

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

(21) **PI 0620157-1 A2**

BRPI0620157A2

(22) Data de Depósito: 15/05/2006

(43) **Data da Publicação:** 20/12/2011
(RPI 2137)

(51) Int.Cl.:

A61K 31/54

A61K 31/535

A01N 43/58

A01N 43/60

A61K 31/495

A61K 31/50

A01N 43/16

A61K 31/35

(54) Título: USOS DE RIFAMICINAS

(30) Prioridade Unionista: 15/12/2005 US 60/750,774

(73) Titular(es): Activbiotics Pharma, LLC

(72) Inventor(es): Chrostppher K. Murphy, David M. Rothstein

(74) Procurador(es): Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) Pedido Internacional: PCT US2006018559 de
15/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/070084de
21/06/2007

(57) Resumo: USOS DE RIFAMICINAS. A invenção fornece métodos, composições e kits para o tratamento de várias infecções bacterianas, inclusive infecções nas articulações prostéticas, infecções causadas por implantes médicos, artrite infecciosa e osteomielite. Os métodos, as composições e os kits usam rifamicinas de qualquer uma das fórmulas (I)-(V).

USOS DE RIFAMICINASAntecedente da invenção

A presente invenção está relacionada ao campo de agentes antimicrobianos.

5 A artroscopia (cirurgia de substituição de articulação) é o principal procedimento para aliviar a dor e melhorar a mobilidade em um paciente com articulações feridas. As infecções associadas às articulações
10 prostéticas são complicações significativas com alta morbidez a custos consideráveis. Além da hospitalização prolongada, os pacientes ficam expostos a complicações associadas a cirurgia adicional e tratamento antimicrobiano, bem como a possibilidade de incapacidade prolongada.

15 A incidência de infecção depende do tipo de prótese. De acordo com um relatório, em um estudo que envolve próteses de quadril e joelho, a incidência de infecção foi de 5,9 por 1000 próteses-ano durante os dois primeiros anos após o implante e 2,3 por 1000 próteses-ano durante os
20 oitos anos seguintes. A incidência de infecções em articulações prostéticas provavelmente aumentará em razão de (i) melhores métodos de detecção para biopelículas microbianas envolvidas nas infecções de articulações prostéticas, (ii) o número crescente de próteses
25 implantadas na população idosa e (iii) o aumento do tempo de residência das próteses, que estão sob risco contínuo de infecção durante a vida útil do implante.

 Outros implantes médicos também apresentam risco de infecção. A presença de um implante médico aumenta o
30 potencial patogênico das bactérias. Muitos dispositivos médicos atravessam barreiras cutâneas e, portanto, fornecem uma rota direta de invasão bacteriana. Muitos implantes são revestidos por uma película de proteínas como a fibronectina, fibrina e laminina. A fibronectina desempenha

uma função crucial na promoção da junção staphylococcal. Além disso, os implantes subcutâneos se mostraram prejudiciais à capacidade bactericida fagocitária dos granulócitos locais.

- 5 Há uma necessidade de métodos melhorados para tratar infecções associadas às articulações prostéticas e outros implantes médicos.

Sumário da invenção

10 A invenção caracteriza-se por métodos, composições, e kits para tratamento de infecções de articulações prostéticas, infecções de corpo estranho, artrite infecciosa e osteomielite. As rifamicinas que são úteis nos métodos, nas composições e nos kits da invenção são descritas pelas fórmulas (I)-(V).

- 15 Sob um aspecto, a invenção caracteriza-se por um método para tratamento de uma infecção na articulação prostética em um paciente, administrando ao paciente uma rifamicina de uma das fórmulas (I)-(V) (por exemplo, Compostos 1-150) em uma quantidade efetiva para tratar a
20 infecção na articulação prostética. A invenção também se caracteriza por um método de tratamento de uma infecção por corpo estranho em um paciente administrando-se ao paciente uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) na quantidade efetiva para tratar a infecção por corpo
25 estranho no paciente.

A invenção também se caracteriza por um método de tratamento de artrite infecciosa em um paciente, administrando-se ao paciente uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) na quantidade efetiva para tratar a
30 artrite infecciosa no paciente.

A invenção também se caracteriza por um método de tratamento de osteomielite em um paciente, administrando-se ao paciente uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas

(I)-(V) na quantidade efetiva para tratar a osteomielite infecciosa no paciente.

Sob qualquer um dos aspectos anteriores, a dosagem da rifamicina é normalmente de cerca de 0,001 a 1000 mg/dia. O composto pode ser ministrado diariamente (por exemplo, uma dose única de 2,5 a 25 mg/dia) ou com menos frequência (por exemplo, uma dose única de 5, 12,5 ou 25 mg/semana). O tratamento pode ser de um dia a seis meses, nove meses, um ano ou mais. Em uma representação, a rifamicina é administrada a uma dose inicial de 2,5 a 100 mg de um a sete dias consecutivos, seguido por uma dose de manutenção de 0,005 a 10 mg uma vez de um a sete dias por um mês, um ano ou mesmo durante toda a vida do paciente.

Se desejado, a rifamicina pode ser administrada juntamente com um ou mais agentes antibacterianos (por exemplo, antibióticos de sulfonamidas, tetraciclinas, aminoglicosídeos, macrolídeos, lincosamidas, cetolidas, fluoroquinolonas, glicopeptídeo e antibióticos de polimixina) como azitromicina, claritromicina, eritromicina, gatifloxacina, levofloxacina, amoxicilina, metronidazole, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, naftcilina, ampicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cephalothin, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandole, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, carbapenema, cefoxitina, cefmatozole, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir, cefpiroma, cefepima, BAL5788, BAL9141, imipenem, ertapenem, meropenem, astreonam, clavulanate, sulbactam, tazobactam, estreptomicina, neomicina, canamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina, espectinomina, sisomicina, dibecalina,

isepamicina, tetraciclina, clortetraciclina,
 demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina,
 doxiciclina, telitromicina, ABT-773, lincomicina,
 clindamicina, vancomicina, oritavancina, dalbavancina,
 5 teicoplanina, quinupristina e dalfopristin, sulfanilamida,
 para-ácido aminobenzóico, sulfadiazina, sulflsoxazole,
 sulfametoxazole, sulfatalidina, linezolid, ácido
 nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, perfloxacin,
 enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, temafloxacin,
 10 lomefloxacina, fleroxacin, grepafloxacin, esparfloxacina,
 trovafloxacin, clinafloxacina, moxifloxacin,
 gemifloxacin, sitafloxacin, daptomicina, garenoxacin,
 ramoplanina, ácido fusídico, faropenem, polimixina,
 tigeciclina, AZD2563 ou trimetoprima). Antibióticos
 15 particularmente adequados (e.g., moxifloxacin,
 levofloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacina, fleroxacin e
 ofloxacin), cotrimoxazole (trimetoprima e
 sulfametoxazole), minociclina, ácido fusídico, linezolid,
 nafcilina, teicoplanina, penicilina G, ceftriaxona,
 20 ceftazidime, cefepime, clindamicina, amoxicilina,
 ampicilina, carbapenem e daptomicina. Esses agentes
 adicionais podem ser administrados, por exemplo em 14 dias,
 7 dias, 1 dia, 12 horas ou 1 hora de administração de
 rifamicina, ou simultaneamente. Os agentes terapêuticos
 25 podem estar presentes nas mesmas ou em diferentes
 composições farmacêuticas como a rifamicina. Quando
 presente em diferentes composições farmacêuticas, as
 diferentes rotas de administração podem ser opcionalmente
 usadas. Por exemplo, uma rifamicina pode ser administrada
 30 por via oral, enquanto um segundo agente pode ser
 administrado por injeção intravenosa, intramuscular ou
 subcutânea.

A invenção também se caracteriza por um implante
 ortopédico que libera uma rifamicina de qualquer uma das

fórmulas (I)-(V) e, opcionalmente, um segundo antibiótico, como um descrito aqui. O implante pode ser coberto ou revestido em toda ou em parte de uma composição contendo a rifamicina. Essa composição pode ainda incluir um polímero biodegradável ou não biodegradável.

A invenção também se caracteriza por outros tipos de implantes médicos que liberam uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) e, opcionalmente, um segundo antibiótico, como cateteres vasculares, válvulas cardíacas prostéticas, marca-passos cardíacos, desfibriladores de cardioversão, enxertos vasculares, implantes de ouvido, nariz ou garganta, implantes urológicos, tubos endotraqueais ou traqueostômicos, cateteres de diálise, desvios CNS e implantes oculares. O implante pode ser coberto ou revestido em toda ou em parte de uma composição contendo a rifamicina. Essa composição pode ainda incluir um polímero biodegradável ou não biodegradável.

A invenção também se caracteriza por uma composição que inclui um polímero e uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) e, opcionalmente, um segundo antibiótico. O polímero pode ser um polímero biodegradável ou não biodegradável.

A invenção também se caracteriza por um método de redução ou inibição de infecção associada a um implante médico por meio de introdução em um paciente de um implante médico que tenha sido coberto ou revestido com uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) e, opcionalmente, um segundo antibiótico. O implante pode ser coberto ou revestido em toda ou em parte de uma composição contendo a rifamicina. Essa composição pode ainda incluir um polímero biodegradável ou não biodegradável.

A invenção também se caracteriza por um método para fabricar um implante médico cobrindo-se ou revestindo-se um implante médico com uma rifamicina de qualquer uma das

fórmulas (I)-(V) e, opcionalmente, um segundo antibiótico. Em uma representação, o implante médico é coberto ou revestido com a rifamicina por mergulho ou impregnação. O implante pode ser coberto ou revestido em toda ou em parte
5 de uma composição contendo a rifamicina. Essa composição pode ainda incluir um polímero biodegradável ou não biodegradável.

A invenção também se caracteriza por kits para uso no tratamento de infecções nas articulações prostéticas,
10 artrite infecciosa, osteomielite e infecções por corpo estranho. Esse tipo de kit inclui (a) uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V); e (b) instruções para administração de rifamicina e, opcionalmente, um segundo antibiótico, a um paciente com infecção na articulação
15 prostética, artrite infecciosa, osteomielite ou infecção por um corpo estranho. Outro kit inclui: (a) uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V); (b) um segundo antibiótico; e (c) instruções para administração de rifamicina e o segundo antibiótico, a um paciente com
20 infecção na articulação prostética, artrite infecciosa, osteomielite ou infecção por um corpo estranho. Um terceiro kit inclui: (a) uma composição que contém uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) e um segundo antibiótico; e (b) instruções para administração da composição a um
25 paciente com infecção na articulação prostética, artrite infecciosa, osteomielite ou infecção por um corpo estranho.

"Quantidade efetiva" é a quantidade de um composto necessária para tratar ou prevenir uma infecção. A quantidade efetiva de composto(s) ativo(s) usada para
30 praticar a presente invenção para tratamento terapêutico ou profilático de condições causadas por ou que contribuíram com uma infecção microbiana varia, dependendo da maneira de administração, da idade, do peso corporal e da saúde geral do paciente e se é administrado com um segundo composto

(por exemplo, um segundo antibiótico). Por fim, o médico ou veterinário decidirá a quantidade e o regime de dosagem apropriados. Essa quantia é referida como uma quantia "efetiva".

5 O termo "administração" ou "ministração" se refere a um método de aplicação de uma composição da invenção a um paciente por uma via, como inalação, administração ocular, instilação nasal, administração parenteral, administração dérmica, administração transdérmica, administração bucal,
10 administração retal, administração sublingual, administração perilingual, administração nasal, administração tópica e administração oral. A administração parenteral inclui administração intratecal, intra-articular, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea e
15 intramuscular. O método ideal de administração de uma droga ou combinação de droga para tratar uma determinada doença pode variar, dependendo de vários fatores, por exemplo, a biodisponibilidade oral da(s) droga(s), o local anatômico do tecido doente e a gravidade da doença.

20 "Tratamento" é a administração de uma composição farmacêutica para fins profiláticos e/ou terapêuticos, em que o crescimento das bactérias é prevenido, estabilizado ou inibido ou as bactérias são eliminadas.

Os termos "animal", "cobaia" e "paciente" incluem
25 especificamente humanos, bovinos, eqüinos, caninos, felinos e aves, mas também podem incluir muitas outras espécies.

Conforme usados aqui, os termos "alquil" e o prefixo "alqui-" são inclusivos de grupos saturados e insaturados de cadeia contínua e cadeia ramificada, e de grupos
30 cíclicos, ou seja, grupos de cicloalquil e cicloalquenil. A não ser que seja especificado de outra maneira, os grupos de alquis acíclicos têm de 1 a 6 carbonos. Os grupos cíclicos podem ser monocíclicos ou policíclicos e, preferencialmente, ter de 3 a 8 átomos de carbono no anel.

Exemplos de grupos cíclicos incluem grupos de ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil e adamantil. Os grupos de alquil podem ser substituídos por um ou mais substituintes ou não substituídos. Exemplos de substituintes incluem grupos de alcóxi, arilóxi, sulfidril, alquiltio, ariltio, halogênio, alquilsilil, hidroxil, fluoroalquil, perfluoralquil, amino, aminoalquil, amino dissustituído, amino quaternário, hidroxialquil, carboxialquil e carboxil. Quando o prefixo "alqui" é usado, o número de carbonos contidos na cadeia de alquil é fornecido âmbito que precede diretamente esse termo, com o número de carbonos contidos no restante do grupo que inclui esse prefixo definido em qualquer posição. Por exemplo, o termo "C₁-C₄ alcaril" exemplifica um grupo de aril de 6 a 18 carbonos anexado a um grupo de alquil de 1 a 4 carbonos.

"Aril" é um anel ou sistema de anéis aromáticos carbocíclicos. A não ser que seja especificado de outra maneira, os grupos de aris têm de 6 a 18 carbonos. Exemplos de grupos de aris incluem grupos de fenil, naftil, bifenil, fluorenil e indenil.

"Heteroaril" é um anel ou sistema de anéis aromáticos que contêm pelo menos um heteroátomo no anel (por exemplo, O, S, Se, N ou P). A não ser que seja especificado de outra maneira, os grupos de heteroaril têm de 1 a 9 carbonos. Os grupos de heteroaril incluem grupos de furanil, tienil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, triazolil, tetrazolil, oxadiazolil, oxatriazolil, piridil, piridazil, pirimidil, pirazil, triazil, benzofuranil, isobenzofuranil, benzotienil, indole, indazolil, indolizil, benzisoxazolil, quinolinil, isoquinolinil, cinnolinil, quinazolinil, naftiridinil, ftalazinil, fenantrolinil, purinile e carbazolil.

"Heterociclo" é um anel ou sistema de anéis não aromáticos que contêm pelo menos um heteroátomo no anel

(por exemplo, O, S, Se, N ou P). A não ser que seja especificado de outra maneira, os grupos heterocíclicos têm de 2 a 9 carbonos. Os grupos heterocíclicos incluem, por exemplo, grupos diidropirrolil, tetraidropirrolil, piperazinil, piranil, diidropiranil, tetraidropiranil, diidrofuranil, tetraidrofuranil, diidrotiofeno, tetraidrotiofeno e morfolinil.

Aril, heteroaril ou grupos heterocíclicos podem ser não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquil, hidróxi, halo, nitro, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alquiltio, trifluorometil, C₁₋₆ acil, arilcarbonil, heteroarilcarbonil, nitrilo, C₁₋₆ alcoxicarbonil, alcaril (em que o grupo de alquil tem de 1 a 4 átomos de carbono) e alqui-heteroaril (em que o grupo de alquil tem de 1 a 4 átomos de carbono).

"Alcóxi" é um substituinte químico da fórmula -OR em que R é um grupo de alquil. "Alcóxi" é um substituinte químico da fórmula -OR em que R' é um grupo de aril.

"C_{x-y} alcaril" é um substituinte químico de fórmula -RR'', em que R é um grupo alquil de x a y carbonos e R' é um grupo de aril conforme definido aqui.

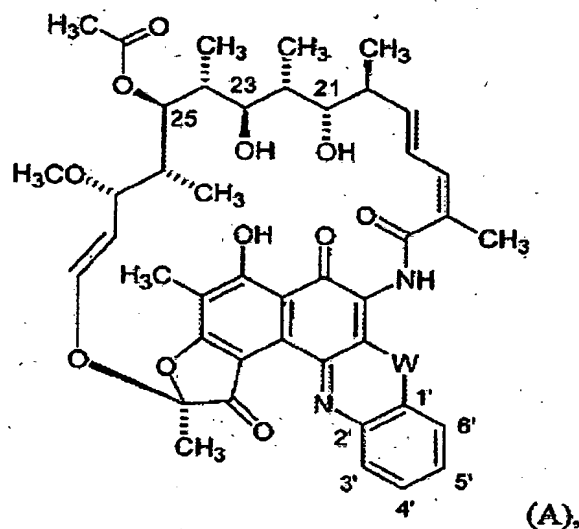
"C_{x-y} alqui-heteroaril" é um substituinte químico de fórmula RR'', em que R é um grupo alquil de x a y carbonos e R'' é um grupo de heteroaril conforme definido aqui.

"Halido" ou "halógeno" ou "halo" significa bromo, cloro, iodo ou flúor.

"O, S ou NR não vicinal" é um substituinte de heteroátomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio em uma ligação, em que o substituinte do heteroátomo não forma um ele com um carbono saturado, ligado a outro heteroátomo.

Em representações estruturais em que a quiralidade de um carbono não foi especificada, um especialista na arte deve presumir que a forma quiral desse estereocentro é possível.

"Benzoxazinorifamicina" significa um composto descrito pela fórmula (A):



em que W é O. "Benztiiazinorifamicina" significa um composto descrito pela fórmula (A), em que W é S. "Benzdiazinorifamicina" é um composto descrito pela fórmula (A), em que W é N-R. Para benzdiazinorifamicina, R pode ser H ou um alquil substituinte. Em que R é um alquil substituinte, referido como N'-R (por exemplo, N'-metil) na nomenclatura do composto. Os análogos de Benzoxazinorifamicina, benztiazinorifamicina e benzdiazinorifamicina que contêm substituintes são numerados de acordo com a numeração fornecida na fórmula (A). A rifamicina "25-O-deacetil" é um análogo de rifamicina no qual o grupo de acetil na posição 25 foi removido. Os análogos nos quais essa posição é derivatizada são referidos como "rifamicina 25-O-deacetil-25-(substituinte)", em que a nomenclatura para o grupo de derivatização substitui o "substituinte" no nome composto completo. Por exemplo, um análogo de benzoxazinorifamicina no qual o grupo de 25-acetilóxi foi transformado em um grupo de carbonato, com o outro lado do carbonato ligado a um grupo de 2,3-diidroxipropil, é referido como "25-O-

deacetil-25-(2",3"-diidroxipropilcarbonoxi)-benzoxazinorifamicina".

Descrição detalhada da invenção

A invenção fornece métodos, composições e kits para o tratamento de várias infecções bacterianas, inclusive infecções nas articulações prostéticas, infecções causadas por implantes médicos, artrite infecciosa e osteomielite. Os métodos, as composições e os kits usam rifamicinas de qualquer uma das fórmulas (I)-(V). Os métodos da invenção incluem (i) métodos de tratamento de uma das infecções anteriores, administrando-se uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V); (ii) métodos para redução ou inibição de infecção associada a um implante médico, introduzindo-se em um paciente um implante médico que foi coberto ou revestido com uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V); e (iii) métodos para criar um implante médico cobrindo-se ou revestindo-se um implante médico com uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V). As composições da invenção incluem (i) implantes médicos que liberam uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V); e (ii) composições que têm um polímero e uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V). Os kits da invenção incluem (i) kits que incluem uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) e instruções para administrar a rifamicina, sozinha ou em combinação com um segundo antibiótico, em um paciente que tenha uma das infecções anteriores (ou sob risco de desenvolver uma dessas infecções); e (ii) kits que incluem um dispositivo médico que libera uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) e instruções para implantar o dispositivo médico.

Tratamento de infecções nas articulações prostéticas

A invenção fornece métodos, composições e kits para tratamento de infecções na articulação prostética, seguidos

por artroplastia, inclusive artroplastia do quadril, artroplastia do joelho, artroplastia do disco espinal (por exemplo, artroplastia cervical, artroplastia lombar) artroplastia da articulação interfalangeal, artroplastia da
5 articulação metacarpofalangeal, artroplastia do eixo do polegar, artroplastia da articulação radioulnária distal, artroplastia do pulso, artroplastia do ombro e artroplastia do cotovelo.

As infecções associadas às articulações prostéticas
10 causam morbidez significativa. Vários organismos são associados às infecções nas articulações prostéticas, inclusive *Staphylococcus aureus* ou staphylococci coagulase-negativa, como *Staphylococcus epidermis*; *Streptococcus spp.*; *Enterococcus spp.*; bactérias anaeróbicas como
15 *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus magnus*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.* e *Bacteroides spp.*; e bacilos Gram-negativas sensíveis à quinolona, como *Pseudomonas aeruginosa*.

Sob um aspecto, a infecção na articulação prostética é
20 tratada administrando-se ao paciente uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) (por exemplo, um composto listado em uma das Tabelas 1-4), isoladamente ou em combinação com uma ou mais terapias adicionais (por exemplo, um segundo antibiótico ou terapia cirúrgica).

25 Quando administrada para tratar uma infecção na articulação prostética, a dosagem da rifamicina é normalmente de 0,001 a 1000 mg/dia. O composto pode ser ministrado diariamente (por exemplo, uma dose única de 2,5 a 25 mg/dia) ou com menos frequência (por exemplo, uma dose
30 única de 5, 12,5 ou 25 mg/semana). O tratamento pode ser de um dia a seis meses, nove meses, um ano ou mais. Em uma representação, a rifamicina é administrada a uma dose inicial de 2,5 a 100 mg de um a sete dias consecutivos, seguido por uma dose de manutenção de 0,005 a 10 mg uma vez

de um a sete dias por um mês, um ano ou mesmo durante toda a vida do paciente.

Terapia antimicrobiana

Se desejado, a rifamicina pode ser administrada
 5 juntamente com um ou mais antibióticos adicionais (por exemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina, gatifloxacina, levofloxacina, amoxicilina, metronidazole, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina,
 10 carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cephalothm, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandole, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, carbapenem, cefoxitina, cefmatozole, cefotaxima, ceftizoxima,
 15 ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir, cefpiroma, cefepima, BAL5788, BAL9141, imipenem, ertapenem, meropenem, astreonam, clavulanate, sulbactam, tazobactam, estreptomina, neomicina, canamicina, paromicina,
 20 gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina, espectinomina, sisomicina, dibecalina, isepamicina, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, telitromicina, ABT-773, lincomicina, clindamicina,
 25 vancomicina, oritavancina, dalbavancina, teicoplanina, quinupristina e dalfopristin, sulfanilamida, para-ácido aminobenzóico, sulfadiazina, sulflsoxazole, sulfametoxazole, sulfatalidina, linezolid, ácido nalidixico, ácido oxolínico, norfloxacina, perfloxacina,
 30 enoxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, temafloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, clinafloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina, sitafloxacina, daptomicina, garenoxacina, ramoplanina, ácido fusídico, faropenem, polimixina,

tigeciclina, AZD2563 e trimetoprim). Antibióticos particularmente adequados (e.g., moxifloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, ciprofloxacina, fleroxacina e ofloxacina), cotrimoxazole (trimetoprim e sulfametoxazole),
5 minociclina, ácido fusídico, linezolid, naftcilina, teicoplanina, penicilina G, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, clindamicina, amoxicilina, ampicilina, carbapenem e daptomicina. Esses agentes adicionais podem ser administrados em 14 dias, 7 dias, 1 dia, 12 horas ou 1 hora
10 de administração de rifamicina, ou simultaneamente.

O(s) antibiótico(s) adicional(is) pode(m) estar presente(s) nas mesmas ou em diferentes composições farmacêuticas como a rifamicina. Por exemplo, uma rifamicina pode ser administrada de modo intravenoso ou
15 oral enquanto um segundo antibiótico é administrado por via intramuscular, intravenosa, subcutânea, oral ou intraperitoneal. A rifamicina e o segundo antibiótico podem ser administrados sequencialmente na mesma linha intravenosa, após um fluxo intermediário ou pode ser
20 aplicada em diferentes linhas intravenosas. A rifamicina e o segundo antibiótico podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente, enquanto elas forem administradas em quantidade suficiente para permitir que os
25 dois agentes atinjam concentrações efetivas no local da infecção. A administração simultânea dos dois agentes pode fornecer efeito terapêutico maior *in vivo* do que de apenas um agente administrado isoladamente. Isso pode permitir a
30 redução na dosagem de um ou ambos os agentes com obtenção de um efeito terapêutico semelhante. Como alternativa, a administração simultânea pode produzir um efeito bactericida/bacteriostático mais rápido ou completo do que poder ser obtido com outro agente isoladamente.

