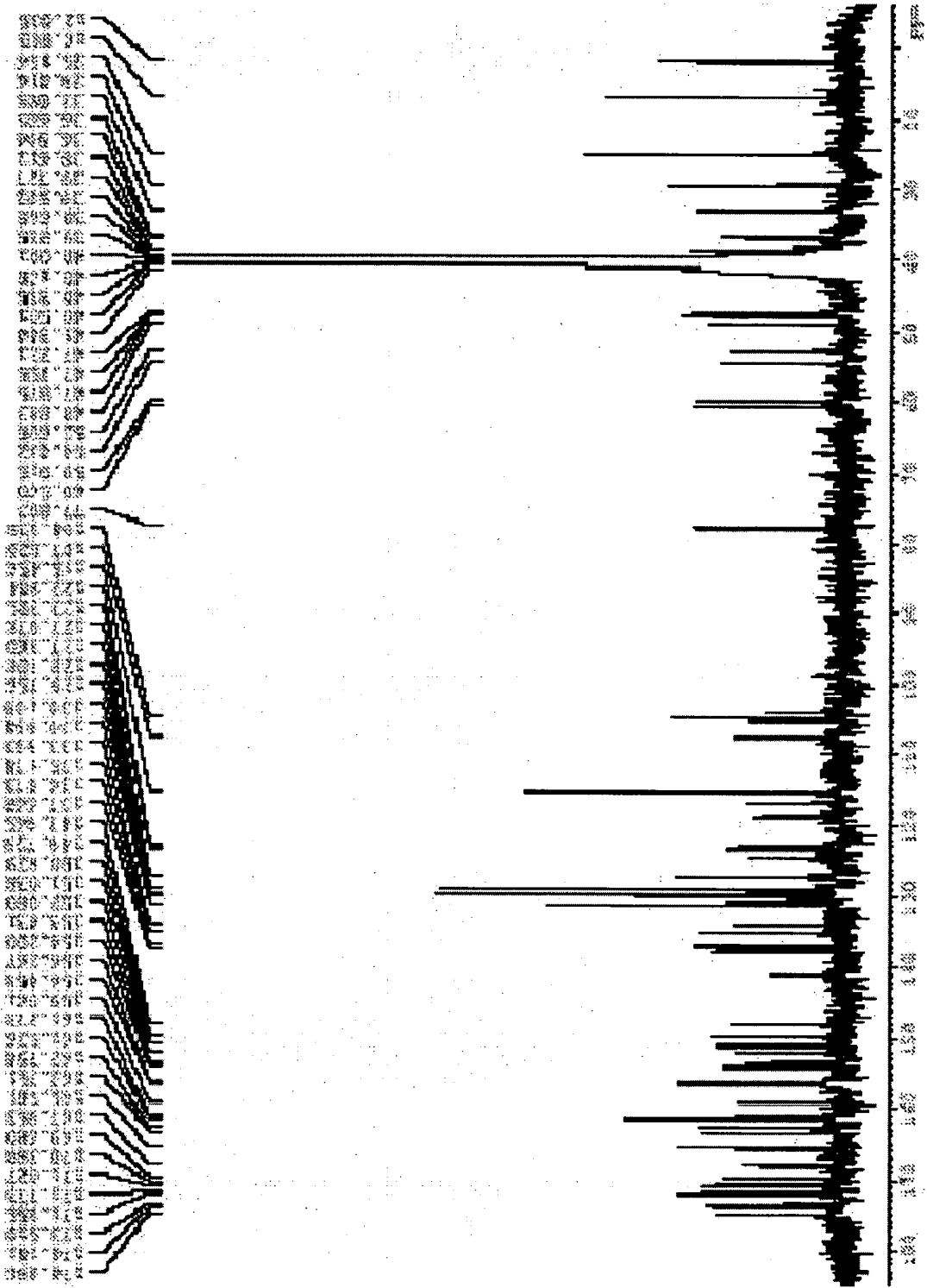
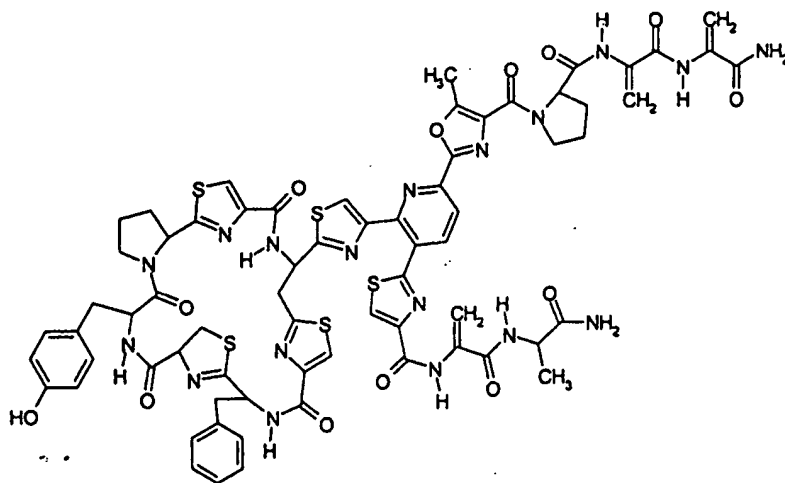


Fig. 4

RESUMO

“Novos Compostos Antibacterianos”

“Novos Compostos Antibacterianos” onde esta invenção refere-se a um novo composto purificado PM181104, de fórmula:



- 5 de peso molecular 1514 e fórmula molecular $C_{69}H_{66}N_{18}O_{13}S_5$; que é obtido por fermentação do microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC 5269). A invenção inclui todas as formas estereoisoméricas e todas as formas tautoméricas do composto PM181104 e sais e derivados farmacêuticamente
- 10 aceitáveis tais como ésteres e éteres. A presente invenção refere-se ainda a processos para a produção dos novos compostos antibacterianos, à produção do microorganismo pertencente à espécie *Kocuria* (ZMA B-1/ MTCC 5269), e a composições farmacêuticas contendo os novos compostos como componente
- 15 ativo e seu uso em medicamentos para o tratamento e a prevenção de doenças causadas por infecções bacterianas.