A efetividade terapêutica se baseia em um resultado clínico bem-sucedido e não requer que o agente ou agentes

antimicrobianos matem 100% dos organismos envolvidos na infecção. O sucesso depende da obtenção de um nível de atividade antibacteriana no local da infecção suficiente para inibir as bactérias de maneira que o equilíbrio fique a favor do hospedeiro. Quando as defesas do hospedeiro são efetivas ao máximo, o efeito antibacteriano exigido pode ser mínimo. A redução da carga do organismo em até um registro (um fator de 10) pode permitir que as defesas do hospedeiro controlem a infecção. Além disso, o aumento de um efeito bactericida/bacteriostático mais cedo pode ser mais importante do que o efeito a longo prazo. Esses eventos que ocorrem mais cedo são uma parte significativa e crítica do sucesso terapêutico, porque eles permitem que os mecanismos de defesa do hospedeiro sejam ativados. O aumento da taxa bactericida pode ser particularmente importante para as infecções das articulações.

Terapia cirúrgica

Se desejado, a terapia com rifamicina pode ser administrada juntamente com a terapia cirúrgica, como desbridamento com retenção, troca (direta) em uma etapa (a remoção e o implante de uma nova prótese durante o mesmo procedimento cirúrgico), troca em duas etapas (ou seja, a remoção da prótese com implante de uma nova prótese durante um procedimento cirúrgico posterior) ou remoção permanente do dispositivo.

Tratamento de infecções associadas a outros implantes

A invenção fornece métodos, composições e kits para o tratamento de infecções causadas por ou associadas a implantes médicos, além das infecções de articulação prostética (referidas aqui como "infecções por corpo estranho"). Muitos dispositivos prostéticos ou estranhos atravessam as barreiras cutâneas, fornecendo uma via direta para invasão bacteriana. Infecções causadas por outros implantes médicos (por exemplo, dispositivos

intravasculares, dispositivos cardiovasculares, dispositivos neurológicos/neurocirúrgicos, cateteres venosos centrais, cateteres urinários, válvulas cardíacas prostéticas, enxertos vasculares, implantes oftalmológicos, dispositivos de otolaringologia, implantes de cirurgia plástica e cateteres com cuffs) podem ser tratadas administrando-se uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas)I)-(V), isoladamente ou em combinação com um segundo antibiótico, utilizando os regimes de dosagem fornecidos aqui.

Revestimentos de implante e biopolímeros

Em uma representação, uma rifamicina é formulada em um revestimento aplicado à superfície dos componentes do implante ortopédico. As drogas podem ser aplicadas de várias maneiras: (a) como um revestimento aplicado na superfície intraóssea externa da prótese; (b) como um revestimento aplicado à superfície externa (articular) da prótese; (c) como um revestimento aplicado a todas as partes das superfícies; (d) como um revestimento aplicado à superfície de componentes ortopédicos (placas, parafusos, etc); (e) integrado aos polímeros que consistem em articulações prostéticas (por exemplo, superfícies articulares e outros revestimentos de superfície) e componentes (por exemplo, parafusos de ácido polilático e placas); e/ou (f) integrado aos componentes dos cimentos usados para fixar os implantes ortopédicos na posição.

O revestimento da droga de, ou incorporação em, um implante médico permitirá que os níveis de droga bactericida sejam alcançados localmente na área de superfície do implante, reduzindo a incidência de colonização bacteriana e desenvolvimento subsequente de complicações infecciosas, durante a produção de exposição sistêmica insignificante às drogas. Embora os portadores poliméricos não sejam necessários para fixação da droga,

vários portadores poliméricos são particularmente adequados para uso nesta representação. São de interesse particular os portadores poliméricos como poliuretanos (por exemplo, ChronoFlex AL 85A (CT Biomaterials), HydroMed640™ (CT Biomaterials), HYDROSLIP C™ (CT Biomaterials), HYDROTHANE™ (CT Biomaterials)), copolímeros acrílicos ou metacrílicos (por exemplo, poli(etileno-ácido co-acrílico), polímeros derivados de celulose (por exemplo, nitrocelulose, butirato acetato de celulose, propionato de acetato de celulose) e copolímeros de acrilato e metacrilato (por exemplo, poli(etileno-co-vinil acetato)), bem como suas combinações. As drogas de interesse também podem ser incluídas nos revestimentos de fosfato de cálcio ou hidroxiapatite nos dispositivos médicos.

Como os implantes médicos são fabricados em várias configurações e tamanhos, a dose exata administrada variará com o tamanho do implante, área de superfície, projeto e áreas do implante revestidas. Entretanto, determinados princípios podem ser aplicados na aplicação desta arte. A dose da droga pode ser calculada como uma função de dose por área da unidade (da parte do implante sendo revestido), a dose de droga total administrada pode ser administrada, e as concentrações apropriadas da superfície da droga ativa podem ser determinadas.

Uma ampla variedade de implantes ou dispositivos pode ser revestida com ou construída para conter e/ou liberar os agentes terapêuticos fornecidos aqui. Exemplos representativos incluem dispositivos cardiovasculares (por exemplo, cateter venoso implantável, portas venosas, cateteres venosos tunelizado, linhas ou portas de infusão crônica, incluindo cateteres de infusão de da artéria hepática, marca-passos e condutores de marca-passos, desfibriladores cardioversores implantáveis); dispositivos neurológicos/neurocirúrgicos (por exemplo, derivações

peritoneais ventriculares, derivações atriais,
 ventriculares, dispositivos estimuladores de nervo, patches
 e implantes durais para evitar fibrose epidural pós-
 laminectomia, dispositivos para infusões subaracnóides
 5 contínuas); dispositivos gastrintestinais (por exemplo,
 cateteres internos crônicos, tubos de alimentação,
 derivações portosistêmicas, derivações para ascite,
 implantes peritoneais para entrega da droga, cateteres de
 diálise peritoneal e implantes em suspensão ou sólidos para
 10 evitar aderência cirúrgica); dispositivos geniturinário
 (por exemplo, implantes uterinos, incluindo dispositivos
 intrauterinos (DIUs) e dispositivos para evitar hiperplasia
 endometrial, implantes de tubas uterinas, incluindo
 dispositivos de esterilização reversível, estentores de
 15 tuba uterina, esfíncteres artificiais e implantes
 periuretrais para incontinência, estentores uretéricos,
 cateteres internos crônicos, aumento da bexiga ou
 envoltórios ou talas para vasovasostomia, cateteres venosos
 centrais, cateteres urinários, dispositivos de acesso
 20 peritoneal); válvulas protéticas do coração; dispositivos
 intravasculares (por exemplo, estentores, cateter balão,
 enxertos venosos/arteriais autólogos, enxertos
 venosos/arteriais protéticos, cateteres vasculares,
 derivações vasculares); implantes oftalmológicos (por
 25 exemplo, implantes de Molteno e outros implantes para
 glaucoma neovascular, lentes de contato de eluição de droga
 para pterígios, talas para dacrocistalrinostomia falha,
 lentes de contato de eluição de droga para
 neovascularização de córnea, implantes para retinopatia
 30 diabética, lentes de contato de eluição de droga para
 transplantes de córnea de alto risco); implantes de
 norplant; dispositivos de otolaringologias (por exemplo,
 implantes ossiculares, talas ou estentores de tubo de
 Eustáquio para "glue ear" (camada espessa de muco) e otite

crônica como uma alternativa para drenos transtimpânicos); implantes de cirurgia plástica (por exemplo, implantes no seio ou implantes de queixo); e cateter com cuffs.

Além de ser útil para o tratamento de infecções de articulação prostética e infecções de corpo estranho, de modo geral, as rifamicinas descritas aqui podem ser usadas para tratar infecções no osso e na articulação, e osteomielite aguda e crônica.

Tratamento de artrite infecciosa

10 A invenção fornecê métodos, composições e kits para tratar artrite infecciosa (por exemplo, artrite infecciosa aguda ou artrite infecciosa crônica). A artrite infecciosa pode ser tratada administrando-se ao paciente uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) (por
15 exemplo, um composto listado em uma das Tabelas 1-4), isoladamente ou em combinação com uma ou mais terapias adicionais (por exemplo, um segundo antibiótico). Quando administrada para tratar artrite infecciosa, a dosagem da rifamicina é normalmente de 0,001 a 1000 mg/dia. O composto
20 pode ser ministrado diariamente (por exemplo, uma dose única de 2,5 a 25 mg/dia) ou com menos frequência (por exemplo, uma dose única de 5, 12,5 ou 25 mg/semana). O tratamento pode ser de um dia a seis meses, nove meses, um ano ou mais. Em uma representação, a rifamicina é
25 administrada a uma dose inicial de 2,5 a 100 mg de um a sete dias consecutivos, seguido por uma dose de manutenção de 0,005 a 10 mg uma vez de um a sete dias por um mês, um ano ou mesmo durante toda a vida do paciente.

Neisseria gonorrhoeae é a causa bacteriana mais comum da artrite infecciosa aguda em adultos, que se espalha das superfícies mucosas como cervix, reto, faringe para as articulações pequenas das mãos, pulsos, cotovelos, joelhos e tornozelos, mas raramente para as articulações do esqueleto. A artrite nongonococcal geralmente é causada

pelo *Staphylococcus aureus* (45%); *streptococci* (9%); ou organismos gram-negativos, como enterobactéria, *Pseudomonas aeruginosa* (40%) e *Serratia marcescens* (5%). As infecções bacterianas gram-negativas tendem a ocorrer em pacientes
5 mais jovens, aqueles com trauma severo ou doença médica oculta grave (por exemplo, falha ou transplante renal, articulações protéticas, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes de artrite reumatóide e maligna) e IV usuários de droga. As infecções que começam comumente no trato urinário
10 ou na pele. Em 80% dos pacientes, a artrite nongonococcal é monoarticular (por exemplo, joelho, quadril, ombro, punho, tornozelo ou cotovelo). A artrite bacteriana poliarticular geralmente ocorre nos pacientes com uma artrite crônica subjacente (por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite)
15 ou uma prótese de articulação. *Borrelia burgdorferi*, um agente de doença de Lyme, pode causar poliartralgia migratória com febre, dor de cabeça, fadiga e lesões na pele ou uma monoartrite ou oligoartrite intermitente.

S. aureus e *Streptococcus* do grupo B são os organismos
20 mais comuns associados à artrite infecciosa aguda em recém-nascidos e crianças acima de dois anos de idade. A *Kingella kingae* parece ser a causa mais comum em crianças com menos de dois anos de idade. Nas crianças, a *N. gonorrhoeae* causa < 10% de artrite bacteriana, mas é a causa mais comum de
25 infecção poliarticular.

As infecções de articulação anaeróbica são infecções frequentemente combinadas com bactérias facultativas ou aeróbicas, como *s. aureus*, *Staphylococcus epidermis*, e *Escherichia coli*. Os organismos anaeróbicos predominantes
30 são *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus magnus*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, e *Bacteroides spp.* O *P. acnes* causa infecções nas articulações com trauma ou cirurgia anterior. Fatores que podem levar à infecção

anaeróbica incluem trauma penetrante, artrocentese, cirurgia recente, infecção contígua, diabetes e virulência.

Infecções nas articulações resultantes de mordidas humanas são causadas pelo organismo gram-negativo *Eikenella* 5 *corrodens*, *streptococcus* do grupo B ou anaeróbios anaeróbios orais (por exemplo, *Fusobacterium* spp., peptostreptococos e *Bacteróides* spp.). As mordidas de animais podem originar infecções de articulação geralmente causadas por *S. aureus* ou organismos da flora oral comuns 10 aos animais. A *Pasteurella multocida* causa metade das infecções resultantes de mordidas de cães ou gatos. As mordidas de cães e gatos também causam infecções com *Pseudomonas* spp., *Moraxella* spp. e *Haemophilus* spp. As mordidas de rato causam infecções com *Streptobacillus* 15 *moniliformis* ou *Spirillum minus*.

As infecções nas articulações em pacientes infectados com HIV geralmente são causadas por *S. aureus*, 20 *streptococcus* e *Salmonella*. Os pacientes infectados com HIV podem ter síndrome de Reiter, artrite reativa e artrite e artralguas relacionadas ao HIV.

Um subconjunto de artrite infecciosa crônica é causado pelas microbactérias como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium marinum* e *Mycobacterium kansasii*.

Tratamento de osteomielite

25 A invenção fornece métodos, composições e kits para tratamento de osteomielite (por exemplo osteomielite aguda ou osteomielite crônica). A osteomielite pode ser tratada administrando-se ao paciente uma rifamicina de qualquer uma das fórmulas (I)-(V) (por exemplo, um composto listado em 30 uma das Tabelas 1-4), isoladamente ou em combinação com uma ou mais terapias adicionais (por exemplo, um segundo antibiótico). Quando administrada para tratar osteomielite, a dosagem da rifamicina é normalmente de 0,001 a 1000 mg/dia. O composto pode ser ministrado diariamente (por

exemplo, uma dose única de 2,5 a 25 mg/dia) ou com menõs frequência (por exemplo, uma dose única de 5, 12,5 ou 25 mg/semana). O tratamento pode ser de um dia a seis meses, nove meses, um ano ou mais. Em uma representação, a
5 rifamicina é administrada a uma dose inicial de 2,5 a 100 mg de um a sete dias consecutivos, seguido por uma dose de manutenção de 0,005 a 10 mg uma vez de um a sete dias por um mês, um ano ou mesmo durante toda a vida do paciente.

A osteomielite hematógena é uma infecção causada por
10 semeadura bacteriana proveniente do sangue. A osteomielite hematógena aguda é caracterizada por uma infecção aguda do osso provocada pela semeadura da bactéria no osso proveniente de uma origem remota. A osteomielite hematógena ocorre principalmente em crianças. O sítio mais comum é a
15 metáfise de crescimento rápido e altamente vascular de ossos crescentes. A redução aparente ou o depósito de fluxo sangue à medida que os vasos criam ângulos agudos na metáfise distal predispõe os vasos à trombose e o próprio osso à necrose localizada e semeadura bacteriana. Essas
20 alterações na estrutura óssea podem ser vistas nas imagens de raio x. A osteomielite hematógena, apesar de seu nome, pode ter um desenvolvimento clínico, lento e ataque insidioso.

A osteomielite de inoculação direta ou contígua é
25 causada por contato direto do tecido e da bactéria durante ferimento ou cirurgia. A osteomielite de inoculação direta (foco contíguo) é uma infecção no osso derivada da inoculação de organismos de ferimento direto, disseminação de um foco de infecção contígua ou sepsia após um
30 procedimento cirúrgico. As manifestações clínicas de osteomielite de inoculação direta são mais localizadas do que as de osteomielite hematógena e tendem a envolver vários organismos/patogenias.

Categorias adicionais incluem osteomielite crônica e osteomielite secundária a doença vascular periférica. A osteomielite crônica persiste ou ocorre novamente, independentemente de sua causa inicial e/ou mecanismo e
5 apesar da intervenção agressiva. Embora relacionada como uma etiologia, a doença vascular periférica é realmente um fator predisponente, em vez de uma causa verdadeira de infecção.

Os sintomas de osteomielite incluem com frequência
10 febre alta, fadiga, irritabilidade e mal-estar. Muitas vezes o movimento pode ser restrito a um membro ou articulação infectada. O edema local, a eritema e a alta sensibilidade à dor geralmente acompanham a infecção, e o calor pode estar presente em torno da área afetada. A
15 drenagem do trato da cavidade também pode estar presente em estágios posteriores da infecção. A osteomielite hematógena geralmente se apresenta com uma progressão insidiosa lenta de sintomas, enquanto a osteomielite crônica pode incluir uma úlcera sem cura, drenagem do trato de cavidade, fadiga
20 crônica e mal-estar. A osteomielite geralmente se apresenta com sinais e sintomas proeminentes em uma área mais localizada.

Várias patogenias bacterianas são normalmente conhecidas por causar osteomielite aguda e direta. Por
25 exemplo, a osteomielite hematógena em recém-nascidos (com menos de 4 meses) é frequentemente causada por *S. aureus*, *Enterobacter* spp., e *Streptococcus* do grupo A e do grupo B. Em crianças entre 4 meses e 4 anos, a osteomielite hematógena aguda é normalmente causada por *S. aureus*,
30 *Streptococcus* do grupo A spp, *Haemophilus influenzae* e *Enterobacters* spp. Em crianças e adolescentes de 4 anos à idade adulta, a osteomielite hematógena aguda é normalmente causada por *S. aureus* (80%), *Streptococcus* do grupo A spp., *Haemophilus influenzae* e *Enterobacters* spp. Em adultos, a

osteomielite hemat6gena aguda 6 normalmente causada pela *S. aureus* e, ocasionalmente, por *Enterobacter* ou *Streptococcus*.

5 A osteomielite direta 6 normalmente causada por *S. Aureus*, *Enterobacters* spp e *Pseudomonas* spp. Muitas vezes, a osteomielite direta 6 causada por uma um ferimento de perfura77o atrav6s de um t6nis. Nesses casos, a osteomielite direta 6 normalmente causada pelas esp6cie *S. aureus* e *Pseudomonas* spp.

10 Para pacientes com osteomielite em raz7o de trauma, os agentes infecciosos geralmente incluem *S. aureus*, *coliform facilli* e *Pseudomonas aruginosa*.

"Osteomielite" inclui osteomielite hemat6gena, osteomielite de inocula77o direta ou cont6gua, osteomielite
15 cr7nica e osteomielite secund7ria para doen7a vascular perif6rica. A osteomielite pode ser o resultado de infec77es causadas por qualquer uma das patogenias descritas acima, mas tamb6m inclui outras patogenias com a capacidade de infectar o osso, a medula 6ssea, a
20 articula77o ou os tecidos ao redor.

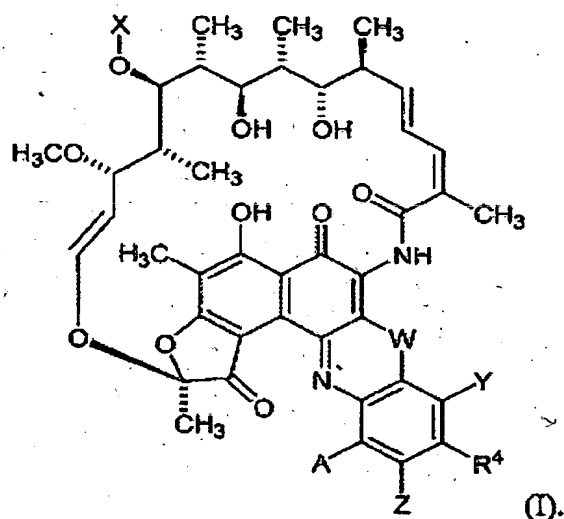
Administra77o profil7tica

Caso seja desejado, uma rifamicina de qualquer uma das f6rmulas (I)-(V) pode ser administrada isoladamente ou em conjunto com um segundo antibi6tico para reduzir a
25 probabilidade de uma infec77o durante a coloca77o de uma pr6tese ou outro implante m6dico ou durante inje77o em uma articula77o. Em um exemplo, uma rifamicina pode ser administrada sistemicamente antes de, simultaneamente com ou ap6s a inje77o de um hialuronano (por exemplo,
30 SynviscTM) para reduzir a probabilidade da infec77o. Como alternativa, a rifamicina e o hialuronano podem ser injetados na articula77o do joelho.

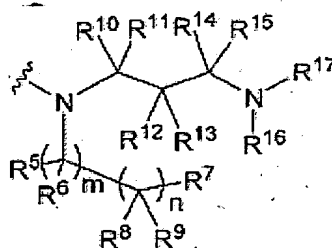
Rifamicinas

As rifamicinas adequadas para uso nos métodos, nas composições e nos kits da invenção são descritas pelas fórmulas (I)-(V) a seguir. Os métodos de fabricação desses compostos estão descritos nas publicações de patente norte-americana n°s 2005-0043298, 2005-0137189 e 2005-0197333, requerimento provisório de patente norte-americana No. 60/638.641 e requerimento provisório de patente norte-americana preenchido em 14 de dezembro de 2005, intitulado "RIFAMYCIN ANALOGS AND USES THEREOF" e depositado com o número de protocolo 50150/083002, todos incluídos aqui para referência.

Rifamicinas da fórmula (I)



Na fórmula (I), A é H, OH, O-(C₁-C₆ alquil) ou O-(C₁-C₄ alcaril); W é O, S ou NR¹, em que R¹ é H ou C₁-C₆ alquil; X é H ou COR², em que R² é C₁-C₆ alquil, que pode ser substituído por 1 a 5 grupos de hidroxil ou O-(C₃-C₇ alquil), que pode ser substituído por 1 a 4 grupos de hidroxil; cada Y e Z é independentemente H, C₁-C₆ alcóxi ou Hal; e R⁴ tem a seguinte fórmula:

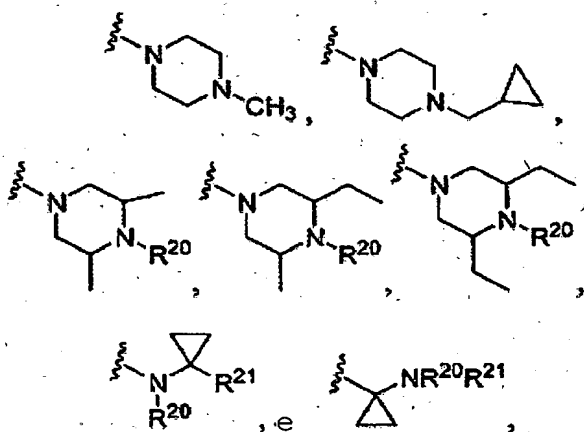


Para a fórmula que representa R^4 , quando cada m e n é 1, cada R^5 e R^6 é H, ou R^5 e R^6 juntos são =O; R^7 e R^{10} juntos formam um único elo ou uma ligação de C_1-C_3 , R^7 e R^{12} formam juntos um único elo ou uma ligação de C_1-C_2 , ou R^7 e R^{14} formam juntos um único elo ou uma ligação de C_1 ; R^8 é H, C_1-C_6 alquil ou C_1-C_4 alcaril, ou R^8 e R^{12} juntos formam um único elo, ou R^8 e R^9 juntos são =N-OR¹⁸, em que R¹⁸ é H, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_4 alcaril; R^9 é H, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_4 alcaril, ou R^9 e R^8 juntos são =N-OR¹⁸; R^{10} é H, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_4 alcaril, ou R^{10} e R^{17} juntos formam uma ligação de C_1-C_3 alquil, ou R^{10} e R^{11} juntos são =O; R^{11} é H, R^{12} é H, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_4 alcaril; cada R^{13} e R^{15} é H, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_4 alcaril; R^{14} é H, C_1-C_6 alquil, ou C_1-C_4 alcaril; R^{16} é H, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, C_6-C_{12} aril, heteroaril, C_1-C_4 alcaril, ou C_1-C_4 alqui-heteroaril, ou R^{16} e R^{12} juntos formam uma ligação de C_2-C_4 alquil, ou R^{16} e R^{10} juntos formam uma ligação de C_1-C_2 alquil; e R^{17} é H, C_1-C_6 alquil, COR¹⁹, CO₂R¹⁹, ou CONHR¹⁹, CSR¹⁹, COSR¹⁹, CSOR¹⁹, CSNHR¹⁹, SO₂R¹⁹, ou SO₂NHR¹⁹, em que R¹⁹ é C_1-C_6 alquil, C_6-C_{12} aril, C_1-C_4 alcaril, heteroaril, ou C_1-C_4 alqui-heteroaril, e em que cada ligação de alquil de 2 carbonos ou mais pode conter um O, S, ou N(R²³) não vicinal em que R²³ é H, C_1-C_6 alquil, COR²⁴, CO₂R²⁴, ou CONHR²⁴, CSR²⁴, COSR²⁴, CSOR²⁴, CSNHR²⁴, SO₂R²⁴, ou SO₂NHR²⁴, em que R²⁴ é C_1-C_6 alquil, C_6-C_{12} aril, C_1-C_4 alcaril, heteroaril, ou C_1-C_4 alqui-heteroaril.

Quando m é 0 e n é 1, R^7 e R^{10} juntos formam um único elo ou uma ligação de C_1-C_4 , R^7 e R^{12} formam juntos um único elo ou uma ligação de C_1-C_3 , ou R^7 e R^{14} juntos formam um

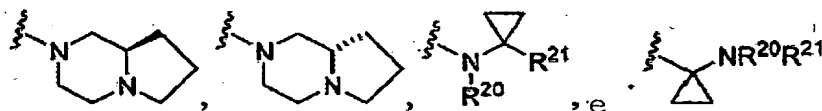
único elo ou uma ligação de C₁-C₂; cada R⁸, R⁹, e R¹¹ é H; R¹⁵ é H, C₁-C₆ alquil, ou C₁-C₄ alcaril; R¹⁰ é H; R¹² é H, C₁-C₆ alquil, ou C₁-C₄ alcaril, R¹² e R¹³ juntos formam uma ligação de -CH₂CH₂-, ou R¹² e R¹⁶ juntos formam uma ligação de C₂-C₄ alquil; R¹³ é H, C₁-C₆ alquil, C₁-C₄ alcaril; R¹⁴ é H, C₁-C₆ alquil, ou C₁-C₄ alcaril; R¹⁶ é H, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcóxi, C₆-C₁₂ aril, heteroaril, C₁-C₄ alcaril, ou C₁-C₄ alqui-heteroaril, ou R¹⁶ e R¹² juntos formam uma ligação de C₂-C₄ alquil; e R¹⁷ é H, C₁-C₆ alquil, COR¹⁹, CO₂R¹⁹, ou CONHR¹⁹, CSR¹⁹, COSR¹⁹, CSOR¹⁹, CSNHR¹⁹, SO₂R¹⁹, ou SO₂NHR¹⁹, em que R¹⁹ é C₁-C₆ alquil, C₆-C₁₂ aril, C₁-C₄ alcaril, heteroaril, ou C₁-C₄ alqui-heteroaril, e em que cada ligação de alquil de 2 carbonos ou mais pode conter um O, S, ou N(R²³) não vicinal em que R²³ é H, C₁-C₆ alquil, COR²⁴, CO₂R²⁴, ou CONHR²⁴, CSR²⁴, COSR²⁴, CSOR²⁴, CSNHR²⁴, SO₂R²⁴, ou SO₂NHR²⁴, em que R²⁴ é C₁-C₆ alquil, C₆-C₁₂ aril, C₁-C₄ alcaril, heteroaril ou C₁-C₄ alqui-heteroaril.

Como alternativa, para um composto de fórmula (I), A é OH; X é H; W, Y e Z são descritos acima; e R⁴ é selecionado dos seguintes grupos:

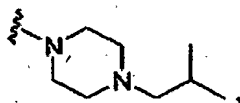


em que R²¹ é H, C₁-C₆ alquil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril, C₁-C₄ alcaril ou C₁-C₄ alqui-heteroaril, R²⁰ é H, C₁-C₆ alquil, COR¹⁹, CO₂R¹⁹, ou CONHR¹⁹, CSR¹⁹, COSR¹⁹, CSOR¹⁹, CSNHR¹⁹, SO₂R¹⁹, ou SO₂NHR¹⁹, em que R¹⁹ é C₁-C₆ alquil, C₆-C₁₂ aril, C₁-C₄ alcaril, heteroaril ou C₁-C₄ alqui-heteroaril.

Como alternativa, A é OH; X é COCH₃; W, Y, e Z são conforme descritos acima; e R⁴ é selecionado dos grupos que consistem em:

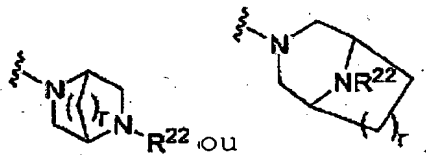


- 5 em que R²¹ é H, C₁-C₆ alquil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril, C₁-C₄ alcaril ou C₁-C₄ alqui-heteroaril, R²⁰ é H, C₁-C₆ alquil, COR¹⁹, CO₂R¹⁹, ou CONHR¹⁹, CSR¹⁹, COSR¹⁹, CSOR¹⁹, CSNHR¹⁹, SO₂R¹⁹, ou SO₂NHR¹⁹, em que R¹⁹ é C₁-C₆ alquil, C₆-C₁₂ aril, C₁-C₄ alcaril, heteroaril ou C₁-C₄ alqui-heteroaril.
- 10 Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou COCH₃; W, Y e Z são conforme descritos acima; e R⁴ é



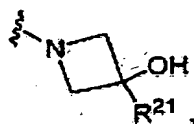
com a condição de que um ou ambos de Y e Z sejam halogênios.

- 15 Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou COCH₃; W, Y e Z são conforme descritos acima; e R⁴ é



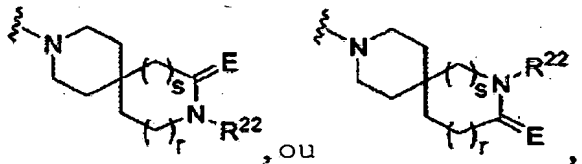
- em que R²² é H, C₁-C₆ alquil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril, C₁-C₄ alcaril, C₁-C₄ alqui-heteroaril, COR²⁴, CO₂R²⁴, CONHR²⁴, CSR²⁴, COSR²⁴, CSOR²⁴, CSNHR²⁴, SO₂R²⁴ ou SO₂NHR²⁴, em que R²⁴ é C₁-C₆ alquil, C₆-C₁₂ aril, C₁-C₄ alcaril, heteroaril ou C₁-C₄ alqui-heteroaril e r é 1-2.
- 20

Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou COCH₃; W, Y e Z são conforme descritos acima; e R⁴ é



em que R^{21} é H, C_1-C_6 alquil, C_6-C_{12} aril, heteroaril, C_1-C_4 alcaril ou C_1-C_4 alqui-heteroaril.

Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou $COCH_3$; W, Y e Z são conforme descritos acima; e R^4 é

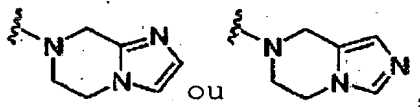


5

em que $=E$ é $=O$ ou (H,H), R^{22} é H, C_1-6 alquil, C_6-C_{12} aril, heteroaril, C_1-C_4 alcaril, C_1-C_4 alqui-heteroaril, COR^{24} , CO_2R^{24} , $CONHR^{24}$, CSR^{24} , $COSR^{24}$, $CSOR^{24}$, $CSNHR^{24}$, SO_2R^{24} , ou SO_2NHR^{24} , em que R^{24} é C_1-C_6 alquil, C_6-C_{12} aril, C_1-C_4 alcaril, heteroaril ou C_1-C_4 alqui-heteroaril, r é 1-2, e s é 0-1.

10

Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou $COCH_3$; W, Y e Z são conforme descritos acima; e R^4 é

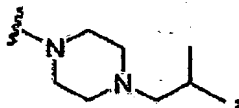


15

Em que R^{22} é H, C_1-6 alquil, COR^{24} , CO_2R^{24} , $CONHR^{24}$, CSR^{24} , $COSR^{24}$, $CSOR^{24}$, $CSNHR^{24}$, SO_2R^{24} , ou SO_2NHR^{24} , em que R^{24} é C_1-C_6 alquil, C_6-C_{12} aril, C_1-C_4 alcaril, heteroaril, ou C_1-C_4 alqui-heteroaril.

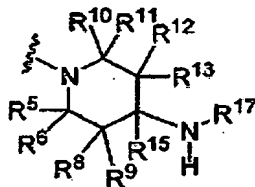
20

Em uma representação, A é H ou OH; X é H ou $COCH_3$; W, Y e Z são conforme descritos acima; e R^4 é



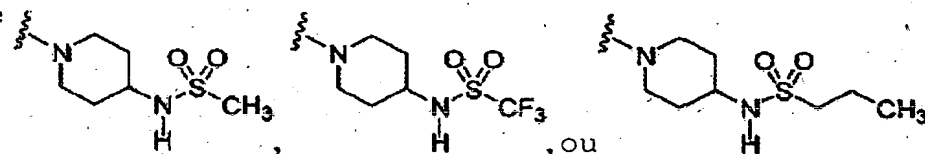
em quem um dos dois Y e Z é F.

Em outra representação, W é O; Y é H; Z é H; A é OH, X é H ou $COCH_3$, e R^4 é

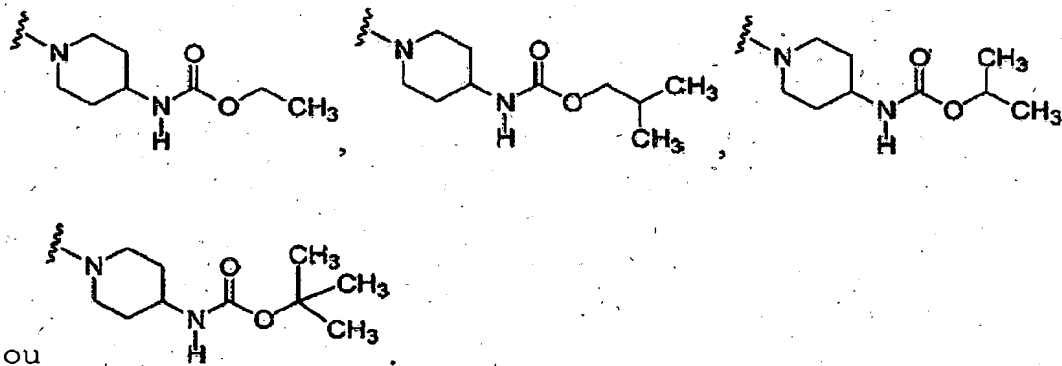


em que cada R^5 e R^6 é H, ou R^5 e R^6 juntos são =O, cada R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} e R^{15} é H, C_1 - C_6 alquil, ou C_1 - C_4 alcaril, cada R^{10} e R^{11} é H, C_1 - C_6 alquil, ou C_1 - C_4 alcaril, ou R^{10} e R^{11} juntos são =O, R^{17} é H, C_1 - C_6 alquil, COR^{19} , CO_2R^{19} , ou $CONHR^{19}$, CSR^{19} , $COSR^{19}$, $CSOR^{19}$, $CSNHR^{19}$, SO_2R^{19} , ou SO_2NHR^{19} , em que R^{19} é C_1 - C_6 alquil, C_6 - C_{12} aril, C_1 - C_4 alcaril, heteroaril, ou C_1 - C_4 alqui-heteroaril.

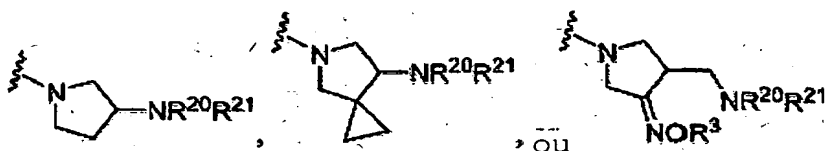
Em outra representação, W é O; Y é H; Z é H; A é H ou OH, X é H ou $COCH_3$ e R^4 é



Em outra representação, W é O; Y é H; Z é H; A é H ou OH, X é H ou $COCH_3$ e R^4 é

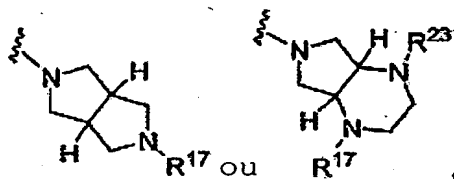


Em outra representação, W é O; Y é H; Z é H; X é H ou $COCH_3$; A é H ou OH; e R^4 é selecionado do grupo que consiste em:



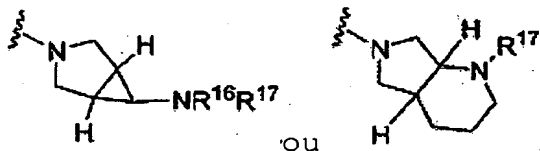
em que R^{20} e R^{21} são conforme descritos acima, ou

W é O; Y é H; Z é H; X é H ou COCH_3 , A é H ou OH; e R^4 is:



- 5 em que cada R^{17} e R^{23} é, independentemente, H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, COR^{24} , CO_2R^{24} , ou CONHR^{24} , em que R^{24} é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcaril, heteroaril ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alqui-heteroaril ou

W é O, Y é H, Z é H, X é COCH_3 , A é OH e R^4 é selecionado do grupo que consiste em



10

em que R^{16} e R^{17} são conforme descritos acima.

As formas desejáveis de rifamicinas de fórmula (I) incluem

- 4'-fluoro-5'-(4-isobutil-1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 4'-fluoro-5'-(1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 4'-fluoro-5'-(3-metil-1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 4'-metoxi-6'-fluoro-5'-(3-metil-1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 4',6'-difluoro-5'-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]benzoxazinorifamicina, 4'-fluoro-6'-metoxi-5'-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]benzoxazinorifamicina, 4'-fluoro-5'-[6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il] benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-4'-fluoro-5'-(4-isobutil-1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-4'-fluoro-5'-(1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-4'-fluoro-5'-(3-metil-1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-4'-metoxi-6'-fluoro-5'-(3-metil-1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-4',6'-

difluoro-5'-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-
 piperazinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-4'-fluoro-
 6'-metoxi-5'-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-
 6-il]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-4'-fluoro-5'-[6-
 5 amino-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]benzoxazinorifamicina,
 25-O-deacetil-25-(2",3"-diidroxipropilcarbonoxi)-5'-(4-
 isobutil-1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-
 deacetil-25-(2",3"-diidroxipropilcarbonoxi)-4'-fluoro-5'-
 (4-isobutil-1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-
 10 deacetil-25-(2",3"-diidroxipropilcarbonoxi)-4'-fluoro-5'-
 (1-piperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-25-
 (2",3"-diidroxipropilcarbonoxi)-4'-fluoro-5'-(3-metil-1-
 piperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-25-(2",3"-
 diidroxipropilcarbonoxi)-4'-metoxi-6'-fluoro-5'-(3-metil-1-
 15 piperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-25-(2",3"-
 diidroxipropilcarbonoxi)-4',6'-difluoro-5'-[(3R,5S)-3,5-
 dimetil-1-piperazinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-
 25-(2",3"-diidroxipropilcarbonoxi)-4'-fluoro-6'-metoxi-5'-
 [(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-
 20 il]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-25-(2",3"-
 diidroxipropilcarbonoxi)-4'-fluoro-5'-[6-amino-3-azabicciclo
 [3.1.0]hex-3-il]benzoxazinorifamicina, 4'-fluoro-5'-(4-
 isobutil-1-piperazinil)benzthiazinorifamicina, 4'-fluoro-5'-
 (1-piperazinil)benzthiazinorifamicina, 4'-fluoro-5'-(3-
 25 metil-1-piperazinil)benzthiazinorifamicina, 4'-metoxi-6'-
 fluoro-5'-(3-metil-1-
 piperazinil)benzthiazinorifamicina, 4',6'-difluoro-5'-
 [(3R,5S)-3,5-dimetil-1-
 piperazinil]benzthiazinorifamicina, 4'-fluoro-6'-metoxi-5'-
 30 [(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-
 il]benzthiazinorifamicina, 4'-fluoro-5'-[6-amino-3-
 azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]benzthiazinorifamicina, 25-O-
 deacetil-4'-fluoro-5'-(4-isobutil-1-
 piperazinil)benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-4'-

- fluoro-5'-(1-piperazinil)benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-4'-fluoro-5'-(3-metil-1-piperazinil)benzthiazmorifamicina, 25-O-deacetil-4'-metoxi-6'-fluoro-5'-(3-metil-1-piperazinil)benzthiazinorifamicina,
- 5 25-O-deacetil-4',6'-difluoro-5'-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-4'-fluoro-6'-metoxi-5'-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-4'-fluoro-5'-[6-amino-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-
- 10 il]benzthiazmorifamicina, 3'-hidroxi-5'-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazinil)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-((3R,5S)-3,5-dietilpiperazinil)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-((3R,5S)-3-etil-5-metilpiperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-
- 15 hidroxi-5'-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-((3R,5S)-3-etil-5-metilpiperazinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-((3R,5S)-3,5-
- 20 dietilpiperazinil)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-((4aR,7aR)octahidro-1H-pirrolil[3,4-b]piridina)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-((4aS,7aS)octahidro-1H-pirrolil[3,4-b]piridinae)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-((8aR)-
- 25 octahidropirrolil[1,2-a]pirazina)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-((8aR)-octahidropirrolil[1,2-a]pirazina)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-((8aS)-octahidropirrolil[1,2-a]pirazina)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-((8aS)-octahidropirrolil[1,2-
- 30 a]pirazina)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-(4-metilpiperazinil)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-(etil piperidinil-4-ilcarbamate)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-(etil piperidinil-4-ilcarbamate)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-((32)-4-

- (aminometil)pirrolidinil-3-one O-metiloxime)
- benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-(5-azaspiro[2.4]heptan-7-amino-5-il) benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-(5-aminopirrolidinil) benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-(4-etilcarbamil-1-piperidinil)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[6-(2-trimetilsilil)etilcarbamil-(1R,5S)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-(4-etilcarbamil-1-piperidinil)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[6-amino-
- 10 (1R,5S)-3-azabicciclo [3.1.0]hex-3-il]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrollo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-(1-piperidinil-4-(N-fenil)propanamide)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-
- 15 hidroxi-5'-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrollo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-(1-piperidinil-4-(N-fenil)propanamide)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-(4-morfolinil-1-piperidinil)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-
- 20 5'-(3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-(4-morfolinil-1-piperidinil)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrollo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-(4-(2-
- 25 metilpropil)carbamil-1-piperidinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-(4-(2-metilpropil)carbamil-1-piperidinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrollo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-(3,8-
- 30 diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-(4-N,N-dimetilamino-1-piperidinil)benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-(4-N,N-dimetilamino-1-piperidinil)benzoxazinorifamicina, 5'-(4-etilcarbamil-1-

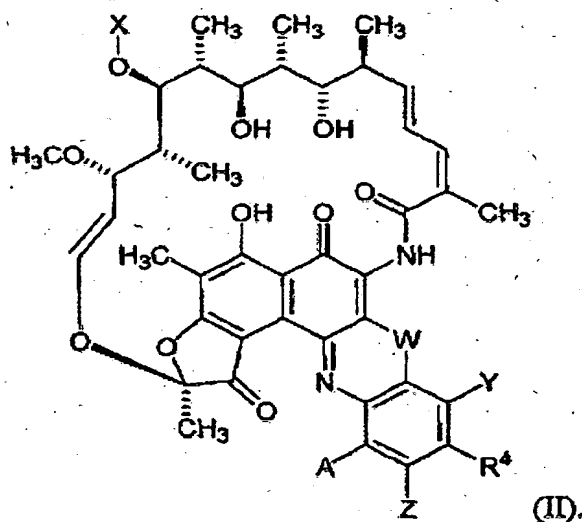
piperidinil)-N'-metilbenzodiazinorifamicina, 25-O-deacetil-
 3'-hidroxi-5'-[6-amino-(1R,5S)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-
 il]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[6-etilcarbamil-
 (1R,5S)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-
 5 il]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[4-
 isopropilcarbamil-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-
 hidroxi-5'-[4-trifluorometilsulfonil-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[4-
 butanamide-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-
 10 5'-[4-metilsulfonil-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina,
 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-[4-propiluril-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-
 hidroxi-5'-[4-metilsulfonil-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[4-
 15 propiluril-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-
 deacetil-3'-hidroxi-5'-[4-isopropilcarbamil-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-
 hidroxi-5'-[4-metilcarbamil-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-5'-[4-
 20 etilcarbamil-1-piperidinil)-N'-metilbenzodiazinorifamicina,
 3'-hidroxi-5'-[4-metilcarbamil-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[4-amino-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[4-
 etiluril-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-
 25 [4-propilsulfonil-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-
 deacetil-3'-hidroxi-5'-[4-butanamide-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-
 5'-[4-etiluril-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-
 deacetil-3'-hidroxi-5'-[4-trifluorometilsulfonil-1-
 30 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-
 hidroxi-5'-[4-amino-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-
 hidroxi-5'-[1-etilcarbamil-(4aR,7aR)-octahidro-6H-
 pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 3'-
 hidroxi-5'-[1-etilcarbamil-(4aS,7aS)-octahidro-6H-

pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina,3'-
 hidroxí-5'-[4-metoxietilcarbamil-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-
 hidroxí-5'-[1-etilcarbamil-(4aR,7aR)-octahidro-6H-
 5 pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 25-O-
 deacetil-3'-hidroxí-5'-[1-etilcarbamil-(4aS,7aS)-octahidro-
 6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 25-O-
 deacetil-3'-hidroxí-5'-[4-acetamida-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina,3'-hidroxí-5'-[4-acetil-
 10 1-piperidinil]benzoxazinorifamicina,3'-hidroxí-5'-[4-S-
 metiltiocarbamil-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-
 deacetil-3'-hidroxí-5'-[1-acetil-(4aR,7aR)-octahidro-6H-
 pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 25-O-
 deacetil-3'-hidroxí-5'-[1-acetil-(4aS,7aS)-octahidro-6H-
 15 pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina,3'-
 hidroxí-5'-[1-acetil-(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-
 b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina,3'-hidroxí-5'-[1-
 acetil-(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-
 il]benzoxazinorifamicina,3'-hidroxí-5'-[4-(2,2-
 20 dimetiletil)carbamil-1-piperidinil
 benzoxazinorifamicina,3'-hidroxí-5'-[4-(4-(5'-
 metiltiocarbamil)-1-piperidinilcarbonil)minó-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina,3'-hidroxí-5'-[4-(4-
 metilpiperazinilcarbonil)amino-1-
 25 piperidinil]benzoxazinorifamicina,3'-hidroxí-5'-[4-
 etilcarbamil metil-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina,25-
 O-deacetil-3'-hidroxí-5'-[4-(2,2-dimetiletil)carbamil-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina,3'-hidroxí-5'-[6-N,N-
 dimetilamino-(1R,5S)-azabíciclo[3.1.0]hex-3-
 30 il]benzoxazinorifamicina,3'-hidroxí-5'-[6-N,N-dimetilamino-
 (1R,5S)-3-azabíciclo[3.1.0]hex-3-
 il]benzoxazinorifamicina,3'-hidroxí-5'-[4-acetilaminometil-
 1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-
 hidroxí-5'-[4-acetilaminometil-1-

- piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[4-fenil-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[1-metil-(4aS, 7a5)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[1-metil-(4aR, 7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-[1-metil-(4a5, 7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-[1-metil-(4aR, 7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-il]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-[4-etilcarbamilmetil-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-[4-fenil-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-[4-metoxietilcarbamil-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 5'-[(3R, 5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]benzthiazinorifamicina, 5'-[(3S, 5R)-3,5-dimetil-1-piperazinil]benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-5'-[(3R, 5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-5'-[(3S, 5R)-3,5-dimetil-1-piperazinil]benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-[4-propilsulfonil-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 5'-[(2S, 5R)-4-(ciclopropilmetil)-2,5-dimetilpiperazinil]benzthiazinorifamicina, 5'-[(2R, 5S)-4-(ciclopropilmetil)-2,5-dimetilpiperazinil]benzthiazinorifamicina, 5'-[4-N,N-dimetilamino-1-piperidinil]benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-5'-[(2S, 5R)-4-(ciclopropilmetil)-2,5-dimetilpiperazinil]benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-5'-[(2R, 5S)-4-(ciclopropilmetil)-2,5-dimetilpiperazinil]benzthiazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[4-

metil-4-N,N-dimetilamino-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[4-metil-4-
 acetilamino-1-piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-
 deacetil-3'-hidroxi-5'-[4-metil-4-N,N-dimetilamino-1-
 5 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 25-O-deacetil-3'-
 hidroxi-5'-[4-metil-4-acetilamino-1-
 piperidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-hidroxi-5'-[(3R)-N,N-
 dimetilamino-1-pirrolidinil]benzoxazinorifamicina, 3'-
 hidroxi-5'-[(3S)-N,N-dimetilamino-1-
 10 pirrolidinil]benzoxazinorifamicina, 5'-
 [(8aS)octahidropirrolo [1,2-a]pirazin-2-
 il]benzthiazinorifamicina, 5'-[(8aR)octahidropirrolo[1,2-
 a]pirazin-2-il]benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-5'-
 [(8aS)octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-
 15 il]benzthiazinorifamicina, 25-O-deacetil-5'-
 [(8aR)octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-
 il]benzthiazinorifamicina, or 25-O-deacetil-3'-hidroxi-5'-
 [3-hidroxi-1-azetidilil]benzoxazinorifamicina.

Rifamicinas da fórmula (II)



20

Na fórmula (II), A é H, OH, O-(C₁-C₆ alquil), O-(C₁-C₄ alcaril), O-(C₆-C₁₂ aril), O-(C₁-C₉ heteroaril) ou O-(C₁-C₄ alqui-heteroaril). Preferencialmente A é H, OH, O-(C₁-C₆ alquil) ou O-(C₁-C₄ alcaril).

W é O, S, ou NR^1 , em que R^1 é H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcaril ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alqui-heteroaril. Preferencialmente, R^1 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil.

5 X é H ou COR, em que R é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, que pode ser substituído por grupos de OH 1 a 5, ou $\text{O-(C}_3\text{-C}_7\text{ alquil)}$, que pode ser substituído por grupos de OH 1 a 4, com cada átomo de carbono do grupo de alquil ligado a mais de um oxigênio. R também pode representar $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcaril, $\text{C}_1\text{-C}_9$ heteroaril ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alqui-heteroaril.

10 R^4 é OR^5 , SR^5 ou NR^5R^6 , em que R^5 e R^7 , que é um substituinte em Z, conforme descrito abaixo, juntos representam um elo ou formam uma ligação de $\text{C}_1\text{-C}_4$ substituído ou não-substituído (ou seja, os substituintes de R^4 e Z formam um anel) e R^6 é H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcaril, COR⁹, CO₂R⁹, CONHR⁹, CSR⁹, COSR⁹, CSOR⁹, CSNHR⁹, SO₂R⁹ ou SO₂NHR⁹, em que R^9 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcaril, heteroaril ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alqui-heteroaril. R^6 também pode representar $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, $\text{C}_1\text{-C}_9$ heteroaril ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alqui-heteroaril.

20 Y é H, Hal ou OR^3 , em que R^3 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcaril, $\text{C}_1\text{-C}_9$ heteroaril ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alqui-heteroaril. Preferencialmente, R^3 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcaril.

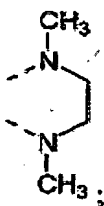
25 Z é $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_n\text{NR}^7\text{R}^8$, em que n é 0 ou 1, R^8 is H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcaril, COR¹⁰, CO₂R¹⁰, CONHR¹⁰, CSR¹⁰, COSR¹⁰, CSOR¹⁰, CSNHR¹⁰, SO₂R¹⁰ ou SO₂NHR¹⁰, em que R^{10} é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcaril, heteroaril ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alqui-heteroaril. R^8 também pode representar $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, $\text{C}_1\text{-C}_9$ heteroaril ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alqui-heteroaril, ou R^8 não existe e um elo duplo é formado entre N e uma ligação de $\text{R}^5\text{-R}^7$ C_1 carbono. Cada R^{11} e R^{12} é, independentemente, H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcaril ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alqui-heteroaril, ou R^{12} não existe e um elo duplo é formado entre N e o carbono que possui R^{11} .

Como alternativa, para um composto de fórmula (II), cada A, W, X é, respectivamente, conforme definido acima; Z é H, Hal ou OR^3 , em que R^3 é como definido anteriormente; R^4 é OR^5 , SR^5 ou NR^5R^6 , em que R^6 é como anteriormente definido e R^5 , juntamente com R^7 , que é um substituinte em Y, conforme seguido abaixo, representam um elo ou formam uma ligação de C_1-C_4 substituído ou não-substituído (ou seja, R^4 e os substituintes de Y formam um anel); e Y é $(CR^{11}R^{12})_nNR^7R^8$, em que cada n e R^8 é conforme definido.

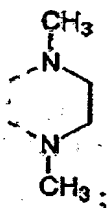
Em uma representação, W é O, S ou NR^1 , em que R^1 é H ou C_1-C_6 alquil. Em outra representação, X pode ser H ou COR^2 , em que R^2 é C_1-C_6 alquil, que pode ser substituído por grupos de OH 1 a 5, ou O- $(C_3-C_7$ alquil), que pode ser substituído por grupos de OH 1 a 4, com cada átomo de carbono do grupo de alquil ligado a mais de um oxigênio. Ainda em outra representação, A é OH.

Os compostos desejáveis incluem os seguintes compostos de fórmula (II):

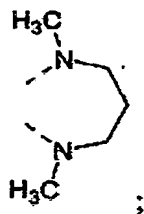
(a) o composto em que A é OH, X é $COCH_3$, W é O, Z é H e, juntos, Y e R^4 são:



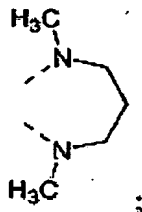
(b) o composto em que A é OH, X é H, W é O, Z é H e, juntos, Y e R^4 são:



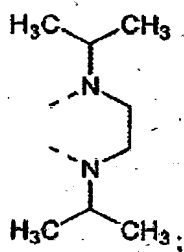
(c) o composto em que A é OH, X é $COCH_3$, W é O, Z é H e, juntos, Y e R^4 são:



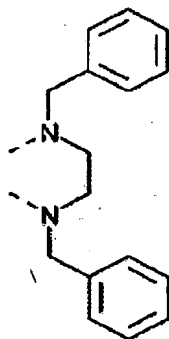
(d) o composto em que A é OH, X é H, W é O, Z é H e, juntos, Y e R⁴ são:

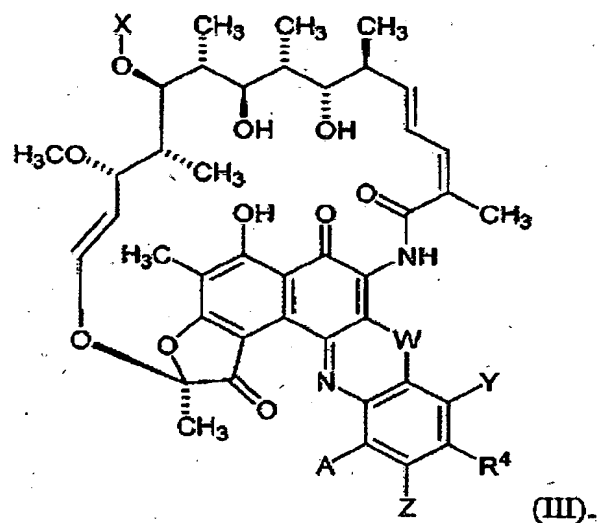


5 (e) o composto em que A é OH, X é COCH₃, W é O, Z é H e, juntos, Y e R⁴ são:

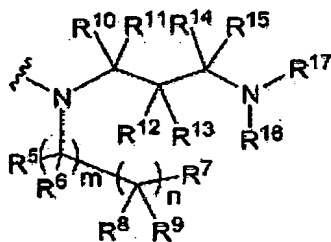


e (f) o composto em que A é OH, X é COCH₃, W é O, Z é H e, juntos, Y e R⁴ são:





Na fórmula (III), A é H, OH, O-(C₁₋₆ alquil), O-(C₁₋₄ alcaril), O-(C₆₋₁₂ aril), O-(C₁₋₉ heteroaril), ou O-(C₁₋₄ alqui-heteroaril); W é O, S, ou NR¹, em que R¹ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; X é H ou COR², em que R² é C₁₋₆ alquil, que pode ser substituído por grupos de OH 1-5, O-(C₃₋₇ alquil), que pode ser substituído por grupos de OH 1-4, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₉ heteroaril, ou C₁₋₄ alqui-heteroaril, em que cada carbono de alquil é ligado a não mais do que um átomo de oxigênio; Y é H, Hal ou OR^{Y3}, em que R^{Y3} é C₁₋₆ alquil, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₉ heteroaril, ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; Z is H, Hal, ou OR^{Z3}, em que R^{Z3} é C₁₋₆ alquil, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₉ heteroaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; e R⁴ tem a fórmula:

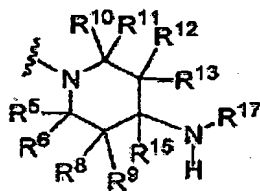


em que cada m e n é 1 no substituinte R⁴: cada R⁵ e R⁶ é H, ou R⁵ e R⁶ juntos são =O; R⁷ e R¹⁰ juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₃, que contém opcionalmente um O, S ou N(R^{Z3}) não vicinal, R⁷ e R¹² juntos formam um único elo

ou uma ligação de C_{1-2} , que contém opcionalmente um O, S ou $N(R^{23})$ não vicinal, R^7 e R^{14} juntos formam um único elo ou uma ligação de C_1 , ou R^7 e R^{16} juntos formam um único elo ou uma ligação de C_1 , em que R^{23} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{24b} , CO_2R^{24a} , $CONR^{24a}R^{24b}$, CSR^{24b} , $COSR^{24a}$, $CSOR^{24a}$, $CSNR^{24a}R^{24b}$, SO_2R^{24a} ou $SO_2NR^{24a}R^{24b}$, em que R^{24a} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{24b} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^{24a} e R^{24} juntos formam uma ligação de C_{2-6} , opcionalmente contendo um O não vicinal; R^8 é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, R^8 e R^9 juntos são $=O$ ou $=N-OR^{18}$, em que R^{18} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^8 e R^{12} juntos formam um único elo; R^9 é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R e R junto são $=O$ ou $=N-OR^{18}$, em que R^{18} é como definido anteriormente; R^{10} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{10} e R^7 juntos formam um anel conforme definido anteriormente, R^{10} e R^{11} juntos são $=O$, R^{10} e R^{16} juntos formam uma ligação de C_{1-2} , que contém opcionalmente um O, S ou $N(R^{23})$ não vicinal, ou R^{10} e R^{17} juntos formam uma ligação de C_{1-3} , que contém opcionalmente um O, S, ou $N(R^{23})$ não vicinal, em que R^{23} é previamente definido; R^{11} é H; R^{12} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{12} e R^{16} juntos formam uma ligação de C_{2-4} alquil, que contém opcionalmente um O, S ou $N(R^{23})$ não vicinal, ou R^{12} e R^7 ou R^{12} e R^8 juntos formam um anel como definido anteriormente; R^{13} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril; R^{14} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^{14} e R^7 juntos formam um anel conforme definido anteriormente; R^{15} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril; R^{16} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^{16} e R^7 , R^{16} e R^{10} , ou R^{16} e R^{12} juntos formam anéis conforme

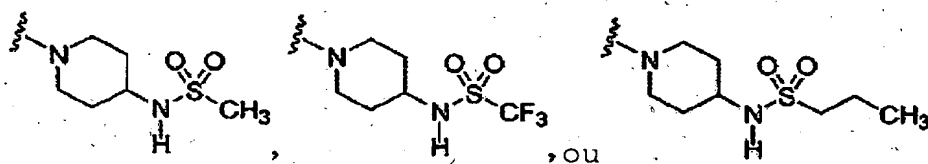
definido anteriormente; e R^{17} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{19} , CO_2R^{19} , $CONHR^{19}$, CSR^{19} , $COSR^{19}$, $CSOR^{19}$, $CSNHR^{19}$, SO_2R^{19} , ou SO_2NHR^{19} , em que R^{19} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^{17} e R^{10} juntos formam um anel conforme definido anteriormente.

Em uma representação, W é O; Y é H; Z é H; A é H ou OH, X é H ou $COCH_3$ e R^4 é:

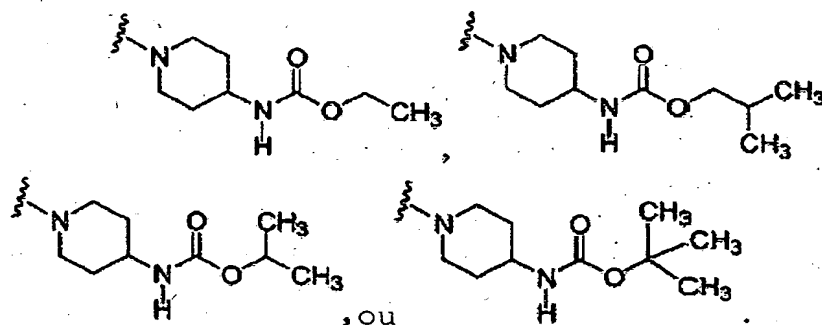


10 cada um de R^5 e R^6 é H ou R^5 e R^6 juntos são $=O$, cada um de R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} e R^{15} é H, C_{1-6} alquil, ou C_{1-4} alcaril, cada um de R^{10} e R^{11} é H, C_{1-6} alquil ou C_{1-4} alcaril ou R^{10} e R^{11} juntos são $=O$, R^{17} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{19} , CO_2R^{19} , $CONHR^{19}$, CSR^{19} , $COSR^{19}$, $CSOR^{19}$, $CSNHR^{19}$, SO_2R^{19} ou SO_2NHR^{19} , em que R^{19} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril.

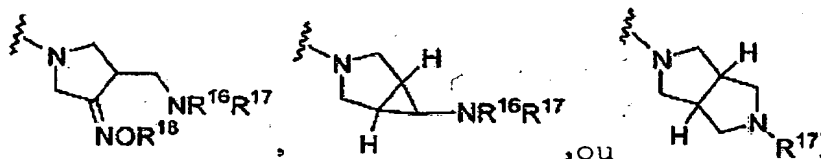
Em outra representação, W é O; Y é H; Z é H; A é H ou OH, X é H ou $COCH_3$ e R^4 é:



20 Em outra representação, W é O; Y é H; Z é H; A é H ou OH, X é H ou $COCH_3$ e R^4 é:



Ainda em outra representação, W é O; Y é H; Z é H; X é H ou COCH₃, A é H ou O; e R⁴ é:

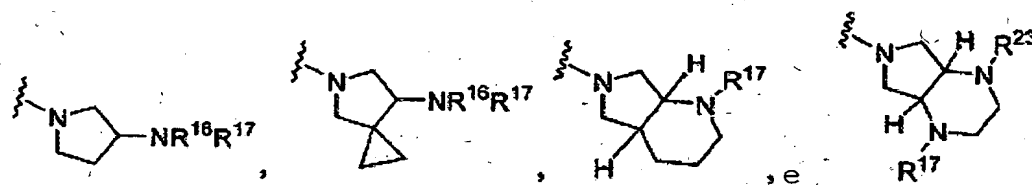


em que R¹⁶ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₉ heteroaril, C₁₋₄ alcaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; R¹⁷ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₄ alqui-heteroaril, COR¹⁹, CO₂R¹⁹, CONHR¹⁹, CSR¹⁹, COSR¹⁹, CSOR¹⁹, CSNHR¹⁹, SO₂R¹⁹ ou SO₂NHR¹⁹, em que R¹⁹ é C₁₋₆ alquil, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₉ heteroaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; e R¹⁸ is H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril, ou C₁₋₄.

Como alternativa, para um composto de fórmula (III), quando m é O e n é 1 na fórmula que representa R⁴: R⁷ e R¹⁰ juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₄, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, R⁷ e R¹² juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₃, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, ou R⁷ e R¹⁴ juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₂, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, em que R²³ é como definido anteriormente; cada um de R⁸ e R⁹ é H; R¹⁰ é H ou R¹⁰ e R⁷ juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₄, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, em que R²³ é como definido anteriormente; R¹¹ é H; R¹² é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₄ alqui-heteroaril, R¹² e R⁷ juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₃, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, R¹² e R¹³ juntos formam uma ligação de -CH₂CH₂-, ou R¹² e R¹⁶ juntos formam uma ligação de C₂₋₄ alquil, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, em que R²³ é como definido anteriormente; R¹³ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₄ alqui-heteroaril ou R¹³ e R¹² juntos formam uma ligação de -CH₂CH₂-; R¹⁴ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₄

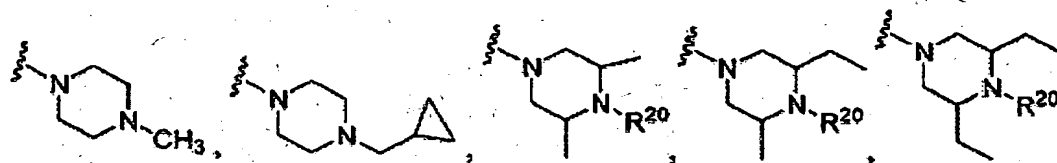
alqui-heteroaril ou R^{14} e R^7 juntos formam um único elo ou uma ligação de C_{1-2} , que contém opcionalmente um O, S ou $N(R^{23})$ não vicinal, em que R^{23} é como definido anteriormente; R^{15} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril; R^{16} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril ou R^{16} e R^{12} juntos formam um único elo ou uma ligação de C_{2-4} alquil, que contém opcionalmente um O, S ou $N(R^{23})$ não vicinal, em que R^{23} é como definido anteriormente; e R^{17} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{19} , CO_2R^{19} , $CONHR^{19}$, CSR^{19} , $COSR^{19}$, $CSOR^{19}$, $CSNHR^{19}$, SO_2R^{19} ou SO_2NHR^{19} , em que R^{19} é como definido anteriormente e onde cada ligação de alquil de 2 carbonos ou mais podem conter um O, S ou $N(R^{23})$ não vicinal em que R^{23} é como definido anteriormente.

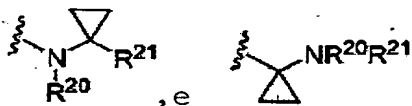
Em uma representação, W é O; Y é H; Z é H; X é H ou $COCH_3$; A é H ou OH; e R^4 é selecionado do grupo que consiste em:



em que R^{16} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril e cada R^{17} e R^{23} é conforme definido anteriormente.

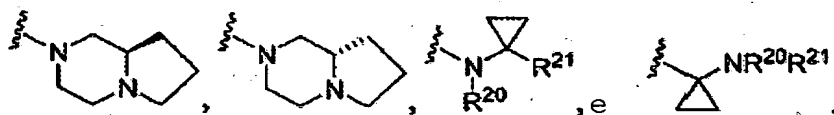
Como alternativa, para um composto de fórmula (III), A é OH; X é H; W, Y e Z são descritos acima; e R^4 é selecionado do grupo que consiste em:





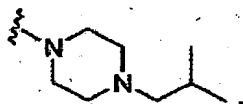
em que R^{21} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{20} é H, C_{1-6} alquil, COR^{19} , CO_2R^{19} , $CONHR^{19}$, CSR^{19} , $COSR^{19}$, $CSOR^{19}$, $CSNHR^{19}$, SO_2R^{19} ou SO_2NHR^{19} , em que R^{19} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril.

Como alternativa, A é OH; X é $COCH_3$; W, Y, e Z são conforme definidos acima; e R^4 é selecionado dos grupos que consistem em:



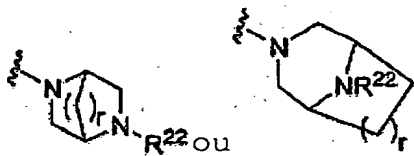
em que R^{21} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{20} é H, C_{1-6} alquil, COR^{19} , CO_2R^{19} , $CONHR^{19}$, CSR^{19} , $COSR^{19}$, $CSOR^{19}$, $CSNHR^{19}$, SO_2R^{19} ou SO_2NHR^{19} , em que R^{19} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril.

Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou $COCH_3$; W, Y e Z são conforme definidos acima; e R^4 é:



com a condição de que um ou ambos de Y e Z sejam halogênios. Em uma representação, um ou ambos de Y e Z é F.

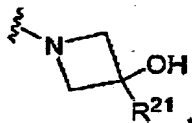
Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou $COCH_3$; W, Y e Z são conforme definidos acima; e R^4 é:



em que R^{22} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{24} , CO_2R^{24} , $CONHR^{24}$, CSR^{24} ,

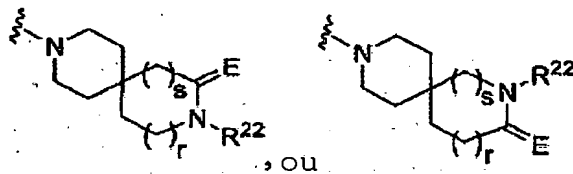
COSR^{24} , CSOR^{24} , CSNHR^{24} , SO_2R^{24} , ou $\text{SO}_2\text{NHR}^{24}$, em que R^{24} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril e r é 1-2.

Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou COCH_3 ; W, Y e Z são conforme definidos acima; e R^4 é:



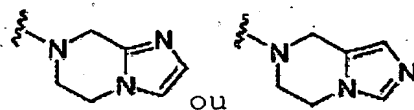
em que R^{21} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{2-9} heterociclil, C_{1-4} alcaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril.

Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou COCH_3 ; W, Y e Z são conforme definidos acima; e R^4 é:

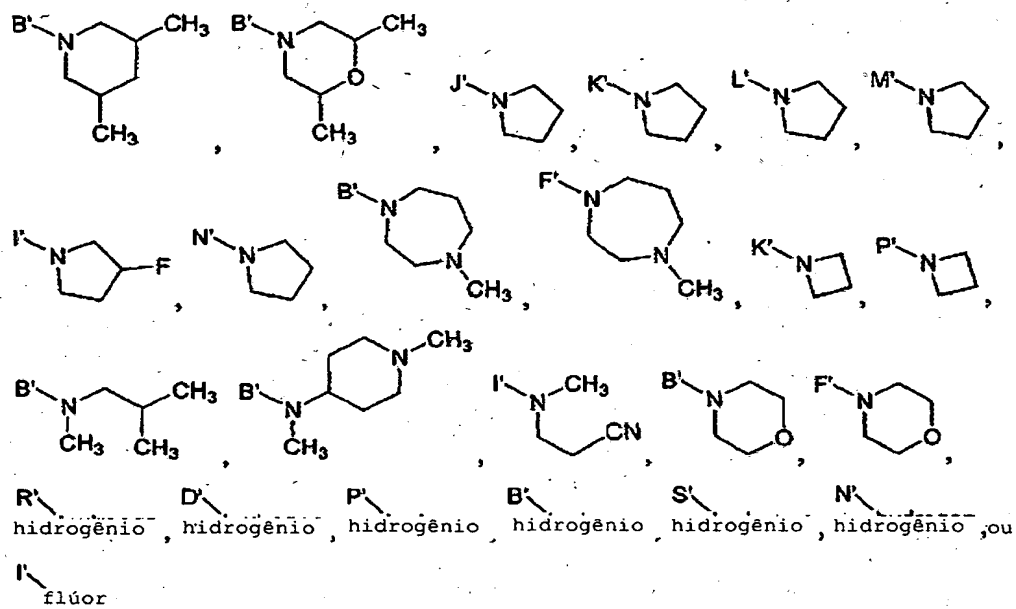


em que $=\text{E}$ é $=\text{O}$ ou (H,H), R^{22} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{24} , CO_2R^{24} , CONHR^{24} , CSR^{24} , COSR^{24} , CSOR^{24} , CSNHR^{24} , SO_2R^{24} , ou $\text{SO}_2\text{NHR}^{24}$, em que R^{24} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril, r é 1-2, e s é 0-1.

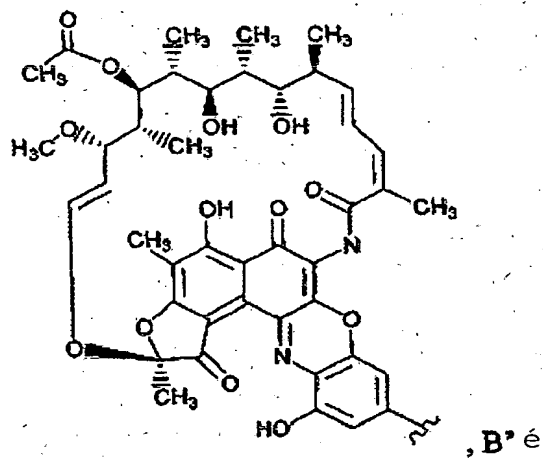
Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou COCH_3 ; W, Y₅ e Z são conforme definidos acima; e R^4 é:

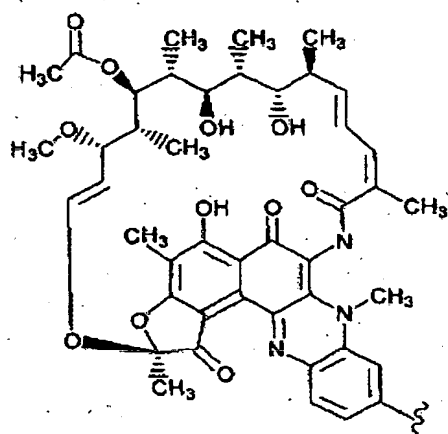
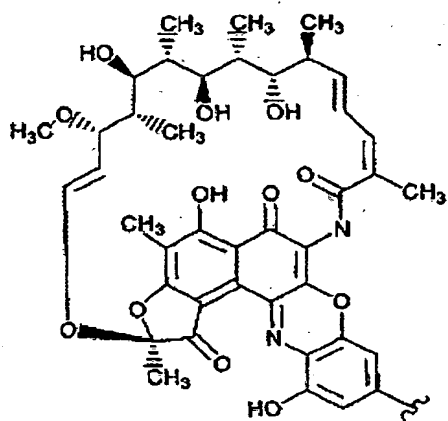


Outros compostos de fórmula (III) são fornecidos abaixo.

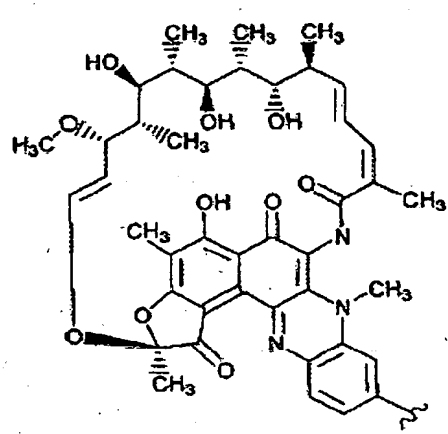


em que A' é

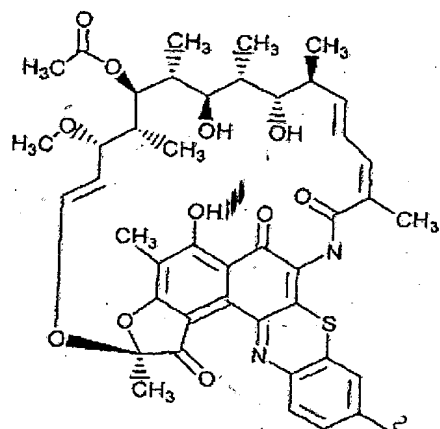




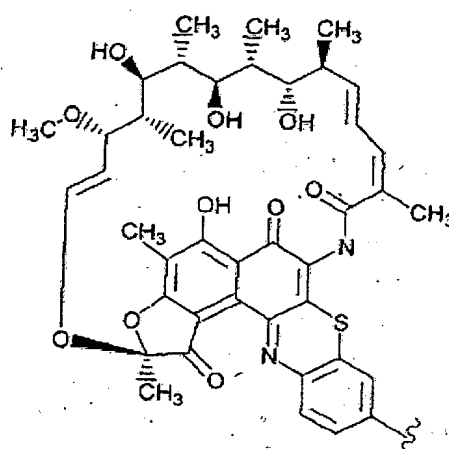
C' é



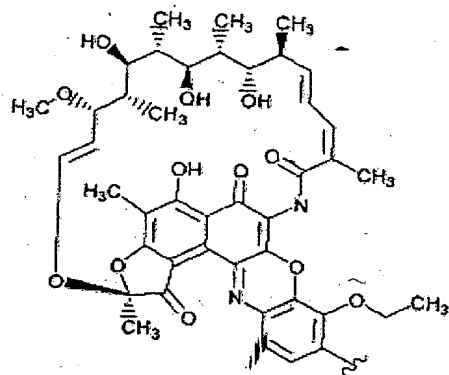
, D' é



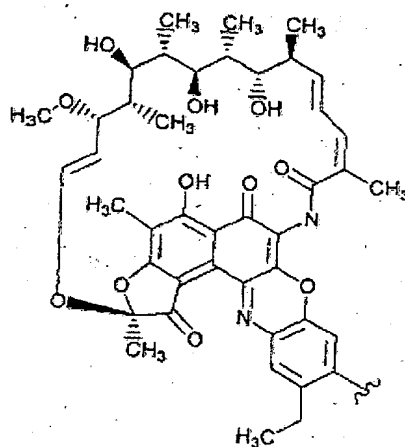
E'e



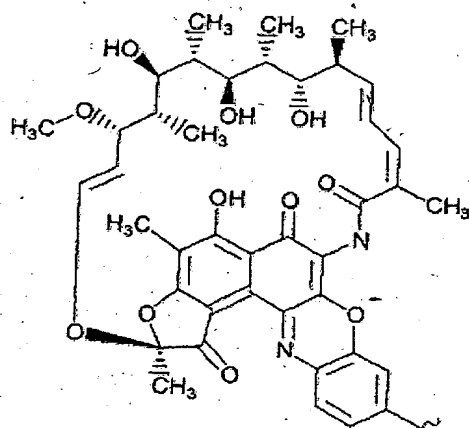
, F'e



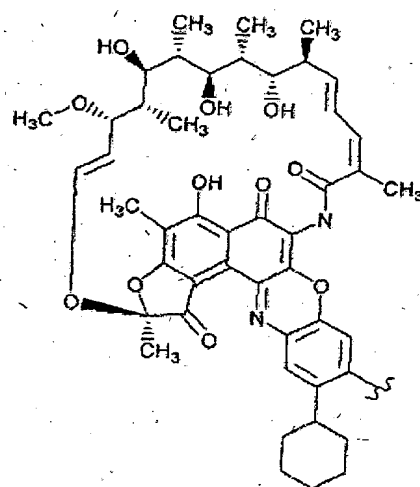
G'e



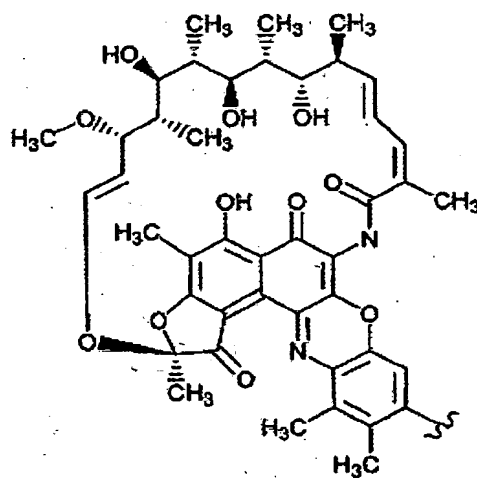
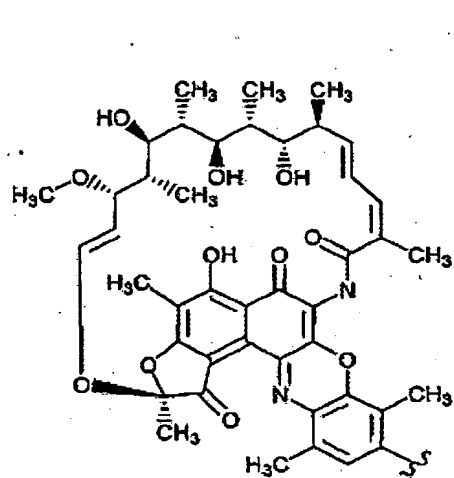
, H'e



I'e

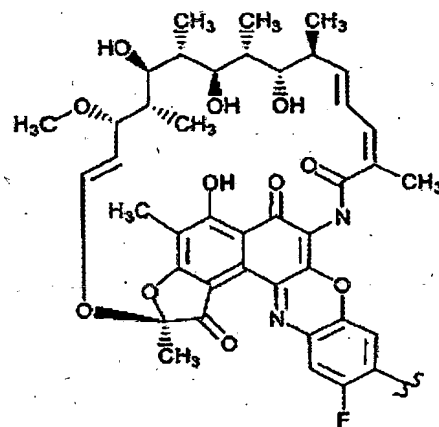
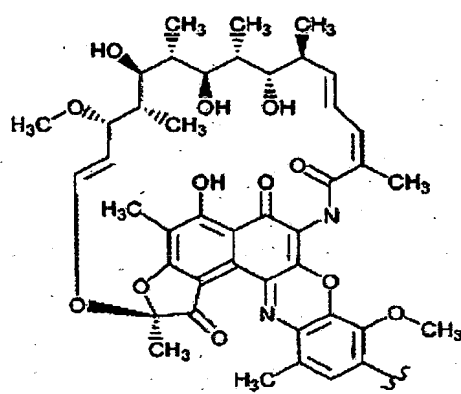


, J'e



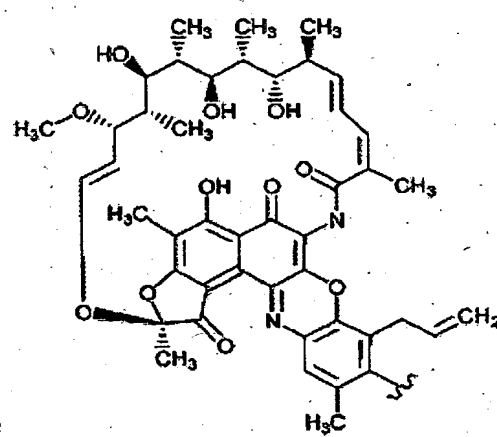
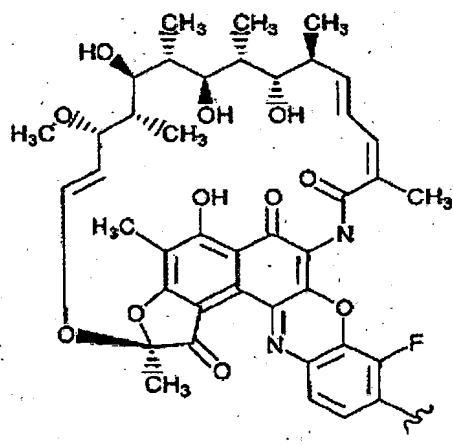
K' é

, L' é



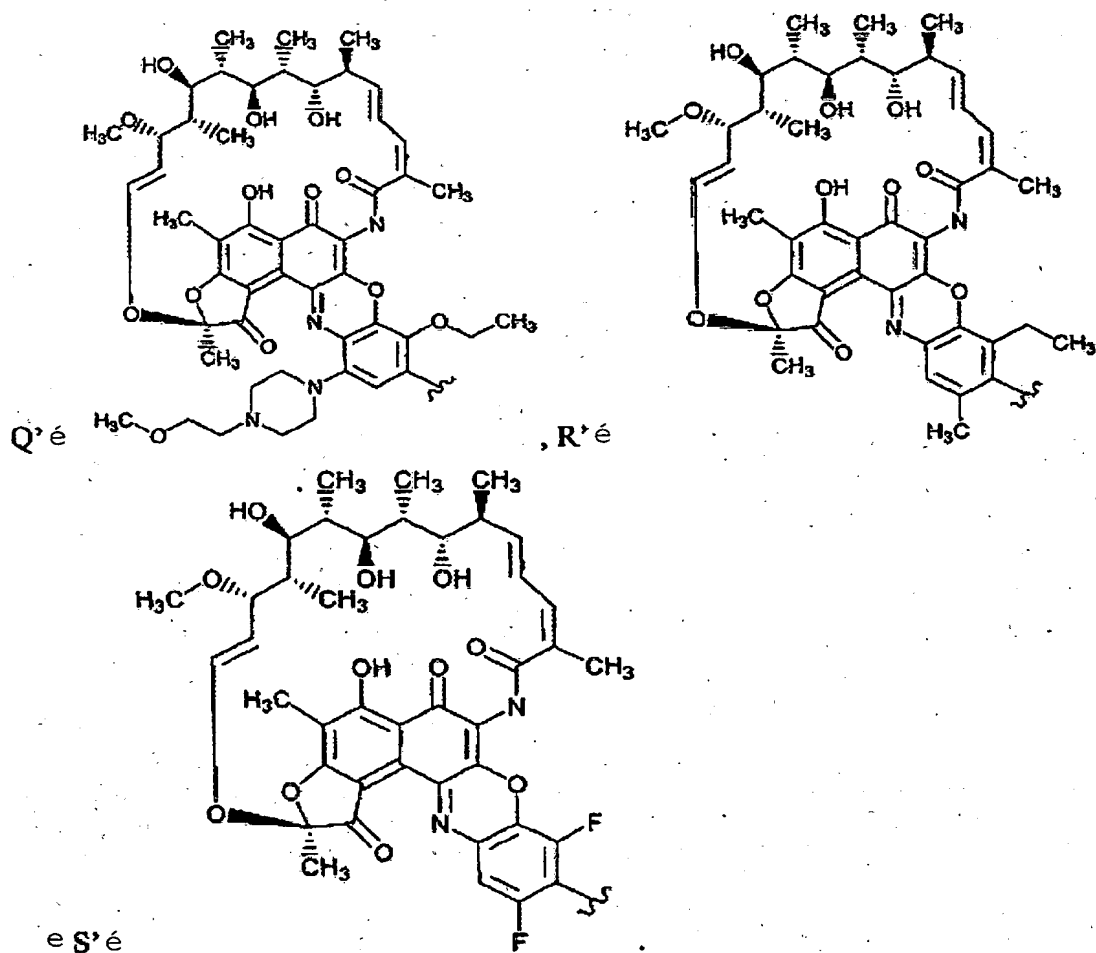
M' é

, N' é

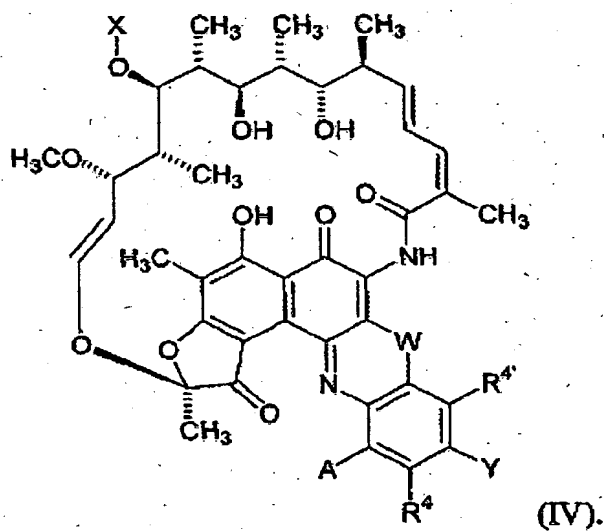


O' é

, P' é

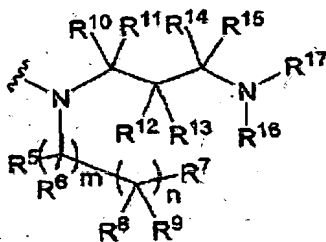


Rifamicinas da fórmula (IV)



Na fórmula (III), A é H, OH, O-(C₁₋₆ alquil), O-(C₁₋₄ alcaril), O-(C₆₋₁₂ aril), O-(C₁₋₉ heteroaril), ou O-(C₁₋₄

alqui-heteroaril); W é O, S, ou NR^1 , em que R^1 é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril; X é H ou COR^2 , em que R^2 é C_{1-6} alquil, que pode ser substituído por grupos de OH 1-5, O-(C_{3-7} alquil), que pode ser substituído por grupos de OH 1-4, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril, em que cada carbono de alquil é ligado a não mais do que um átomo de oxigênio; Y é H, Hal ou $\text{OR}^{\text{Y}3}$, em que $\text{R}^{\text{Y}3}$ é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril; Z is H, Hal, ou $\text{OR}^{\text{Z}3}$, em que $\text{R}^{\text{Z}3}$ é R_{4-6} alquil, R_{4-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril; e cada R^4 e $\text{R}^{4'}$, independentemente, é H ou tem a fórmula:

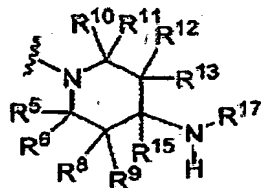


em que R^4 e $\text{R}^{4'}$ não podem ser ambos H ao mesmo tempo.

Quando cada m e n é 1: cada R^5 e R^6 é H, ou R^5 e R^6 juntos são $=\text{O}$; R^7 e R^{10} juntos formam um único elo ou uma ligação C_{1-3} , que contém opcionalmente um O, S ou $\text{N}(\text{R}^{23})$ não vicinal, R^7 e R^{12} juntos formam um único elo ou uma ligação de C_{1-2} , que opcionalmente contém um O, S, ou $\text{N}(\text{R}^{23})$ não vicinal, R^7 e R^{14} juntos formam um único elo ou uma ligação de C_1 , ou R^7 e R^{16} juntos formam um único elo ou uma ligação de C_1 , em que R^{23} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{24b} , $\text{CO}_2\text{R}^{24a}$, $\text{CONR}^{24a}\text{R}^{24b}$, CSR^{24b} , COSR^{24a} , CSOR^{24a} , $\text{CSNR}^{24a}\text{R}^{24b}$, $\text{SO}_2\text{R}^{24a}$, ou $\text{SO}_2\text{NR}^{24a}\text{R}^{24b}$, em que R^{24a} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{24b} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^{24a} e R^{24b} juntos formam uma ligação de C_{2-6} , opcionalmente contendo um O não vicinal; R^8 é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril,

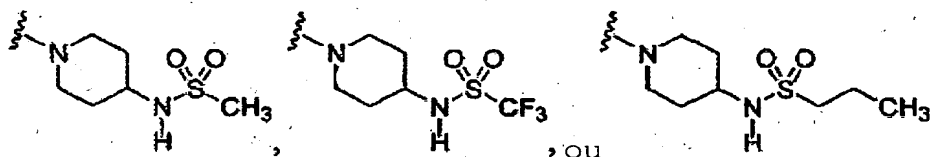
C_{1-4} alqui-heteroaril, R^8 e R^9 juntos são $=O$ ou $=N-OR^{18}$, em que R^{18} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^8 ed R^{12} juntos formam um único elo; R^9 é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^9 e R^8 juntos são $=O$ ou $=N-OR^{18}$, em que R^{18} é conforme definido anteriormente; R^{10} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{10} e R^7 juntos formam um anel conforme definido anteriormente, R^{10} e R^{11} juntos são $=O$, R^{10} e R^{16} juntos formam uma ligação de C_{1-2} alquil, que contém opcionalmente um O, S, ou N(R^{23}) não vicinal, ou R^{10} e R^{17} juntos formam uma ligação de C_{1-3} , que opcionalmente contém um O, S, ou N(R^{23}) não vicinal, em que R^{23} é conforme definido anteriormente; R^{11} é H; R^{12} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{12} e R^{16} juntos formam uma ligação de C_{2-4} alquil, que contém opcionalmente um O, S, ou N(R^{23}) não vicinal, ou R^{12} e R^7 ou R^{12} e R^8 juntos formam um anel conforme definido anteriormente; R^{13} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril; R^{14} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^{14} e R^7 juntos formam um anel conforme definido anteriormente; R^{15} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, or C_{1-4} alqui-heteroaril; R^{16} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcóxi, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^{16} e R^7 , R^{16} e R^{10} , ou R^{16} e R^{12} juntos formam anéis conforme definidos anteriormente; e R^{17} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{19} , CO_2R^{19} , $CONHR^{19}$, CSR^{19} , $COSR^{19}$, $CSOR^{19}$, $CSNHR^{19}$, SO_2R^{19} , or SO_2NHR^{19} , em que R^{19} is C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril, ou R^{17} e R^{10} juntos formam um anel conforme definido anteriormente.

Em uma representação, W é O; Y é H; A é OH, X é H ou $COCH_3$, e cada um de R^4 e $R^{4'}$, independentemente, é H ou é:



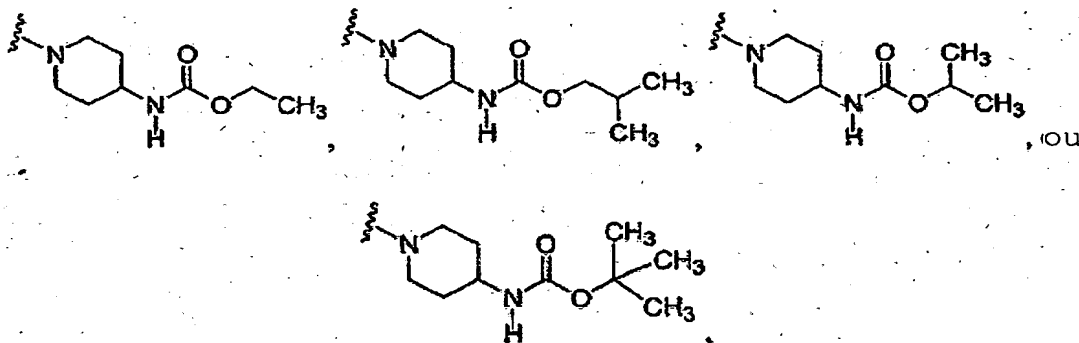
em que cada um de R^5 e R^6 é H , ou R^5 e R^6 juntos são $=O$, cada um de R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} e R^{15} é H , C_{1-6} alquil, ou C_{1-4} alcaril, cada um de R^{10} e R^{11} é H , C_{1-6} alquil ou C_{1-4} alcaril, ou R^{10} e R^{11} juntos são $=O$, R^{17} é H , C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{19} , CO_2R^{19} , $CONHR^{19}$, CSR^{19} , $COSR^{19}$, $CSOR^{19}$, $CSNHR^{19}$, SO_2R^{19} ou SO_2NHR^{19} , em que R^{19} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril, e em que R^4 e $R^{4'}$ não podem ser H ao mesmo tempo.

Em outra representação, W é O ; Y é H ; A é H ou OH , X é H ou $COCH_3$, e cada um de R^4 e $R^{4'}$, independentemente, é H ou é:



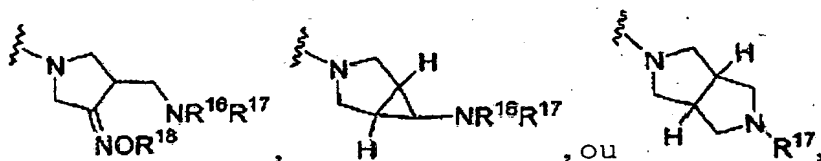
e em que R^4 e $R^{4'}$ não podem ser ambos H ao mesmo tempo.

Em outra representação, W é O ; Y é H ; A é H ou OH , X é H ou $COCH_3$, e cada um de R^4 e $R^{4'}$, independentemente, é H ou é:



e em que R^4 e $R^{4'}$ não podem ser ambos H ao mesmo tempo.

Ainda em outra representação, W é O; Y é H; X é H ou COCH₃, A é H ou OH; e cada um de R⁴ e R^{4'}, independentemente, é H ou é:

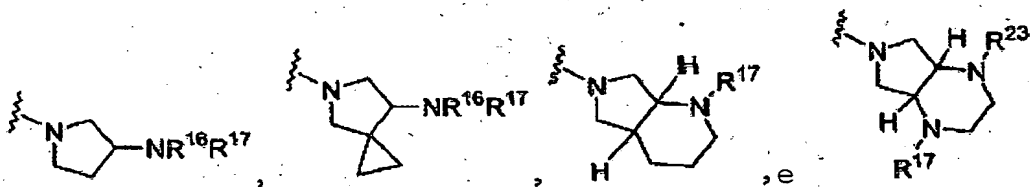


- 5 em que R¹⁶ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₉ heteroaril, C₁₋₄ alcaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; R¹⁷ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₄ alqui-heteroaril, COR¹⁹, CO₂R¹⁹, CONHR¹⁹, CSR¹⁹, COSR¹⁹, CSOR¹⁹, CSNHR¹⁹, SO₂R¹⁹ ou SO₂NHR¹⁹, em que R¹⁹ é C₁₋₆ alquil, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₄ alcaril,
 10 C₁₋₉ heteroaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; e R¹⁸ is H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril, or C₁₋₄ alqui-heteroaril e em que R⁴ e R^{4'} não podem ser H ao mesmo tempo.

- Como alternativa, para um composto de fórmula (IV), quando m é 0 e n é 1 na fórmula que representa R⁴ e/ou R^{4'}:
 15 R⁷ e R¹⁰ juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₄, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, R⁷ e R¹² juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₃, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, ou R⁷ e R¹⁴ juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₂, que
 20 contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, em que R²³ é como definido anteriormente; cada um de R⁸ e R⁹ é H; R¹⁰ é H ou R¹⁰ e R⁷ juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₄, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, em que R²³ é como definido anteriormente; R¹¹ é
 25 H; R¹² é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₄ alqui-heteroaril, R¹² e R⁷ juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₃, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, R¹² e R¹³ juntos formam uma ligação de -CH₂CH₂-, ou R¹² e R¹⁶ juntos formam uma ligação de C₂₋₄ alquil, que contém
 30 opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, em que R²³ é como definido anteriormente; R¹³ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄

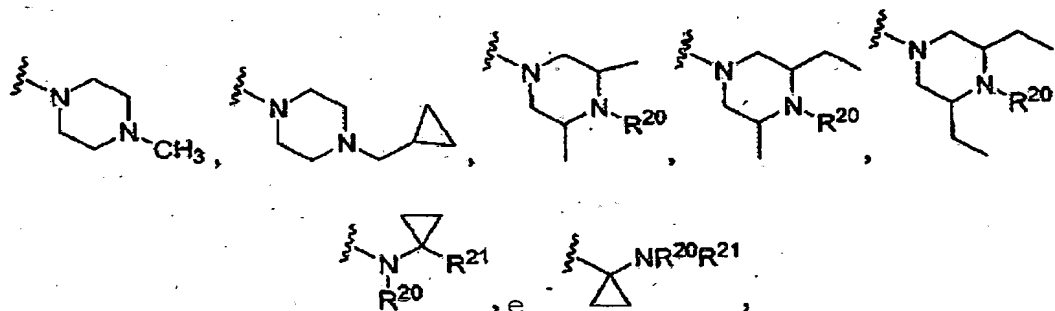
alcaril, C₁₋₄ alqui-heteroaril ou R¹³ e R¹² juntos formam uma ligação de -CH₂CH₂-; R¹⁴ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₄ alqui-heteroaril ou R¹⁴ e R⁷ juntos formam um único elo ou uma ligação de C₁₋₂, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, em que R²³ é como definido anteriormente; R¹⁵ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; R¹⁶ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₉ heteroaril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₄ alqui-heteroaril ou R¹⁶ e R¹² juntos formam um único elo ou uma ligação de C₂₋₄ alquil, que contém opcionalmente um O, S ou N(R²³) não vicinal, em que R²³ é como definido anteriormente; e R¹⁷ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₄ alqui-heteroaril, COR¹⁹, CO₂R¹⁹, CONHR¹⁹, CSR¹⁹, COSR¹⁹, CSOR¹⁹, CSNHR¹⁹, SO₂R¹⁹ ou SO₂NHR¹⁹, em que R¹⁹ é como definido anteriormente e onde cada ligação de alquil de 2 carbonos ou mais podem conter um O, S ou N(R²³) não vicinal em que R² é como definido anteriormente.

Em uma representação, W é O; Y é H; X é H ou COCH₃, A é H ou OH; e cada um de R⁴ e R^{4'}, independentemente, é H ou é:



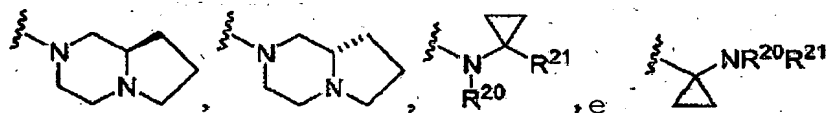
em que R¹⁶ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcóxi, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₉ heteroaril, C₁₋₄ alcaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril e cada um de R¹⁷ e R²³ é como definido anteriormente, e em que R^{4'} e R⁴ não podem ser H ao mesmo tempo.

Como alternativa, para um composto da fórmula (IV), A é OH; X é H; W e Y são como descritos acima; e cada um de R⁴ e R^{4'}, independentemente, é H ou é:



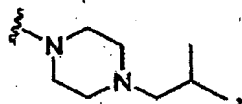
em que R^{21} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{20} é H, C_{1-6} alquil, COR^{19} ,
 5 CO_2R^{19} , $CONHR^{19}$, CSR^{19} , $COSR^{19}$, $CSOR^{19}$, $CSNHR^{19}$, SO_2R^{19} ou SO_2NHR^{19} , em que R^{19} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril e em que R e R^4 não podem ser H ao mesmo tempo.

Como alternativa, A é OH; X é $COCH_3$; W e Y são
 10 conforme definido anteriormente; e cada um de R^4 e $R^{4'}$, independentemente, é H ou:



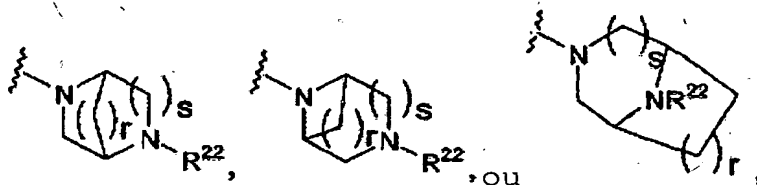
em que R^{21} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{20} é H, C_{1-6} alquil, COR^{19} ,
 15 CO_2R^{19} , $CONHR^{19}$, CSR^{19} , $COSR^{19}$, $CSOR^{19}$, $CSNHR^{19}$, SO_2R^{19} ou SO_2NHR^{19} , em que R^{19} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril e em que R^4 e $R^{4'}$ não podem ser H ao mesmo tempo.

Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou $COCH_3$; W e Y
 20 são conforme definido anteriormente; e cada um de R^4 e $R^{4'}$, independentemente, é H ou é:



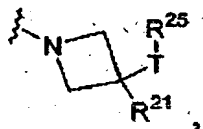
em que R^4 e $R^{4'}$ não podem ser ambos H ao mesmo tempo.

Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou $COCH_3$; W e Y
 25 são conforme definido anteriormente; e cada um de R^4 e $R^{4'}$, independentemente, é H ou é:



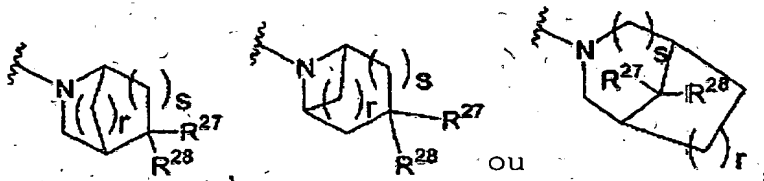
em que R^{22} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{24} , CO_2R^{24} , $CONHR^{24}$, CSR^{24} , $COSR^{24}$, $CSOR^{24}$, $CSNHR^{24}$, SO_2R^{24} ou SO_2NHR^{24} , em que R^{24} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril, cada um de r e s é, independentemente, 1-2, e em que R^4 e $R^{4'}$ não podem ser H ao mesmo tempo.

Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou $COCH_3$; W e Y são conforme definido anteriormente; e cada um de R^4 e $R^{4'}$,
10 independentemente, é H ou é:



em que T é O, S, NR^{26} , ou um elo, em que cada um de R^{21} , R^{25} e R^{26} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{2-9} heterociclil, C_{1-4} alcaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril ou R^{25} e R^{26} juntos formam um anel de 3 a 8 membros, com o anel contendo um oxigênio não vicinal e em que R^4 e $R^{4'}$ não podem ser H ao mesmo tempo.

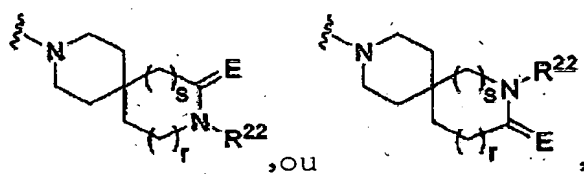
Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou $COCH_3$; W e Y são conforme definido anteriormente; e cada um de R^4 e $R^{4'}$,
20 independentemente, é H ou é:



em que R^{27} é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril; R^{28} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{2-9} heterociclil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, OR^{24b} ,
25 ou $NR^{24a}R^{24b}$, em que R^{24a} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4}

alcaril, C₁₋₉ heteroaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril, R^{24b} é H, C₁₋₆ alquil, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₉ heteroaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril, ou R^{24a} e R^{24b} juntos formam uma ligação de C₂₋₆, contendo opcionalmente um O não vicinal; e cada um de r e s é, independentemente, 1-2, e em que R⁴ e R^{4'} não podem ser H ao mesmo tempo.

Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou COCH₃; W e Y são conforme definido anteriormente; e cada um de R⁴ e R^{4'}, independentemente, é H ou

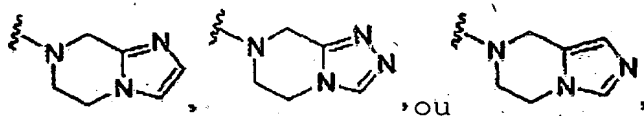


10

em que =E é =O ou (H,H), R²² é H, C₁₋₆ alquil, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₉ heteroaril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₄ alqui-heteroaril, COR²⁴, CO₂R²⁴, CONHR²⁴, CSR²⁴, COSR²⁴, CSOR²⁴, CSNHR²⁴, SO₂R²⁴ ou SO₂NHR²⁴, em que R²⁴ é C₁₋₆ alquil, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₉ heteroaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril, r é 1-2, s é 0-1, e em que R⁴ e R^{4'} não podem ser H ao mesmo tempo.

15

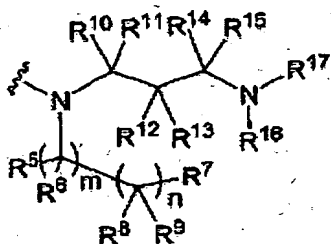
Como alternativa, A é H ou OH; X é H ou COCH₃; W e Y são conforme definido anteriormente; e cada um de R⁴ e R^{4'}, independentemente, é H ou:



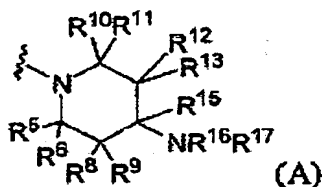
20

em que R⁴ e R^{4'} não podem ser ambos H ao mesmo tempo.

Para esses compostos nos quais R⁴ tem a fórmula:

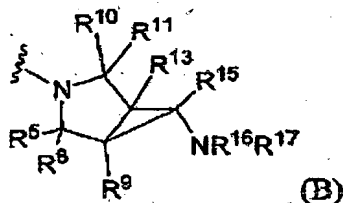


vários diferentes sistemas de anéis podem ser construídos com base nessa fórmula genérica. Em um exemplo, os compostos com a fórmula (A) são construídos quando cada m e n são 1, e R^7 forma um único elo com R^{14} .



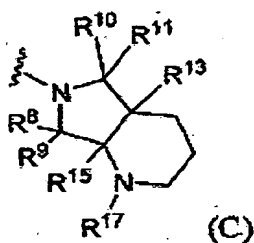
5

Em outro exemplo, os compostos com a fórmula (B) são construídos quando cada m e n são 1, R^7 forma um único elo com R^{14} , e R^{18} forma um único elo com R^{12} .



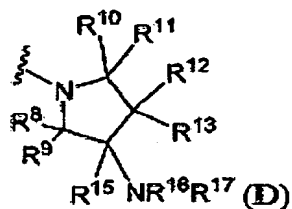
10

Em outro exemplo, os compostos com a fórmula (C) são construídos quando cada m é 0 e n é 1, R^7 forma um único elo com R^{14} , e R^{12} forma um único elo com uma ligação de C_3 alquil com R^{16} .

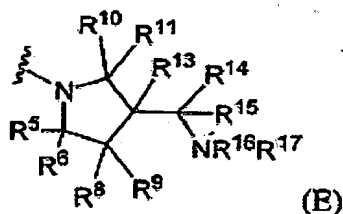


15

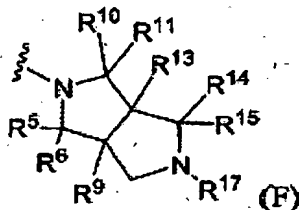
Em outro exemplo, os compostos com a fórmula (D) são construídos quando m é 0, n é 1, e R^7 forma um único elo com R^{14} .



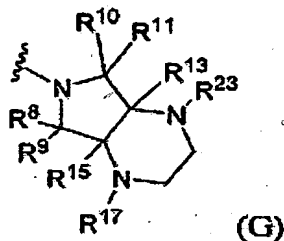
Em outro um exemplo, os compostos com a fórmula (E) são construídos quando cada m e n são 1, e R^7 forma um único elo com R^{12} .



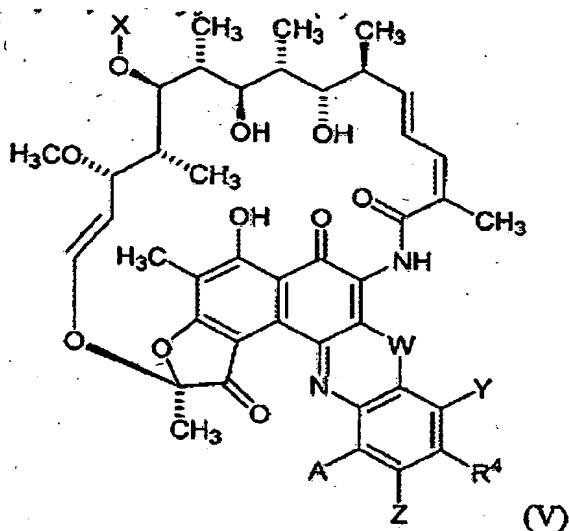
Em outro exemplo, os compostos com a fórmula (F) são construídos quando cada m e n são 1, R^7 forma um único elo com R^{12} , e R^8 forma uma ligação de C_1 com R^{16} .



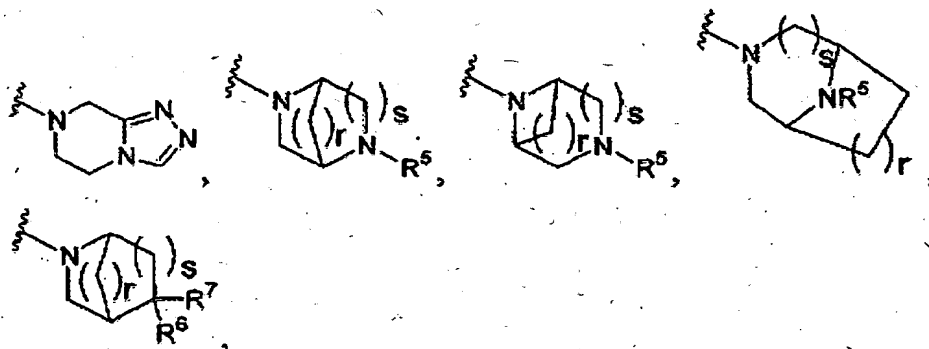
Ainda em outro exemplo, os compostos com a fórmula (G) são construídos quando m é 0 e n é 1, R^7 forma um único elo com R^{14} , e R^{12} forma uma ligação de C_2 alquil, contendo uma metade de NR^{23} com R^{16} .

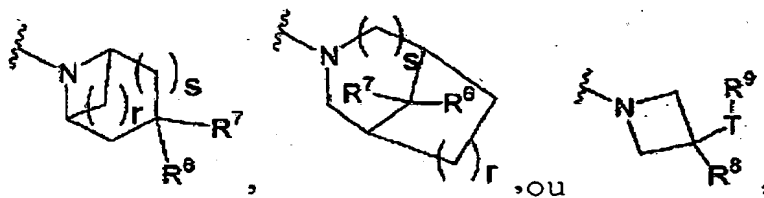


Rifamicinas da fórmula (V)



Na fórmula (V), A é H, OH, O-(C₁₋₆ alquil), O-(C₁₋₄ alcaril), O-(C₆₋₁₂ aril), O-(C₁₋₉ heteroaril), ou O-(C₁₋₄ alqui-heteroaril); W é O, S, ou NR¹, em que R¹ é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₄ alcaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; X é H ou COR², em que R² é C₁₋₆ alquil, que pode ser substituído por grupos de OH 1-5, O-(C₃₋₇ alquil), que pode ser substituído por grupos de OH 1-4, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₉ heteroaril, ou C₁₋₄ alqui-heteroaril, em que cada carbono de alquil é ligado a não mais do que um átomo de oxigênio; Y é H, Hal ou OR^{Y3}, em que R^{Y3} é C₁₋₆ alquil, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₉ heteroaril, ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; Z is H, Hal, ou OR^{Z3}, em que R^{Z3} é C₁₋₆ alquil, C₆₋₁₂ aril, C₁₋₄ alcaril, C₁₋₉ heteroaril ou C₁₋₄ alqui-heteroaril; e R⁴ tem a fórmula:





em que R^5 é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, COR^{10} , CO_2R^{11} , $CONR^{10}R^{11}$, CSR^{10} , $COSR^{11}$, $CSOR^{11}$, $CSNR^{10}R^{11}$, SO_2R^{11} ou $SO_2NR^{10}R^{11}$, em que R^{10} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril; R^{11} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril ou R^{10} e R^{11} juntos formam uma ligação de C_{2-6} , contendo opcionalmente um O não vicinal;

R^6 é H, C_{1-6} alquil, C_{1-4} alcaril, ou C_{1-4} alqui-heteroaril;

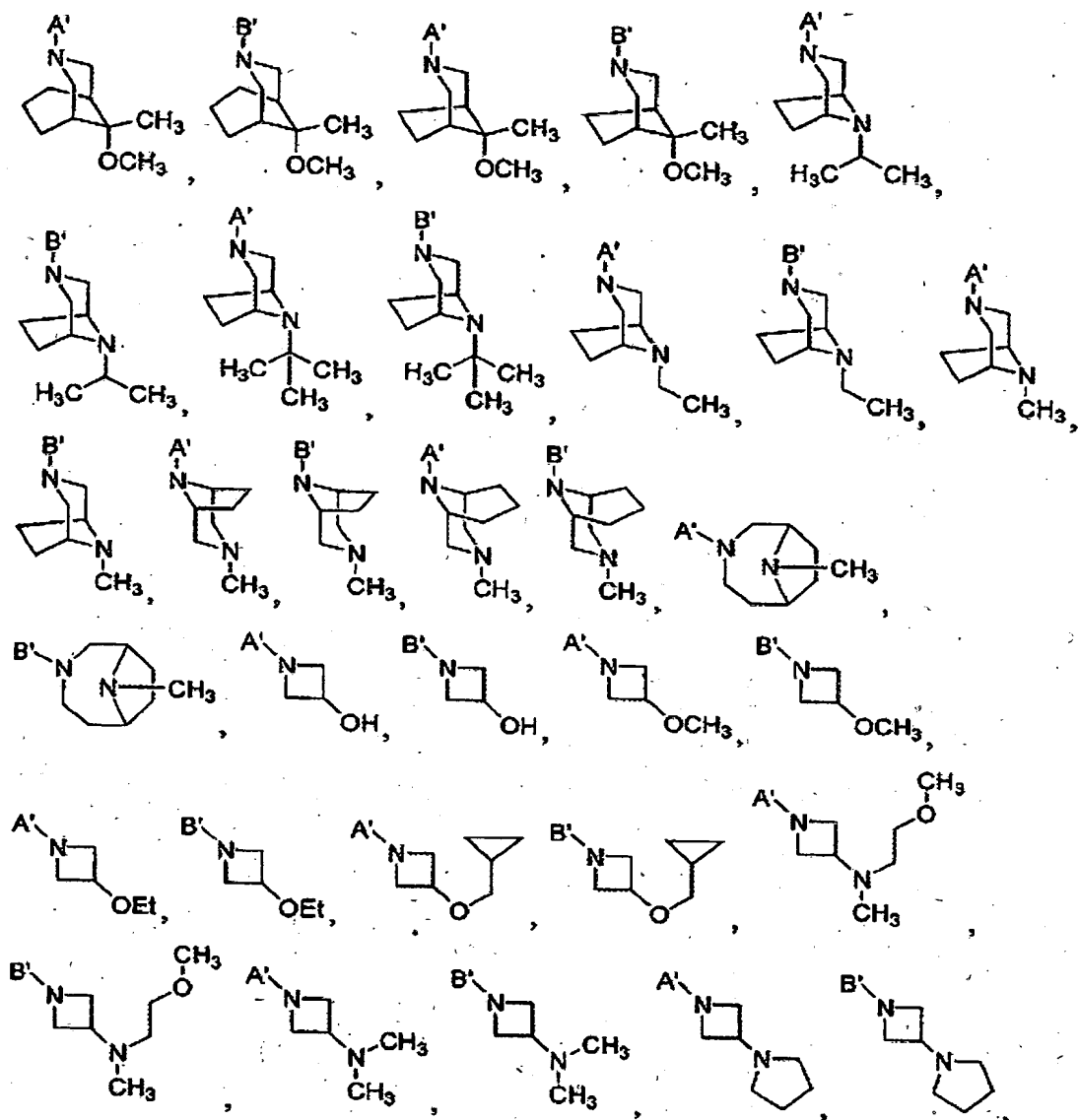
R^7 é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{2-9} heterociclíil, C_{1-4} alcaril, C_{1-4} alqui-heteroaril, OR^{12} ou $NR^{12}R^{13}$, em que R^{12} é H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril, R^{13} é C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-4} alcaril, C_{1-9} heteroaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril ou R^{12} e R^{13} juntos formam uma ligação de C_{2-6} , contendo opcionalmente um O não vicinal;

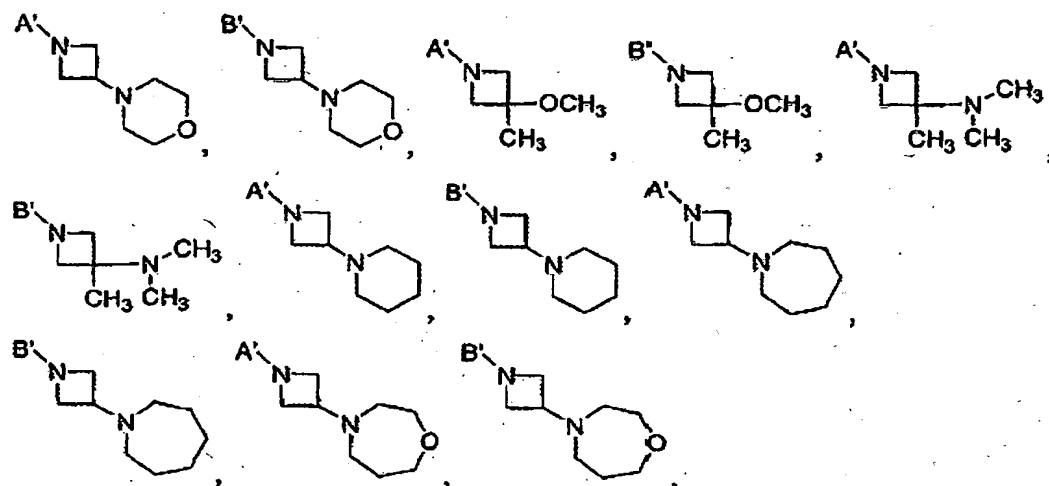
T é O, S, NR^5 ou um elo;

cada R^8 e R^9 é, independentemente, H, C_{1-6} alquil, C_{6-12} aril, C_{1-9} heteroaril, C_{2-9} heterociclíil, C_{1-4} alcaril ou C_{1-4} alqui-heteroaril ou R^8 e R^9 juntos formam um anel com 3 a 8 membros, com o anel contendo opcionalmente um oxigênio não vicinal;

e cada r e s é, independentemente, 1 ou 2.

Em uma representação, o composto de fórmula (V) é um dos seguintes compostos:

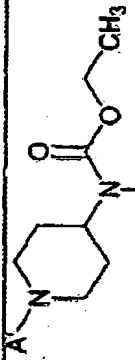
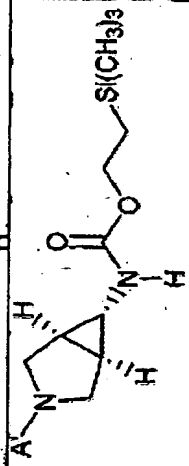
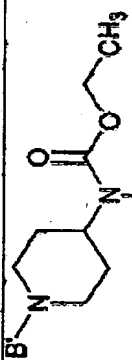
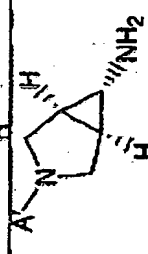
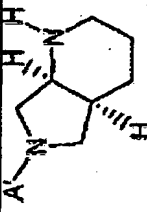


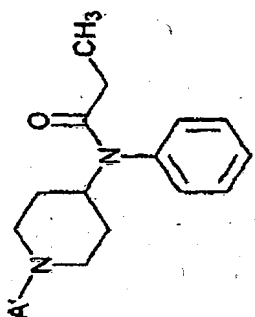
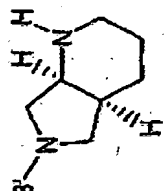
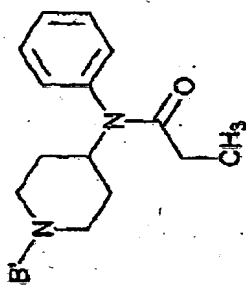
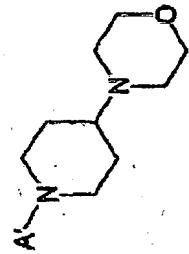


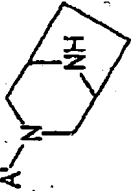
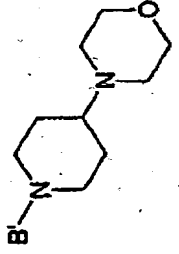
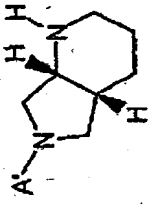
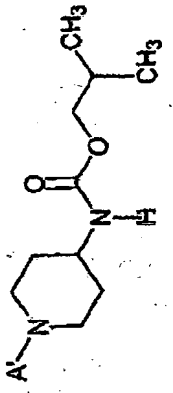
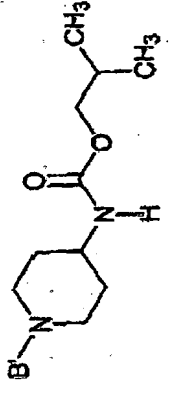
em que A' e B' são conforme definidos acima.

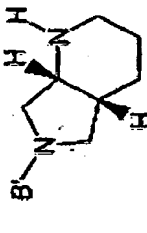
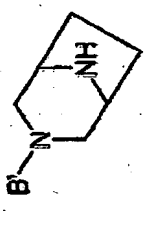
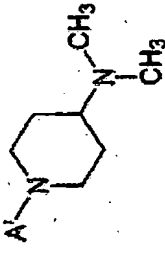
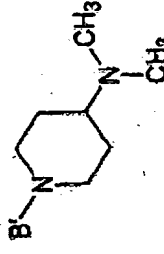
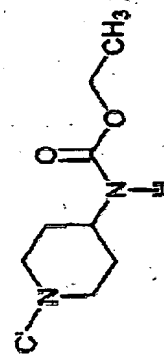
As tabelas 1-4 fornecem a estrutura e os valores de MIC para alguns compostos de fórmulas (I)-(IV),
5 respectivamente.

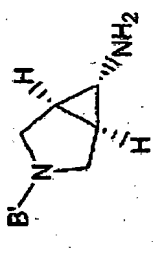
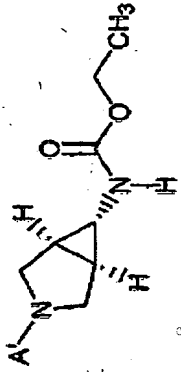
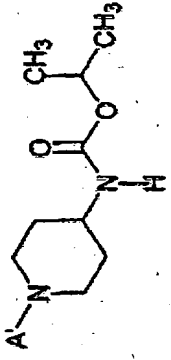
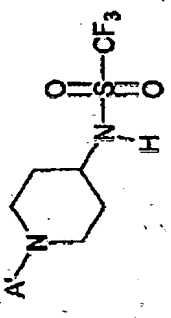
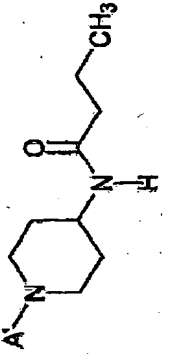
Tabela 1. Estruturas e valores de MIC dos compostos de fórmula (I)

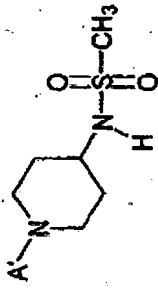
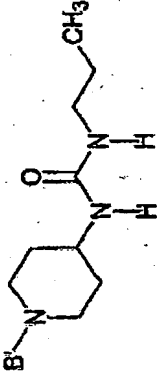
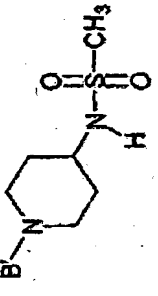
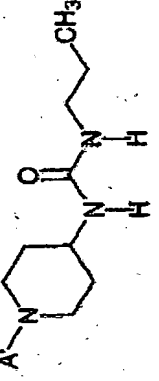
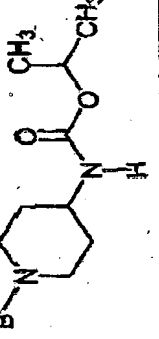
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
1		971.06	226-230	0.008	0.00025	2	2	>8
2		1041.23	230-231	1	0.03	>8	>8	>8
3		929.027	206-216	0.03	0.0005	0.12	0.25	4
4		896.985	> 300	0.03	0.00025	0.5	0.25	>8
5		925.039	> 300	0.015	0.00025	0.5	2	8

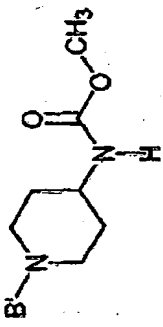
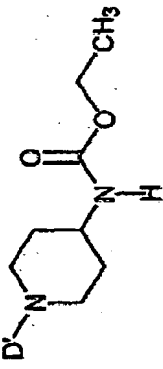
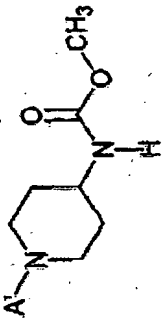
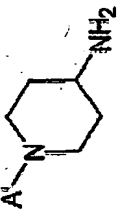
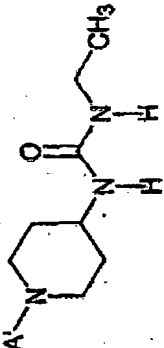
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
6		1031.16	224-228	0.015	0.00025	0.25	1	4
7		883.002	240-243	0.12	0.004	4	4	>8
8		989.126	214-216	0.008	0.001	0.12	0.5	8
9		969.092	228-230	0.015	0.001	2	2	8

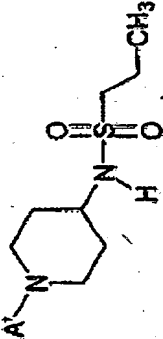
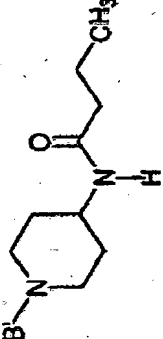
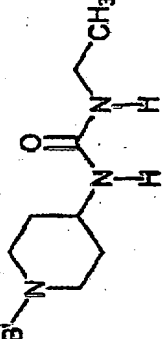
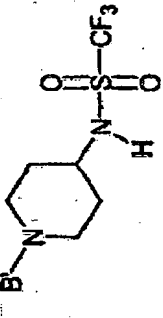
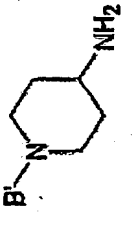
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
10		911.012	210-212	0.008	0.00012	1	2	>8
11		927.055	222-224	0.004	0.00012	0.25	1	4
12		925.039	> 320	0.004	0.00025	0.12	0.25	8
13		999.117	184-188	0.008	0.00012	0.5	2	4
14		957.081	173-180					

No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
15		883.002	216-227	0.03	0.002	0.25	1	>8
16		868.975	208-229	0.015	0.001	0.12	0.25	4
17		927.055	> 400	0.008	0.00012	1	1	8
18		885.018	214-216	0.004	0.00012	0.12	0.5	4
19		968.107	220-240	0.004	0.001	0.06	0.25	4

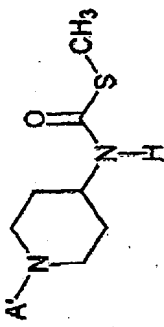
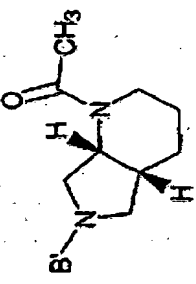
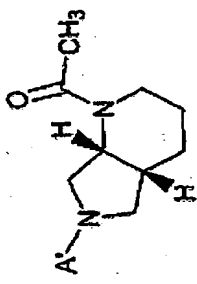
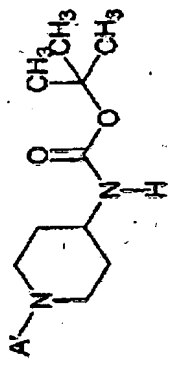
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
20		854.949	211-231	2	1	>8	>8	>8
21		969.048	> 350	0.004	0.001	0.12	0.5	4
22		985.091	> 300	0.015	0.00025	4	2	>8
23		1031.06	238-240	0.015	0.00012	4	2	>8
24		969.092	222-226	0.015	0.001	2	2	>8

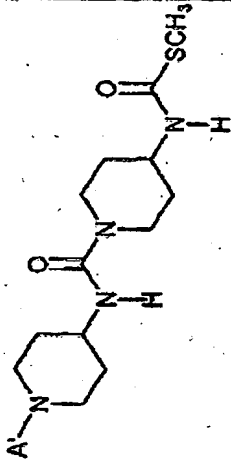
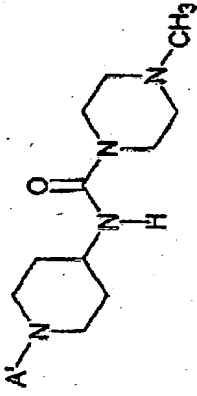
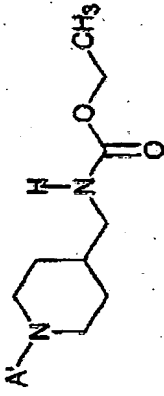
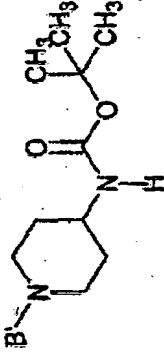
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
25		977.092	256-257	0.008	0.001	2	2	>8
26		942.07	265-266	0.008	0.00012	2	1	>8
27		935.055	270-273	0.015	0.001	1	0.12	>8
28		984.107	260-263	0.03	0.002	1	0.25	>8
29		943.054	222-225	0.008	0.00012	2	1	>8

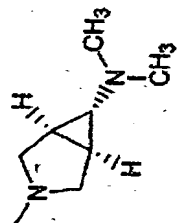
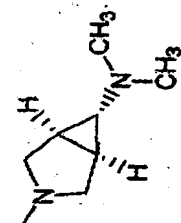
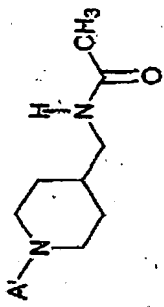
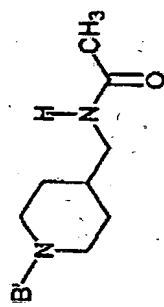
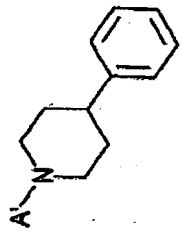
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
30		915	212-225	0.015	0.002	1	0.5	>8
31		926.071	250-252	0.03	0.0005	0.25	0.25	8
32		957.037	149-153	2	4	>8	>8	>8
33		899.001	278-279	0.008	0.00006	1	1	>8
34		970.08	234-236	0.03	0.001	2	0.5	8

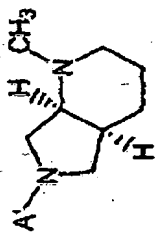
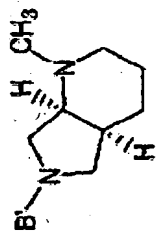
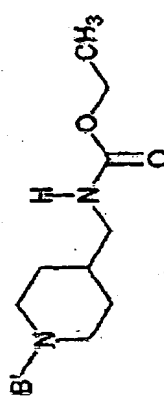
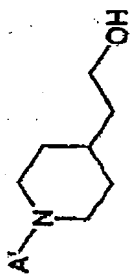
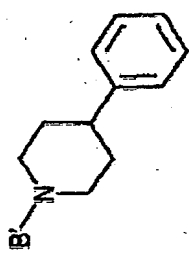
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
35		1005.15	220-226	0.015	0.00025	4	0.5	8
36		927.055	228-230	0.004	0.00003	2	0.25	>8
37		928.043	321-322	0.03	0.004	2	0.25	>8
38		989.026	245-246	0.12	0.015	8	0.25	>8
39		856.964	265-266	0.03	0.001	2	0.25	>8

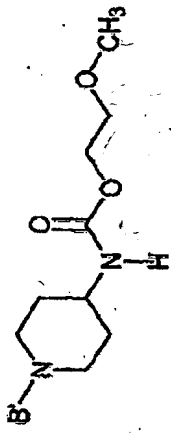
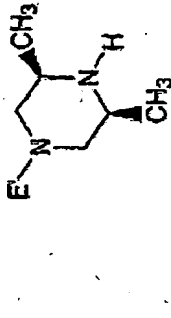
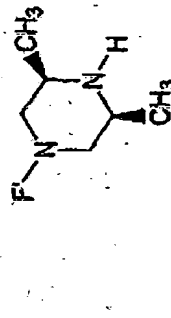
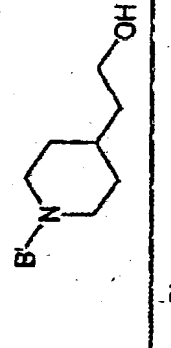
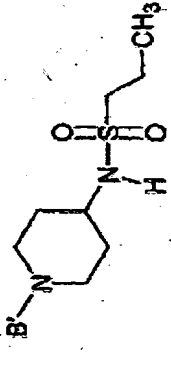
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
40		997.102	> 300	0.06	0.008	1	0.5	>8
41		1001.09	175-183	0.25	0.0005	>8	2	>8
42		955.065	> 300	0.008	0.00012	2	0.5	8
43		899.001	232-236	0.03	0.002	2	0.5	>8
44		941.038	232-234	0.06	0.008	2	0.25	>8

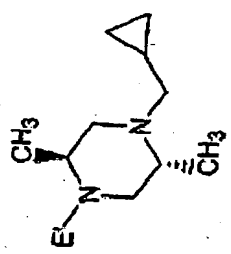
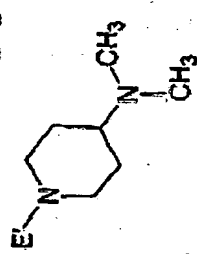
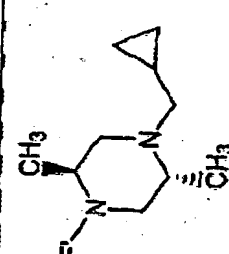
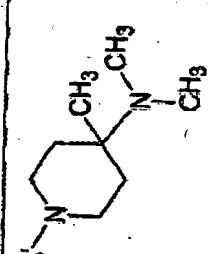
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
45		973.104	150-155	0.015	0.001	4	0.5	8
46		925.039	148-150	0.004	0.00006	2	0.5	>8
47		967.076	148-149	0.008	0.002	1	0.25	>8
48		999.117	218-228	0.008	0.00025	2	1	>8

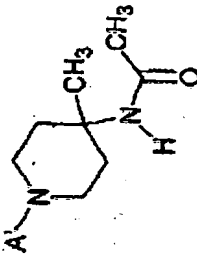
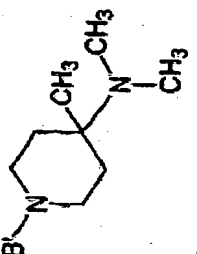
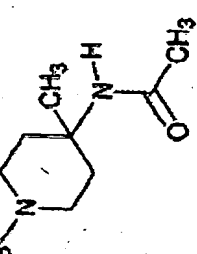
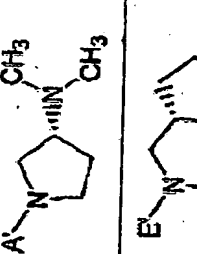
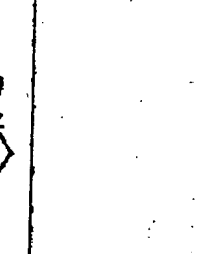
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
49		1099.2	> 300	0.06	0.0005	8	2	>8
50		1025.16	> 300	0.03	0.00012	4	0.5	>8
51		985.091	175-185	0.06	0.002	8	0.25	8
52		957.081	230-232	0.015	0.00025	4	0.12	>8

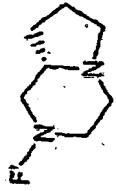
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
53		925.039	> 370	0.06	0.008	4	2	>8
54		883.002	> 330	0.008	0.0005	2	0.25	>8
55		955.065	214-218	0.008	0.00025	1	0.5	8
56		913.028	205-213	0.004	0.001	0.12	0.25	8
57		960.084	220-222	0.008	0.0005	2	0.5	8

No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
58		939.066	> 300	0.03	0.004	1	0.25	>8
59		897.029	> 300	0.004	0.001	0.06	0.12	4
60		943.054	110-195	0.008	0.0005	0.5	0.06	>8
61		928.039	205-212	0.004	0.00012	1	0.25	>8
62		918.047	228-230	0.015	0.008	8	0.5	>8

No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
63		959.053	210-214	0.008	0.002	1	0.25	8
64		913.096	> 250	0.004	0.00012	0.12	0.25	4
65		871.059	> 300	0.002	0.00025	0.12	0.12	2
66		886.002	115-122	0.004	0.0005	0.12	0.12	4
67		963.109		0.008	0.001	0.5	0.12	>8

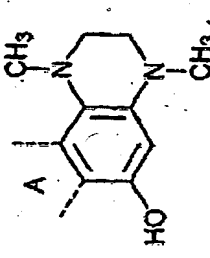
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
68		967.187	> 250	0.06	0.0005	2	0.5	>8
69		927.123	> 250	0.015	0.00025	0.5	0.5	4
70		925.151	> 250	0.03	0.001	1	1	>8
71		941.082	216-220	0.008	0.00012	0.25	0.5	4

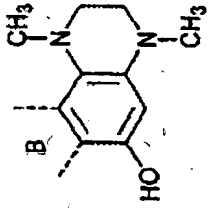
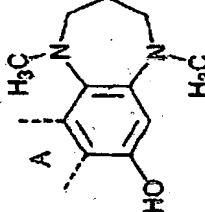
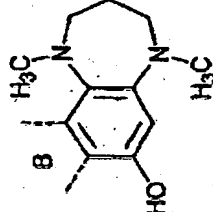
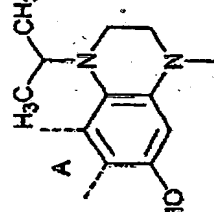
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
72		955.065	210-214	0.008	0.00025	2	0.5	>8
73		899.045	215-218	0.002	0.00025	0.03	0.12	2
74		913.028	220-221	0.03	0.001	0.5	0.12	>8
75		913.028		0.002	0.00012	0.12	0.25	4
76		925.107	> 250	0.008	0.00025	0.5	0.25	4

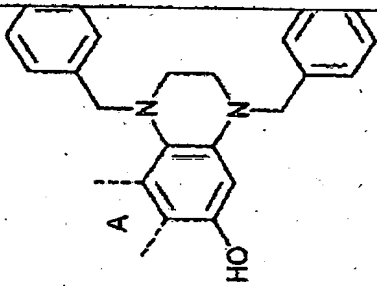
No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
77		883.07	>250	0.002	0.00025	0.25	0.12	2
78		875.99		0.002	0.00012	0.12	0.12	4
79		833.95						

* A', B', C', D', E' e F' são definidos acima.

Tabela 2. Estruturas e valores de MIC dos compostos de
fórmula (II)

No. do Compos- to	Estrutura*	Fórmula	MP (°C)	MW	MIC (µg/mL)					
					<i>C. tracho- matis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
80		$C_{17}H_{19}N_2O$	276-7	884,974	6.4×10^{-5}	0.008	0.00012	1	1	8

No. do Compos- to	Estrutura*	Fórmula	MP (°C)	MW	C. tracho- matis	MIC (µg/mL)				
						S. aureus	S. pneumo.	E. faecalis	H. flu	E. coli
81		C ₄₅ H ₅₄ N ₄ O ₁₂	234-40	842.938	0.001	0.5	0.06	1	2	8
82		C ₄₈ H ₅₈ N ₄ O ₁₃	236-40	899.001	6.4 x 10 ⁻⁵	0.06	0.008	4	2	>8
83		C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₂	225-30	856.964	0.001	0.12	0.00012	1	2	>8
84		C ₅₁ H ₆₄ N ₄ O ₁₃		941.082	0.01	0.06	0.008	4	2	>8

No. do Compos- to	Estrutura*	Fórmula	MP (°C)	MW	C. tracho- matis	MIC (µg/mL)				
						S. aureus	S. pneumo.	E. faecalis	H. flu	E. coli
85		$C_{39}H_{64}N_4O_3$		1037.17		2	0.12	8	>8	>8

*A e B representam as seguintes metades:

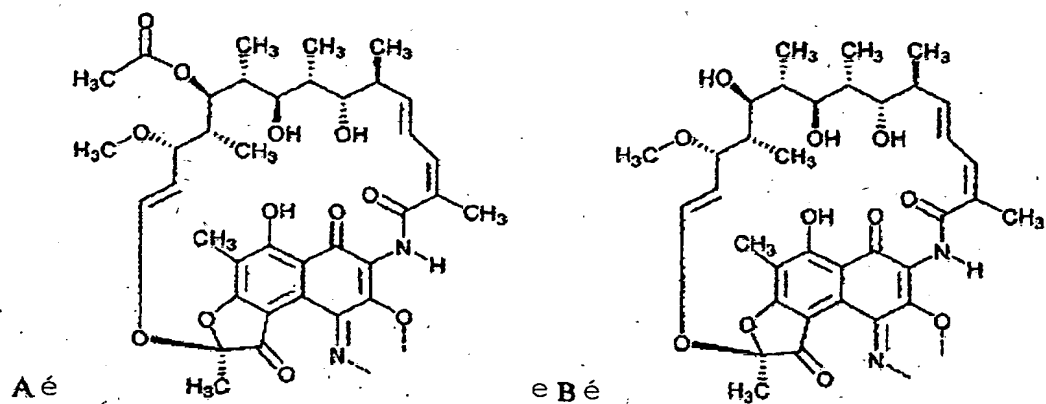
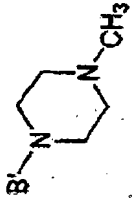
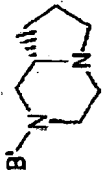
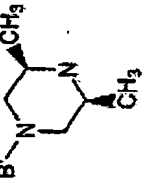
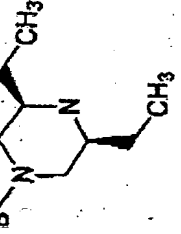
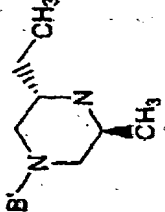
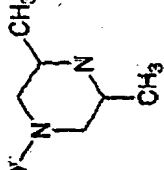
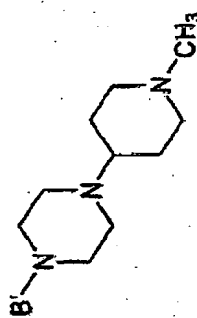
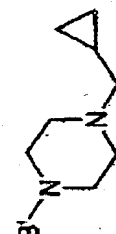
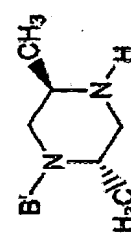
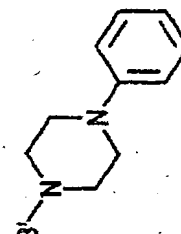
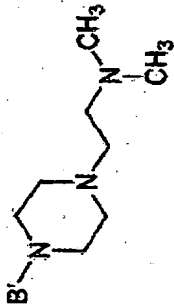
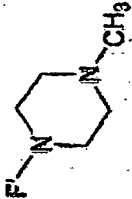
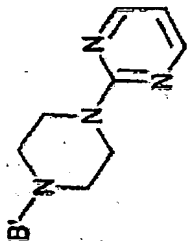
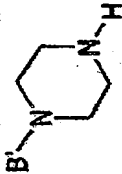


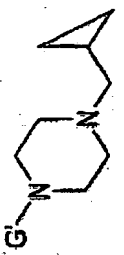
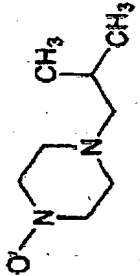
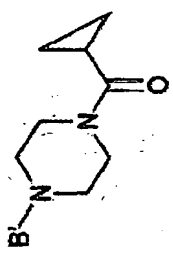
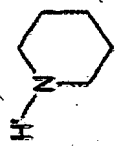
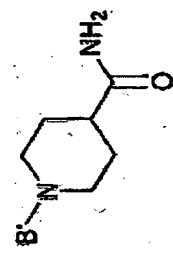
Tabela 3. Estruturas e valores de MIC dos compostos de fórmula (III)

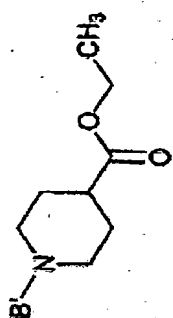
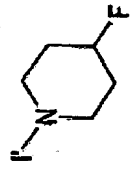
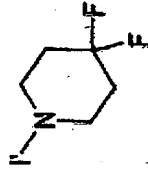
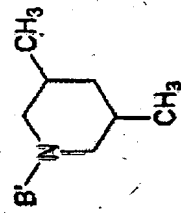
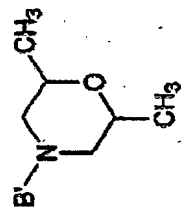
No. do Composto	Estrutura*	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
86		0.002	0.00012	0.015	0.25	4
87		0.002	0.00025	0.03	0.25	4
88		0.004	0.00025	0.03	0.25	8
89		0.03	0.001	>8	8	>8
90		0.008	0.0005	0.06	0.25	4
91		0.03	0.0005	0.12	0.25	4

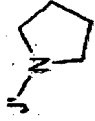
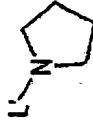
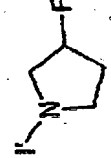
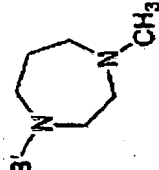
No. do Composto	Estrutura*	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
92		0.004	0.00025	0.12	0.25	8
93		0.004	0.00012	0.5	0.25	4
94		0.008	0.0005	0.5	0.25	8
95		0.12	0.001	8	2	>8
96		0.015	0.005	1	0.5	>8
97		1	2	>8	4	>8

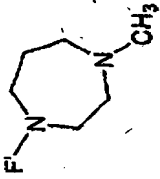
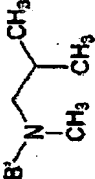
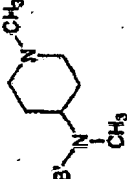
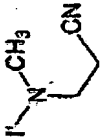
No. do Composto	Estrutura*	MIC (µg/mL)				
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
98		0.015	0.002	0.5	1	>8
99		0.008	0.0005	0.06	0.25	2
100		0.004	0.0005	0.12	0.25	4
101		0.008	0.0005	0.12	0.25	8
102		0.004	0.001	0.06	0.25	4

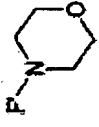
No. do Composto	Estrutura*	MIC (µg/mL)				
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
103		0.03	0.008	0.5	0.12	>8
104		0.002	0.00012	0.12	0.12	2
105		0.004	0.001	0.12	0.12	8
106		0.004	0.0005	0.25	0.12	>8
107		0.008	0.002	0.06	0.12	4

No. do Composto	Estrutura*	MIC (µg/mL)				
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
108		0.03	0.015	0.5	1	>8
109		0.03	0.008	0.5	0.5	8
110		0.015	0.004	0.5	0.25	8
111		1	0.12	4	2	1
112		0.03	0.002	1	0.25	>8

No. do Composto	Estrutura*	MIC (µg/mL)				
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
113		0.004	0.008	0.5	0.12	>8
114		0.03	0.008	0.5	0.12	8
115		0.03	0.015	1	0.25	>8
116		0.008	0.002	1	0.12	>
117		0.015	0.002	0.25	0.25	8

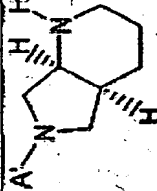
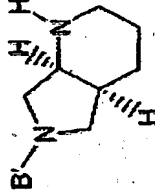
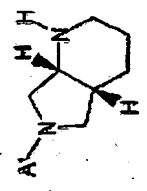
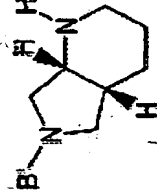
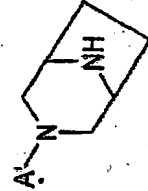
No. do Composto	Estrutura*	MIC (µg/mL)				
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
118		2	0.25	>8	8	>8
119		0.5	0.5	2	2	>8
120		0.5	0.06	4	1	>8
121		0.06	0.03	2	0.12	8
122		0.03	0.015	0.5	0.06	4
123		0.03	0.06	1	0.12	8
124		0.004	0.00012	0.03	0.25	4

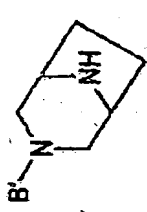
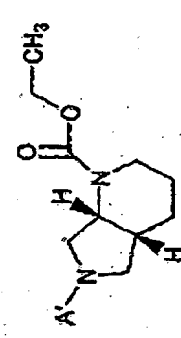
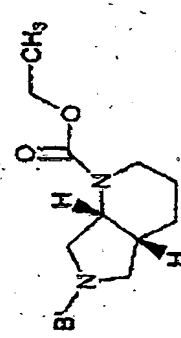
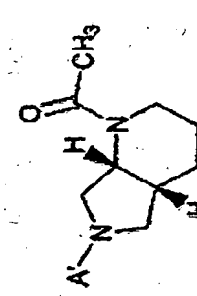
No. do Composto	Estrutura*	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
125		0.002	0.00025	0.25	0.12	2
126		0.03	0.004	1	0.25	8
127		0.5	0.06	4	1	>8
128		0.015	0.002	0.5	0.5	>8
129		0.004	0.00025	0.5	0.25	4
130		0.06	0.008	0.5	0.12	8
131		0.004	0.00025	0.06	0.12	>8

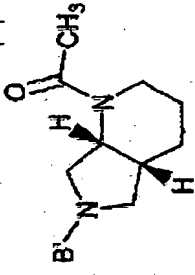
No. do Composto	Estrutura*	MIC (µg/mL)				
		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
132		0.015	0.001	0.5	0.06	4
133	R'—hydrogen	0.12	0.25	1	0.25	>8
134	D'—hydrogen	0.5	0.5	2	2	8
135	P'—hydrogen	0.06	0.03	2	0.5	>8
136	B'—hydrogen	0.004	0.002	0.12	0.25	8
137	S'—hydrogen	0.12	0.12	1	2	>8
138	N'—hydrogen	0.03	0.06	0.5	0.5	>8
139	I'—fluorine	0.03	0.03	0.5	0.5	>8

*A', B', C', D', E', F', G', H', I', J', K', L', M', N', O', P', Q', R' e S' são definidos acima.

Tabela 4. Estruturas e valores de MIC dos compostos de fórmula (IV)

No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
140		875.99		0.002	0.00012	0.12	0.12	4
141		925.039	> 300	0.015	0.00025	0.5	2	8
142		883.002	240-243	0.12	0.004	4	4	>8
143		925.039	> 320	0.004	0.00025	0.12	0.25	8
144		883.002	216-227	0.03	0.002	0.25	1	>8
145		911.012	210-212	0.008	0.00012	1	2	>8

No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
146		868.975	208-229	0.015	0.001	0.12	0.25	4
147		997.102	> 300	0.06	0.008	1	0.5	>8
148		955.065	> 300	0.008	0.00012	2	0.5	8
149		967.076	148-149	0.008	0.002	1	0.25	>8

No. do Composto	Estrutura*	MW	MP (°C)	MIC (µg/mL)				
				<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumo.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>H. flu</i>	<i>E. coli</i>
150		925.039	148-150	0.004	0.00006	2	0.5	>8

*A' e B' são conforme definidos acima. Exemplo: Eficácia de 25-O-deacetil-3'-hidróxi-5'-(4-metilpiperazinil) benzoxazinorifamicina contra *Staphylococcus aureus* em um modelo de infecção por corpo estranho

5 Exemplo: Eficácia de 25-O-deacetil-3'-hidróxi-5'-(4-metilpiperazinil) benzoxazinorifamicina contra *Staphylococcus aureus* em um modelo de infecção por corpo estranho

Nós avaliamos 25-O-deacetil-3'-hidróxi-5'-(4-metilpiperazinil) benzoxazinorifamicina (Composto 86) isoladamente e combinado com levofloxacin (LVX) contra *S. aureus* em um modelo estabelecido para infecções de corpo estranho (JID 1982;146:486).

Métodos: Quatro gaiolas de teflon foram implantadas nos lados de hamsters. Duas semanas depois, as gaiolas foram inoculadas com 2×10^4 cfu de *S. aureus* ATCC 29213. Vinte e quatro horas após a infecção, os animais foram tratados de modo intraperitoneal a cada 12 horas por quatro dias (consulte a Tabela 4). Cinco dias depois, o fluido da gaiola foi aspirado e cultivado para detectar *S. aureus* planctônico e incubado em meio líquido por 12 h à 37°C para detectar *S. aureus* aderente.

Resultados: O MIC ($\mu\text{g/ml}$) para 25-O-deacetil-3'-hidróxi-5'-(4-metilpiperazinil) benzoxazinorifamicina foi de 0,006, e para LVX 0,25. Os níveis de pico da gaiola excederam duas vezes seu MIC. Os fluidos das 12 gaiolas e as gaiolas de animais não tratados apresentaram crescimento de *S. aureus*. Os resultados estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5

Tratamento (mg/Kg/dia)	Crescimento no fluido da gaiola	Crescimento a partir dos implantes
LVX (10)	12/12 (100%)	12/12 (100%)
Composto 86(6)	0/12 (0%)	11/12 (92%)

8

Composto 86(6)+LVX (10)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
Composto 86(25)	0/12 (0%)	7/12 (58%)
Composto 86(25)+LVX (10)	0/12 (0%)	0/12 (0%)

Outras representações

Todas as publicações e patentes citadas nesta especificação estão incluídas aqui para referência, pois cada publicação ou patente individual foi específica e individualmente indicada para inclusão para referência. Embora a invenção precedente tenha sido descrita em alguns detalhes como forma de ilustração e exemplo para fins de clareza na compreensão, ficará prontamente aparente aos profissionais de habilidade comum na arte, sob orientação das explicações desta invenção, que determinadas alterações e modificações podem ser feitas sem se afastar dos princípios ou do escopo das reivindicações anexas.

Ainda que a invenção tenha sido descrita relacionada a representações específicas, será compreendido que ela está sujeita a modificações posteriores. Portanto, este requerimento deve cobrir quaisquer variações, usos ou adaptações da invenção que sequem, de modo geral, os princípios da invenção, inclusive afastamento da presente divulgação que venha a ser conhecido ou prática habitual na arte.

Outras representações estão incluídas nas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Um método de tratamento para uma infecção na articulação prostética em um paciente que dela necessita caracterizado por:
o dito método compreender a administração ao dito paciente de uma rifamicina de acordo com quaisquer das fórmulas (I) - (V) em uma quantidade efetiva para tratamento da dita infecção na articulação prostética.
2. O método da reivindicação 1, caracterizado por:
a dita rifamicina ser selecionada dentre os Componentes 1-150.
3. O método da reivindicação 1, caracterizado por:
posteriormente compreender a administração ao dito paciente de um segundo antibiótico selecionado do grupo que consiste em azitromicina, claritromicina, eritromicina, gatifloxacina, levofloxacina, amoxicilina, metronidazole, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandole, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, carbapenema, ceftazidima, cefixime, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinira, cefpiroma, cefepima, BAL5788, BAL9141, imipenema, ertapenema, meropenema, astreonama, clavulanato, sulbactama, tazobactama, estreptomicina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibekalina, isepamicina, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, telitromicina, ABT-773, lincomicina, clindamicina, vancomicina, oritavancina, dalbavancina, teicoplanina, quinupristina e dalfopristina, sulfanilamida, ácido para-aminobenzóico, sulfadiazina, sulfisoxazole, sulfametoxazole, sulfatalidina, linezolida, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacina, perfloxacina, enoxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, temafloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, grepafloxacina, sparfloxacina, trovafloxacina, clinafloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina, sitafloxacina, daptomicina, garenoxacina, ramoplanina, ácido fusídico, faropenema, polimixina, tigeciclina, AZD2563, e trimetoprima, sendo a dita rifamicina e o dito

segundo antibiótico administrados com 14 dias entre um e outro.

4. O método da reivindicação 1, caracterizado por:

a dita infecção na articulação prostética ser uma infecção causada por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Streptococcus* spp.,
 5 *Enterococcus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus magnus*,
Fusobacterium spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., ou *Pseudomonas aeruginosa* sensível e resistente à metilicina.

5. O método da reivindicação 1, caracterizado por:

a dita rifamicina ser administrada ao dito paciente numa quantidade entre 0,001
 10 mg e 1000 mg, de uma a quatro vezes por dia, de um dia até nove meses.

6. Um método para tratamento de artrite infecciosa em um paciente que dele necessite, caracterizado por:

o dito método compreender a administração ao dito paciente de uma rifamicina de acordo com quaisquer das fórmulas (I) - (V) em uma quantidade efetiva para
 15 tratamento da dita artrite infecciosa.

7. O método da reivindicação 6, caracterizado por:

a dita rifamicina ser selecionada dentre os Componentes 1-150.

8. O método da reivindicação 6, caracterizado por:

posteriormente compreender a administração ao dito paciente de um segundo
 20 antibiótico selecionado do grupo que consiste em azitromicina, claritromicina, eritromicina, gatifloxacina, levofloxacina, amoxicilina, metronidazole, penicilina G, penicilina V, metilicina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina,
 25 cefamandole, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, carbapenema, cefoxitina, cefmatozole, cefotaxima, ceftioxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixime, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinira, cefpiroma, cefepima, BAL5788, BAL9141, imipenema, ertapenema, meropenema, astreonama, clavulanato, sulbactama, tazobactama,
 30 estreptomicina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibekalina, isepamicina, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina,

metaciclina, doxiciclina, telitromicina, ABT-773, lincomicina, clindamicina, vancomicina, oritavancina, dalbavancina, teicoplanina, quinupristina e dalfopristina, sulfanilamida, ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazole, sulfametoxazole, sulfatidina, linezolida, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, perfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, temafloxacin, lomefloxacin, fleroxacin, grepafloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, sitafloxacin, daptomicina, garenoxacin, ramoplanina, ácido fusídico, faropenem, polimixina, tigeciclina, AZD2563, e trimetoprima, sendo a dita rifamicina e o dito segundo antibiótico administrados com 14 dias entre um e outro.

9. O método da reivindicação 6, caracterizado por:

a dita artrite infecciosa ser causada por ou associada a uma infecção de *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Borrelia burgdorferi*, *Kingella kingae*, *Escherichia coli*, *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus magnus*, *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Eikenella corrodens*, *Pseudomonas*, *Moraxella* spp., *Haemophilus* spp., *Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium marinum* ou *Mycobacterium kansasii*.

10. O método da reivindicação 6, caracterizado por:

a dita rifamicina ser administrada ao dito paciente numa quantidade entre 0,001 mg e 1000 mg, de uma a quatro vezes por dia, de um dia até nove meses.

11. Um método para tratamento de osteomielite em um paciente que dele necessite, caracterizado por:

o dito método compreender a administração ao dito paciente de uma rifamicina de acordo com quaisquer das fórmulas (I) - (V) em uma quantidade efetiva para tratamento da dita osteomielite.

12. O método da reivindicação 11, caracterizado por:

a dita rifamicina ser selecionada dentre os Componentes 1-150.

13. O método da reivindicação 11, caracterizado por:

posteriormente compreender a administração ao dito paciente de um segundo antibiótico selecionado do grupo que consiste em azitromicina, claritromicina,

eritromicina, gatifloxacina, levofloxacina, amoxicilina, metronidazole, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, 5 cefamandole, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, carbapenema, cefoxitina, cefmatozole, cefotaxima, ceftioxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixime, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinira, cefpiroma, cefepima, BAL5788, BAL9141, imipenema, ertapenema, meropenema, astreonama, clavulanato, sulbactama, tazobactama, 10 estreptomicina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibekalina, isepamicina, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, telitromicina, ABT-773, lincomicina, clindamicina, vancomicina, oritavancina, dalbavancina, teicoplanina, quinupristina e 15 dalfopristina, sulfanilamida, ácido para-aminobenzóico, sulfadiazina, sulfisoxazole, sulfametoxazole, sulfatalidina, linezolida, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacina, perfloxacina, enoxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, temafloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, grepafloxacina, sparfloxacina, trovafloxacina, clinafloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina, sitafloxacina, 20 daptomicina, garenoxacina, ramoplanina, ácido fusídico, faropenema, polimixina, tigeciclina, AZD2563, e trimetoprima, sendo a dita rifamicina e o dito segundo antibiótico administrados com 14 dias entre um e outro.

14. O método da reivindicação 11, caracterizado por:

25 a dita osteomielite ser uma infecção de *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp. dos Grupos A e B, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* spp., ou *Colidiform bacilli*.

15. O método da reivindicação 11, caracterizado por:

a dita rifamicina ser administrada ao dito paciente numa quantidade entre 0,001 mg e 1000 mg, de uma a quatro vezes por dia, de um dia até nove meses.

30 16. Um método para reduzir os riscos de infecção durante a colocação de uma prótese ou outro implante médico, caracterizado por:

o dito método compreender a administração ao dito paciente de uma rifamicina

de acordo com quaisquer das fórmulas (I) - (V), anteriormente ou simultaneamente com a aplicação do dito implante.

17. Um método para reduzir os riscos de infecção durante a injeção numa articulação, caracterizado por:

- 5 o dito método compreender a administração ao dito paciente de uma rifamicina de acordo com quaisquer das fórmulas (I) - (V) , anteriormente ou simultaneamente à dita injeção.

18. O método da reivindicação 17, caracterizado por:

- 10 a dita injeção ser uma injeção de hialuronano, sendo a rifamicina administrada sistematicamente ou por injeção na dita articulação.

19. Um implante ortopédico caracterizado por:

liberar rifamicina de quaisquer das fórmulas (I)-(V).

20. O implante ortopédico da reivindicação 19 caracterizado por:

a dita rifamicina ser selecionada dentre os Componentes 1-150.

- 15 21. O implante ortopédico da reivindicação 19, caracterizado por:

o dito implante posteriormente liberar um segundo antibiótico selecionado de um grupo consistindo em azitromicina, claritromicina, eritromicina, gatifloxacina, levofloxacina, amoxicilina, metronidazole, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandole, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, carbapenema, ceftioxima, cefmatozole, cefotaxima, ceftioxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixime, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinira, cefpiroma, cefepima, BAL5788, BAL9141, imipenema, 25 ertapenema, meropenema, astreonama, clavulanato, sulbactama, tazobactama, estreptomicina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibekalina, isepamicina, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, telitromicina, ABT-773, lincomicina, 30 clindamicina, vancomicina, oritavancina, dalbavancina, teicoplanina, quinupristina e dalfopristina, sulfanilamida, ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazole, sulfametoxazole, sulfatalidina, linezolida, ácido

nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, perfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, temafloxacin, lomefloxacin, fleroxacin, grepafloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, sitafloxacin, daptomicina, garenoxacin, ramoplanina, ácido fusídico, faropenem, polimixina, tigeciclina, AZD2563, e trimetoprima.

5

22. O implante ortopédico da reivindicação 19, caracterizado por:

o dito implante ser coberto ou revestido no todo ou em parte com a composição compreendendo a dita rifamicina.

23. O implante ortopédico da reivindicação 22, caracterizado por:

10

a composição posteriormente compreender um polímero.

24. O implante ortopédico da reivindicação 23, caracterizado por:

o dito polímero ser um polímero biodegradável ou não-biodegradável.

25. Um implante médico caracterizado por:

liberar uma rifamicina de acordo com quaisquer das fórmulas (I)-(V).

15

26. O implante médico da reivindicação 25, caracterizado por:

o dito implante ser coberto ou revestido no todo ou em parte com a composição

27. O implante médico da reivindicação 26, caracterizado por:

a composição posteriormente compreender um polímero.

28. O implante médico da reivindicação 27, caracterizado por:

20

o dito polímero ser um polímero biodegradável ou não-biodegradável.

29. O implante médico da reivindicação 25, caracterizado por:

o dito implante médico ser um aparelho intravascular, um *stent*, um cateter vascular, uma válvula protética para o coração, um marca-passo cardíaco, um desfibrilador cardioversor implantável, enxerto vascular, implantes de ouvido, nariz ou garganta, implante urológico, tubo endotraqueal ou de traqueostomia, cateter para diálise, derivação de CNS, implante ortopédico, implante de cirurgia plástica, aparelho neurológico ou neurocirúrgico, ou implante ocular.

25

30. O implante da reivindicação 25, caracterizado por:

a dita ramificina ser selecionada dentre os componentes 1-150.

30

31. O implante da reivindicação 25, caracterizado por:

o dito implante posteriormente liberar um segundo antibiótico selecionado do grupo que consiste em azitromicina, claritromicina, eritromicina, gatifloxacin,

- levofloxacin, amoxicillin, metronidazole, penicillin G, penicillin V, methicillin, oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, nafcillin, ampicillin, carbenicillin, ticarcillin, mezlocillin, piperacillin, azlocillin, temocillin, cefalotin, cefapirin, cefradin, cefaloridin, cefazolin, cefamandole, cefuroxime, cefalexin, cefprozil,
- 5 cefaclor, loracarbef, carbapenem, cefoxitin, cefmoxazole, cefotaxime, ceftioxin, ceftriaxone, cefoperazone, ceftazidime, cefixime, cefpodoxime, ceftibuten, cefdinir, cefpirome, cefepime, BAL5788, BAL9141, imipenem, ertapenem, meropenem, astreonam, clavulanate, sulbactam, tazobactam, streptomycin, neomycin, kanamycin, paromycin, gentamicin,
- 10 tobramycin, amikacin, netilmicin, spectinomycin, sisomicin, dibekalin, isepamicin, tetracycline, clortetracycline, demeclocycline, minocycline, oxitetracycline, metacycline, doxycycline, telitromycin, ABT-773, lincomycin, clindamycin, vancomycin, oritavancin, dalbavancin, teicoplanin, quinupristin and dalbopristin, sulfanilamide, para-aminobenzoic acid,
- 15 sulfadiazine, sulfisoxazole, sulfamethoxazole, sulfathalidine, linezolid, acid nalidixic, acid oxolinic, norfloxacin, pefloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, temafloxacin, lomefloxacin, fleroxacin, grepafloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, sitafloxacin, daptomycin, garenoxacin, ramoplanin, acid fusidic,
- 20 faropenem, polymixin, tigecycline, AZD2563, and trimetoprim.

32. Uma composio caracterizada por:

compreender um polímero e uma rifamicina de acordo com quaisquer das fórmulas (I)-(V).

33. A composio da reivindicao 32 caracterizada por:

- 25 o dito polímero ser um polímero biodegradável ou não-biodegradável.

34. A composio da reivindicao 32 caracterizada por:

a dita ramificina ser selecionada dentre os componentes 1-150.

35. A composio da reivindicao 32 caracterizada por:

- 30 posteriormente o dito implante liberar um segundo antibiótico selecionado do grupo que consiste em azitromicina, claritromicina, eritromicina, gatifloxacin, levofloxacin, amoxicillin, metronidazole, penicillin G, penicillin V, methicillin, oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, nafcillin, ampicillin, carbenicillin, ticarcillin,

- mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandole, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, carbapenema, cefoxitina, cefmatozole, cefotaxima, ceftioxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixime, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinira, cefpiroma, cefepima, BAL5788, BAL9141, imipenema, ertapenema, meropenema, astreonama, clavulanato, sulbactama, tazobactama, estreptomicina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibekalina, isepamicina, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina; metaciclina, doxiciclina, telitromicina, ABT-773, lincomicina, clindamicina, vancomicina, oritavancina, dalbavancina, teicoplanina, quinupristina e dalfopristina, sulfanilamida, ácido para-aminobenzóico, sulfadiazina, sulfisoxazole, sulfametoxazole, sulfatalidina, linezolida, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, perfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, temafloxacin, lomefloxacin, fleroxacin, grepafloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, sitafloxacin, daptomicina, garenoxacin, ramoplanina, ácido fusídico, faropenema, polimixina, tigeciclina, AZD2563, e trimetoprima.
36. Um método para reduzir ou inibir infecções associadas com um implante médico, caracterizado por:
- o dito método compreender a etapa de introduzir em um paciente um implante médico que tem sido coberto ou revestido com uma rifamicina de acordo com quaisquer das fórmulas (I)-(V).
37. A composição da reivindicação 36 caracterizada por:
- a dita ramificina ser selecionada dentre os componentes 1-150.
38. A composição da reivindicação 36 caracterizada por:
- posteriormente o dito implante liberar um segundo antibiótico selecionado do grupo que consiste em azitromicina, claritromicina, eritromicina, gatifloxacin, levofloxacin, amoxicilina, metronidazole, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandole, cefuroxima, cefalexina, cefprozil,

- cefaclor, loracarbef, carbapenema, cefoxitina, cefmatozole, cefotaxima, ceftioxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixime, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinira, cefpiroma, cefepima, BAL5788, BAL9141, imipenema, ertapenema, meropenema, astreonama, clavulanato, sulbactama,
- 5 tazobactama, estreptomina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibekalina, isepamicina, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, telitromicina, ABT-773, lincomicina, clindamicina, vancomicina, oritavancina, dalbavancina, teicoplanina,
- 10 quinupristina e dalfopristina, sulfanilamida, ácido para-aminobenzóico, sulfadiazina, sulfisoxazole, sulfametoxazole, sulfatalidina, linezolida, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, perfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, temafloxacin, lomefloxacin, fleroxacin, grepafloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin,
- 15 sitafloxacin, daptomicina, garenoxacin, ramoplanina, ácido fusídico, faropenema, polimixina, tigeciclina, AZD2563, e trimetoprima.
39. Um método para fazer um implante médico, caracterizado por:
compreender uma etapa de cobrir ou revestir o dito implante médico rifamicina de acordo com uma quaisquer das fórmulas (I)-(V).
- 20 40. O método de reivindicação 39, caracterizado por:
o dito implante médico ser coberto ou revestido com a dita rifamicina por gotejamento ou impregnação.
41. A composição da reivindicação 40 caracterizada por:
a dita ramificina ser selecionada dentre os componentes 1-150.
- 25 42. A composição da reivindicação 40 caracterizada por:
posteriormente o dito implante liberar um segundo antibiótico selecionado do grupo que consiste em azitromicina, claritromicina, eritromicina, gatifloxacin, levofloxacin, amoxicilina, metronidazole, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, carbenicilina, ticarcilina,
- 30 mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandole, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, carbapenema, cefoxitina, cefmatozole, cefotaxima,

- ceftioxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixime, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinira, cefpiroma, cefepima, BAL5788, BAL9141, imipenema, ertapenema, meropenema, astreonama, clavulanato, sulbactama, tazobactama, estreptomicina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibekalina, isepamicina, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, telitromicina, ABT-773, lincomicina, clindamicina, vancomicina, oritavancina, dalbavancina, teicoplanina, quinupristina e dalfopristina, sulfanilamida, ácido para-aminobenzóico, sulfadiazina, sulfisoxazole, sulfametoxazole, sulfatalidina, linezolida, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, perfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, temafloxacin, lomefloxacin, fleroxacin, grepafloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, sitafloxacin, daptomicina, garenoxacin, ramoplanina, ácido fusídico, faropenema, polimixina, tigeciclina, AZD2563, e trimetoprima.

43. Um conjunto caracterizado por:

- (a) uma rifamicina de acordo com quaisquer das fórmulas (I)-(V); e
- (b) instruções para administração da dita rifamicina e, opcionalmente, um segundo antibiótico, a um paciente tendo uma infecção numa articulação protética, artrite infecciosa, osteomielite e uma infecção por rejeição a um corpo estranho.

44. Um conjunto caracterizado por:

- (a) uma rifamicina de acordo com quaisquer das fórmulas (I)-(V);
- (b) um segundo antibiótico; e
- (c) instruções para administração da dita rifamicina e o dito segundo antibiótico, a um paciente tendo uma infecção numa articulação protética, artrite infecciosa, osteomielite e uma infecção por rejeição a um corpo estranho.

45. Um conjunto caracterizado por:

- (a) uma composição compreendendo (i) rifamicina de acordo com quaisquer das fórmulas (I)-(V) e (ii) um segundo antibiótico; e
- (b) instruções para administração da dita composição a um paciente tendo uma infecção numa articulação protética, artrite infecciosa, osteomielite e uma

infecção por rejeição a um corpo estranho.

Resumo

USOS DE RIFAMICINAS. A invenção fornece métodos, composições e kits para o tratamento de várias infecções bacterianas, inclusive infecções nas articulações prostéticas, infecções causadas por implantes médicos, artrite infecciosa e osteomielite. Os métodos, as composições e os kits usam rifamicinas de qualquer uma das fórmulas (I)-(V).